

ΠΜΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΚΛΗΡΟΥ ΜΑΡΙΑ - ΣΤΥΛΙΑΝΗ

Παράγοντες που συντελούν στην ετερογένεια της θνητότητας
(Case Fatality Rate) στη νόσο COVID-19

ΑΘΗΝΑ, 2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Εγκρίθηκε την..... από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
----------------------	----------------	-----------------

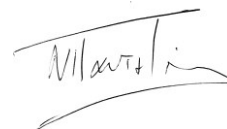
B. ΣΥΨΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
------------------------------	------------------------------------



A. ΜΠΟΥΡΝΕΤΑΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
----------------------	------------------



N. ΠΑΝΤΑΖΗΣ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
--------------------	--------------------------------



Ευχαριστίες

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Βάνα Σύψα, αρχικά για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί της, αλλά και για τη συνεχή καθοδήγηση, υποστήριξη και βοήθεια που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκειά της.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή κύριο Ν. Πανταζή για τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε κατά τη διεξαγωγή της εν λόγω έρευνας, αλλά και τη συμμετοχή του στην τριμελή μου επιτροπή. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Ε. Σαμόλη για την πολύτιμη βοήθειά της κατά τη διάρκεια της ανάλυσης. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κύριο Α. Μπουρνέτα, για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον υποψήφιο διδάκτορα κύριο Σ. Ρούσσο για τα δεδομένα που μου έδωσε για την έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα.

Περιεχόμενα

Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	vii
Κατάλογος Πινάκων.....	x
Πρόλογος.....	xiii
Κεφάλαιο 1: Η νόσος COVID-19	1
1.1 Ετυμολογία και δομή του ιού SARS-CoV-2.....	1
1.2 Επιδημιολογία.....	2
1.3 Παθογένεια	4
1.4 Συμπτώματα και κλινική εικόνα.....	5
1.5 Πρόληψη.....	6
1.6 Διάγνωση και θεραπεία	10
1.7 Σύγκριση νόσου COVID-19 και εποχικής γρίπης.....	12
Κεφάλαιο 2: Θνητότητα λόγω της νόσου COVID-19	14
2.1 Ορισμός CFR.....	14
2.2 Ορισμός IFR	16
2.3 Προβλήματα στην εκτίμηση της θνητότητας μέσω των CFR και IFR	17
Κεφάλαιο 3: Παράγοντες που σχετίζονται με τη θνητότητα από τη νόσο COVID-19	21
3.1 Ανάλυση σχετιζόμενων με τη θνητότητα παραγόντων	21
3.2 Συζήτηση των σχετιζόμενων με τη θνητότητα παραγόντων σε διάφορες χώρες.....	27
3.3 Σκοπός παρούσας έρευνας	32
Κεφάλαιο 4: Υλικό και Μέθοδοι	33
4.1 Συλλογή και πηγή δεδομένων	33
4.1.1 Συλλογή και πηγή δεδομένων για την Ελλάδα.....	33
4.1.2 Συλλογή και πηγή δεδομένων για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης	34
4.2 Περιγραφή εξεταζόμενων μεταβλητών	37
4.2.1 Εκτίμηση CFR	37

4.2.2 Εμβολιασμός και Αναμνηστική Δόση	37
4.2.3 Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	38
4.2.4 Παραλλαγές Δέλτα και Όμικρον	39
4.2.5 Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	39
4.2.6 Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	39
4.2.7 Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης χωρών	40
4.3 Στατιστικές μέθοδοι.....	40
4.3.1 Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων για την Ελλάδα.....	40
4.3.1.1 Ανάλυση χρονοσειρών	40
4.3.1.2 Κατανομή Poisson.....	41
4.3.1.3 Ημι-πιθανοφάνεια	42
4.3.1.4 Αυτοσυσχέτιση.....	43
4.3.1.5 Έλεγχος πιθανών συγχυτικών παραγόντων	44
4.3.1.6 Γενικευμένα προσθετικά μοντέλα.....	45
4.3.1.7 Συνάρτηση Εξομάλυνσης.....	47
4.3.1.8 Κριτήρια επιλογής μοντέλου.....	48
4.3.1.9 Στατιστική ανάλυση	49
4.3.2 Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	50
4.3.2.1 Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα (ΓΓΜ) με την εξαρτημένη $Y \sim \text{Poisson}$	50
4.3.2.2 Κριτήρια επιλογής τελικού μοντέλου	51
4.3.2.3 Στατιστική ανάλυση	52
Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα ανάλυσης στην Ελλάδα	53
5.1 Περιγραφική Στατιστική.....	53
5.1.1 Θνητότητα στην Ελλάδα.....	53
5.1.2 Θνητότητα στην Ελλάδα ανά χρονική περίοδο	60
5.2 Διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη θνητότητα (CFR) από τη νόσο COVID-19	67

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα ανάλυσης για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	71
6.1 Περιγραφική Στατιστική.....	71
6.2 Διερεύνηση παραγόντων που συμβάλλουν στην ετερογένεια του CFR στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης	90
6.2.1 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020....	90
6.2.2 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021 ...	93
6.2.3 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021	96
6.2.4 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022.....	100
Κεφάλαιο 7: Συζήτηση.....	105
7.1 Ανασκόπηση αποτελεσμάτων	105
7.2 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα έρευνας	107
7.3 Προτάσεις μελλοντικής έρευνας	108
Περίληψη.....	109
Abstract	112
Παράρτημα.....	114
Βιβλιογραφία.....	123
Ιστοσελίδες	133

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1: Παράγοντες που συντελούν στην ετερογένεια της θνητότητας από τη νόσο COVID-19.....	27
Διάγραμμα 2: Διαχρονική εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού θανάτων από τη νόσο COVID-19 στην Ελλάδα.....	53
Διάγραμμα 3: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα.....	54
Διάγραμμα 4: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και διάμεση ηλικία κρουσμάτων (σε έτη).....	55
Διάγραμμα 5: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ.....	56
Διάγραμμα 6: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και εμβολιασμός-λήψη αναμνηστικής δόσης.....	57
Διάγραμμα 7: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και εμβολιασμός ανά ηλικιακή ομάδα.....	57
Διάγραμμα 8: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και λήψη αναμνηστικής δόσης ανά ηλικιακή ομάδα.....	58
Διάγραμμα 9: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και δείκτης αυστηρότητας μέτρων.....	59
Διάγραμμα 10: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και αριθμός διασωληνωμένων ασθενών.....	59
Διάγραμμα 11: Εξέλιξη του εβδομαδιαίου CFR στην Ελλάδα ανά εξεταζόμενη περίοδο.....	65
Διάγραμμα 12: Εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού θανάτων στην Ελλάδα ανά εξεταζόμενη περίοδο.....	65
Διάγραμμα 13: Εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού κρουσμάτων στην Ελλάδα ανά εξεταζόμενη περίοδο.....	66
Διάγραμμα 14: Εξέλιξη του CFR στην πάροδο του χρόνου συναρτήσει των κύριων επιδράσεων των μεταβλητών του μοντέλου.....	70

Διάγραμμα 15: CFR στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους: Φεβρουάριος 2020 έως Ιούνιος 2020, Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022.....	74
Διάγραμμα 16: Ποσοστά πλήρους εμβολιασμού στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022.....	76
.....	77
Διάγραμμα 17: Ποσοστά πλήρους εμβολιασμού των ατόμων ηλικίας 60+ στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022.....	77
.....	78
Διάγραμμα 18: Ποσοστά ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022.....	78
.....	78
Διάγραμμα 19: Ποσοστά ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβαν αναμνηστική δόση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022.....	80
Διάγραμμα 20: Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης	80
Διάγραμμα 21: Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανά 100.000 άτομα.....	81
Διάγραμμα 22: Ποσοστό καπνιστών ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	82
Διάγραμμα 23: Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	83
Διάγραμμα 24: Διάμεση ηλικία πληθυσμού ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	83
Διάγραμμα 25: Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	84
Διάγραμμα 26: Αριθμός κλινών (ανά 100.000 άτομα) ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης ..	84
Διάγραμμα 27: Πληθυσμός ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (δεδομένα του 2020).....	85
Διάγραμμα 28: Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης	86

Διάγραμμα 29: Δείκτης αυστηρότητας μέτρων ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους: Φεβρουάριος 2020 έως Ιούνιος 2020, Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022	87
Διάγραμμα 30: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης	88
Διάγραμμα 31: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης	88
Διάγραμμα 32: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης	89
Διάγραμμα 33: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης	90

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν για την ανάλυση στην Ελλάδα.....	33
Πίνακας 2: Μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν για την ανάλυση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης.....	35
Πίνακας 3: Περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών για το χρονικό διάστημα από Φεβρουάριο 2020 έως Αύγουστο 2020.....	61
Πίνακας 4: Περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών για το χρονικό διάστημα από Σεπτέμβριο 2020 έως Ιανουάριο 2021	62
Πίνακας 5: Ποσοστά εμβολιασμού κατά της νόσου COVID-19 έως τη 2 ^η εβδομάδα του 2022	63
Πίνακας 6: Περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών για το χρονικό διάστημα από Φεβρουάριο 2021 έως Ιανουάριο 2022.....	64
Πίνακας 7: Αποτελέσματα συντελεστή Spearman για το σύνολο των εξεταζόμενων μεταβλητών	67
Πίνακας 8: Αποτελέσματα μοντέλου Quasi – Poisson με εξαρτημένη μεταβλητή τους θανάτους, offset τα κρούσματα και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων, τον εμβολιασμό σε άτομα ηλικίας 70+ και τη λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+.....	69
Πίνακας 9: CFR ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στο τέλος κάθε εξεταζόμενης χρονικής περιόδου	72
Πίνακας 10: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές.....	91
Πίνακας 11: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές το ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+, το ποσοστό καπνιστών, τον αριθμό κλινών, τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη και το ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας.....	93

Πίνακας 12: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές.....	94
Πίνακας 13: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού, τον αριθμό κλινών, τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη και τα διαγνωστικά τεστ.....	96
Πίνακας 14: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές.....	97
Πίνακας 15: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού, τον εμβολιασμό στον γενικό πληθυσμό και τη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	100
Πίνακας 16: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές.....	101
Πίνακας 17: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τα διαγνωστικά τεστ, τον εμβολιασμό στον γενικό πληθυσμό και τη λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό.....	104
Πίνακας 18: Σύνολο διαγνωστικών τεστ και δείκτης αυστηρότητας μέτρων ανά χώρα και περίοδο	114
Πίνακας 19: Μέγιστη τιμή του ποσοστού εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό και στα άτομα ηλικίας 60+ με το πέρας του Φεβρουαρίου 2021	115
Πίνακας 20: Μέγιστη τιμή του ποσοστού εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό και στα άτομα ηλικίας 60+ με το πέρας του Νοεμβρίου 2021	115
Πίνακας 21: Μέγιστη τιμή του ποσοστού εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό και στα άτομα ηλικίας 60+ με το πέρας του Μαΐου 2022	116
Πίνακας 22: Λοιπές εξεταζόμενες μεταβλητές με μη μεταβαλλόμενες τιμές μεταξύ των τεσσάρων εξεταζόμενων χρονικών διαστημάτων.....	117

Πίνακας 23: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020	118
Πίνακας 24: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021	119
Πίνακας 25: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021	120
Πίνακας 26: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022	121

Πρόλογος

Η εμφάνιση της πανδημίας της νόσου COVID-19 έχει αποτελέσει αντικείμενο συστηματικής μελέτης τα τελευταία δύο χρόνια, με πληθώρα ερευνών να εστιάζουν στη διερεύνηση της θνητότητας από την εν λόγω νόσο (Case Fatality Rate, CFR). Προγενέστερες έρευνες έχουν δείξει ότι η θνητότητα από τη νόσο COVID-19 παρουσιάζει ετερογένεια τόσο διαχρονικά, όσο και μεταξύ χωρών, προτάσσοντας έτσι την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η εκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 στην Ελλάδα διαχρονικά και η διερεύνηση των σχετιζόμενων παραγόντων, καθώς επίσης, η διερεύνηση των παραγόντων που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας περιγράφονται ορισμένες βασικές έννοιες για τη νόσο COVID-19, όπως είναι η ετυμολογία και η δομή του ιού SARS-CoV-2, η επιδημιολογία, η παθογένεια, τα συμπτώματα και η κλινική εικόνα, η πρόληψη, η διάγνωση και η θεραπεία και η σύγκριση της εν λόγω νόσου με τη γρίπη. Στη συνέχεια, στο δεύτερο κεφάλαιο δίνονται οι ορισμοί των δεικτών θνητότητας από τη νόσο COVID-19 και έπειτα, παρουσιάζονται τα προβλήματα που καθιστούν δύσκολο τον υπολογισμό τους.

Ακολούθως, στο τρίτο κεφάλαιο αναλύονται οι παράγοντες που σχετίζονται με τη θνητότητα από τη νόσο COVID-19, με βάση τη βιβλιογραφία, και συζητούνται οι παράγοντες που ενδεχομένως εξηγούν την ετερογένεια μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Το συγκεκριμένο κεφάλαιο ολοκληρώνεται με την καταγραφή του σκοπού της παρούσας έρευνας και την αναγκαιότητα διεξαγωγής της.

Στο τέταρτο κεφάλαιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αρχικά παρουσιάζονται το υλικό που συλλέχθηκε και οι πηγές από τις οποίες λήφθηκε. Εν συνεχεία, αναλύονται οι στατιστικές μέθοδοι που αξιοποιήθηκαν για τις ανάγκες της εν λόγω εργασίας. Στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα που εξήχθησαν αναφορικά με την ανάλυση στην Ελλάδα, ενώ στο έκτο κεφάλαιο αναλύονται τα αποτελέσματα που αφορούσαν τους παράγοντες που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Επίσης, στο έβδομο κεφάλαιο πραγματοποιείται η συζήτηση των αποτελεσμάτων που εξήχθησαν, καθώς επίσης, παρατίθενται τόσο οι περιορισμοί της έρευνας, όσο και προτάσεις

για περαιτέρω έρευνα. Η παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνεται με τον κατάλογο των βιβλιογραφικών πηγών και την επισύναψη ορισμένων πινάκων στο παράρτημα.

Κεφάλαιο 1: Η νόσος COVID-19

1.1 Ετυμολογία και δομή του ιού SARS-CoV-2

Τον Δεκέμβριο του 2019, μια σειρά περιστατικών άτυπης οξείας αναπνευστικής νόσου εμφανίστηκε σε αγορά θαλασσινών στην πόλη Γιουχάν της Κίνας και γρήγορα εξαπλώθηκε σε άλλες περιοχές και χώρες. Αμέσως ανακαλύφθηκε ότι ένας νέος κορωνοϊός (coronavirus, CoV) ήταν υπεύθυνος για τη νόσο αυτή, ο οποίος ονομάστηκε ως κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Η ονομασία αυτή που του αποδόθηκε έγκειται στην υψηλή ομολογία (~80%) που παρουσιάζει με τον ιό SARS-CoV (Lu *et al.*, 2020; Zhou, P. *et al.*, 2020), ο οποίος προκάλεσε το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (severe acute respiratory syndrome, SARS) και υψηλή θνητότητα κατά τη χρονική περίοδο 2002-2003 (Ksiazek *et al.*, 2003).

Η πιο πιθανή προέλευση του SARS-CoV-2 είναι η φυσική επιλογή του ιού σε ένα ζωικό ξενιστή ακολουθούμενη από ζωνοτική μεταφορά (Andersen *et al.*, 2020). Επίσης, η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο βρέθηκε να διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην επακόλουθη έξαρση της νόσου (Li *et al.*, 2020). Η νόσος που προκλήθηκε από τον ιό SARS-CoV-2 ονομάστηκε ασθένεια του κορωνοϊού 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19) και στις 11 Μαρτίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) κήρυξε πανδημία την έξαρση της νόσου αυτής (Hu *et al.*, 2021). Η COVID-19 έχει εξαπλωθεί παγκοσμίως σε 223 χώρες πλήττοντας μεγάλο αριθμό ανθρώπων (Worldometer, 2021). Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. μέχρι τις 12 Ιανουαρίου 2022 είχαν καταγραφεί 308.458.509 περιστατικά COVID-19 και 5.492.595 θάνατοι ασθενών.

Οι κορωνοϊοί μπορούν να προσβάλλουν διάφορα είδη ζώων, όπως νυχτερίδες, πτηνά, και τρωκτικά, ενώ ορισμένοι από αυτούς μπορούν να μολύνουν και τον άνθρωπο και να προκαλέσουν ήπιες έως και θανατηφόρες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Χωρίζονται με βάση τη γονιδιωματική τους δομή σε τέσσερα γένη, τα α, β, γ και δ, όπου τα γένη α και β προσβάλλουν κυρίως τα θηλαστικά, ενώ τα γένη γ και δ κυρίως τα πτηνά (Channappanavar, Zhao and Perlman, 2014; Cui, Li and Shi, 2019). Έως τώρα, είναι γνωστοί επτά κορωνοϊοί, οι οποίοι μολύνουν ανθρώπους, οι τέσσερις εκ των οποίων (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63) προκαλούν το κοινό κρυολόγημα. Τα άλλα τρία ανθρώπινα παθογόνα περιλαμβάνουν τους ιούς SARS-CoV και SARS-CoV-2, που

προαναφέρθηκαν καθώς και τον κορωνοϊό του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome- related coronavirus). Ο ιός MERS-CoV, ο οποίος εμφανίστηκε για πρώτη φορά στη Σαουδική Αραβία το 2012, προκαλεί σοβαρή λοίμωξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε σχετικά περισσότερους ασθενείς με μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS) και εξωπνευμονικές εκδηλώσεις (Ye *et al.*, 2020).

Ειδικότερα, όσον αφορά στον κορωνοϊό SARS-CoV-2, ανήκει στην οικογένεια *Coronaviridae*, η οποία αποτελείται από RNA ιούς μονής έλικας και θετικής πολικότητας με μεγάλο μέγεθος (25 έως 32 χιλιάδες βάσεις) και εξωτερικό περίβλημα, το οποίο ονομάζεται φάκελος του ιού (viral envelope) (Payne, 2017). Η ονομασία κορωνοϊός αποδίδεται στη χαρακτηριστική μορφολογία κορώνας των ιών αυτών στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εξαιτίας της παρουσίας των πρωτεϊνών ακίδων (spike, S) που προεξέχουν από τον φάκελο (Payne, 2017; Caldas *et al.*, 2020). Ο φάκελος του ιού αποτελείται από μια διπλοστοιβάδα φωσφολιπιδίων, όπου εντοπίζονται οι δομικές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες της μεμβράνης (membrane, M), του φακέλου (envelope, E) και των ακίδων (S).

1.2 Επιδημιολογία

Προγενέστερες έρευνες που έχουν διεξαχθεί, έχουν μελετήσει παράγοντες που φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου COVID-19. Αρχικά, έρευνες έχουν αναδείξει ως παράγοντα κινδύνου το φύλο, με τους άνδρες να μολύνονται συχνότερα από τις γυναίκες και να παρουσιάζουν πιο σοβαρή πορεία της νόσου COVID-19 (Chen *et al.*, 2020; Scully *et al.*, 2020). Ειδικότερα, η μειωμένη ευαισθησία των γυναικών σε ιογενείς λοιμώξεις αποδίδεται στην προστασία τους από το χρωμόσωμα X και τις ορμόνες φύλου, που διαδραματίζουν καταλυτικό ρόλο στην ανοσία (Chen *et al.*, 2020).

Ακόμα, αναφορικά με την επίδραση της ηλικίας στην πορεία της νόσου COVID-19, έχει βρεθεί ότι οι ηλικιωμένοι άνδρες που έχουν ιστορικό χρόνιων νοσημάτων, είναι πιθανότερο να μολυνθούν, λόγω της μειωμένης απόκρισης του ανοσοποιητικού τους συστήματος (Chen *et al.*, 2020). Ομοίως, στη μελέτη των Wang, D *et al.* (2020), η ηλικία αναδείχθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την πορεία των νοσούντων ατόμων, καθώς τα άτομα που εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ήταν κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας. Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) και τα ερευνητικά δεδομένα που έχουν προκύψει, η θνησιμότητα είναι τέσσερις φορές υψηλότερη σε άτομα ηλικίας 30 έως 39 ετών και 370 φορές υψηλότερη σε

άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω, σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 18-29 ετών. Αντιστοίχως, στην έρευνα των Surendra *et al.* (2021), διαπιστώθηκε ότι το 78% των ατόμων που απεβίωσαν λόγω της νόσου COVID-19, ήταν 50 ετών και άνω, με το ποσοστό θανάτων στην ηλικιακή ομάδα 40-49 ετών να είναι 7%, ενώ το ποσοστό θανάτων σε άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών να είναι 34%. Τέλος, σε ανάλογο συμπέρασμα κατέληξε η έρευνα των Zhou *et al.* (2020), στην οποία παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη ηλικία είναι άμεσα συνδεδεμένη με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς που είχαν νοσήσει από COVID-19 και συμπεριλαμβάνεται στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου.

Εν συνεχεία, οι πρώτοι ερευνητές που εξέτασαν την επίδραση των υποκείμενων νοσημάτων ήταν οι Huang *et al.* (2020), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι το 32% των ατόμων που είχαν μολυνθεί από τον ιό SARS-CoV-2, είχε υποκείμενες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του σακχαρώδους διαβήτη, της υπέρτασης και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Αντιστοίχως, στην έρευνα των Wang *et al.* (2020), παρατηρήθηκε ότι το 46,4% των ατόμων που νοσούσαν από COVID-19, είχαν συννοσηρότητες, με τους ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ να έχουν περισσότερα υποκείμενα νοσήματα, παράλληλα με την εν λόγω νόσο (72,2%), από αυτούς που δεν εισήχθησαν (37,3%). Έτσι, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συννοσηρότητες αλλά και η ηλικία, μπορεί να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου και να σχετίζονται με κακή πρόγνωση.

Επιπλέον, στην έρευνα των Chen *et al.* (2020), παρατηρήθηκε ότι περίπου οι μισοί ασθενείς που είχαν νοσήσει από τον ιό SARS-CoV-2, είχαν βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό λόγω υποκείμενων νοσημάτων και κυρίως καρδιαγγειακών, εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων και σακχαρώδους διαβήτη.

Αντιστοίχως, σε μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Yang *et al.* (2020), βρέθηκε ότι οι επικρατέστερες συννοσηρότητες που είχαν οι ασθενείς που νοσούσαν από COVID-19, ήταν η υπέρταση (21,1%), ο σακχαρώδης διαβήτης (9,7%), οι καρδιακές παθήσεις (8,4%) και οι παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (1,5%). Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο επιπολασμός των χρόνιων ασθενειών αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, η υιοθέτηση στοχευμένων παρεμβάσεων εμβολιασμού κρίνεται βαρύνουσας σημασίας, τόσο για τη δημόσια υγεία, όσο και τη βέλτιστη προστασία των ατόμων που έχουν χρόνια υποκείμενα νοσήματα, από τη μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 και άλλους ιούς που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα (Yang *et al.*, 2020).

Ομοίως, στην έρευνα των Li *et al.* (2021), διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με σοβαρή νόσηση, είχαν μέση ηλικία περίπου 60 έτη και το 61% αυτών ήταν άνδρες, καθώς επίσης, είχαν αυξημένη πιθανότητα να έχουν υποκείμενα νοσήματα όπως σακχαρώδη διαβήτη, κακοήθεια, ανοσοκαταστολή και υπέρταση.

1.3 Παθογένεια

Ο SARS-CoV-2 εισβάλλει στα τριχοειδή κύτταρα του επιφανειακού επιθηλίου της ρινικής κοιλότητας. Σε αντίθεση με τους ιούς της γρίπης, που μολύνουν κυρίως τα κύτταρα των αεραγωγών και του ανοσοποιητικού συστήματος (φατνιακά και διάμεσα μακροφάγα και κύτταρα φυσικοί φονείς), ο SARS-CoV-2 μπορεί να μολύνει ένα ευρύτερο φάσμα κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, των κυττάρων των όρχεων και του χοληφόρου πόρου (Hikmet *et al.*, 2020).

Ειδικότερα, ο κορωνοϊός SARS-CoV-2 εισέρχεται στον ανθρώπινο οργανισμό μετά από σύνδεσή του με τους υποδοχείς του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης τύπου 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), οι οποίοι υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων του. Η σύνδεση με τους υποδοχείς ACE2 διαμεσολαβείται από την πρωτεΐνη ακίδα S, που φέρει ο ιός στην επιφάνειά του, μια διαδικασία που υποστηρίζεται από τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης τύπου 2 (transmembrane serine protease 2, TMPRSS2). Για αυτό τον λόγο, η γλυκοπρωτεΐνη S έχει αποτελέσει στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων και εμβολίων, με σκοπό την εξουδετέρωση της ικανότητάς της να συνδέεται στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή (Hoffmann *et al.*, 2020).

Έχει παρατηρηθεί ότι η έκφραση του υποδοχέα ACE2 είναι σημαντικά υψηλή στα επιθηλιακά κύτταρα της ρινικής κοιλότητας, γεγονός που ενισχύει τον αρχικό εντοπισμό της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 (Hikmet *et al.*, 2020). Ο τρόπος διάδοσης του SARS-CoV-2 στην κατώτερη αναπνευστική οδό είναι ασαφής. Πιο συγκεκριμένα, επικρατούν δύο θεωρίες σχετικά με τη διάδοσή του. Πρώτον, η μικροαναρρόφηση σωματιδίων από τον SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει εξάπλωση από το στοματοφάρυγγα στους πνεύμονες και δεύτερον, τα αερομεταφερόμενα μικροσωματίδια μπορεί να μεταφερθούν απευθείας στην κατώτερη αναπνευστική οδό με ροή αέρα, παρακάμπτοντας τους ανώτερους αεραγωγούς. Επίσης, έχει προταθεί η συμμετοχή άλλων υποδοχέων (π.χ. της νευροπιλίνης 1, neuropilin 1) που δρουν ως συν-παράγοντες στην είσοδο και τον τροπισμό του SARS-CoV-2 στον ανθρώπινο οργανισμό (Kyrou *et al.*, 2021; Osuchowski *et al.*, 2021).

Έπειτα από την είσοδο του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό και τη μόλυνση των κυττάρων-στόχων του, πυροδοτείται η ανοσοαπόκριση του ξενιστή, με σκοπό την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει παρατηρηθεί υπερβολική φλεγμονώδης απόκριση μέσω της ιδιαίτερα αυξημένης έκκρισης κυτταροκινών στο αίμα και τους ιστούς, μια κατάσταση που καλείται καταιγίδα κυτταροκινών (cytokines storm). Η καταιγίδα κυτταροκινών αποτελεί μια σοβαρή ανοσολογική αντίδραση, που προκαλεί σημαντική φλεγμονή και βλάβες στους ιστούς των πνευμόνων οδηγώντας στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και τελικά σε αναπνευστική ανεπάρκεια (Osuchowski *et al.*, 2021).

1.4 Συμπτώματα και κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα που μπορεί να παρουσιάσουν τα άτομα που νοσούν από τη νόσο COVID 19, παρουσιάζουν ιδιαίτερη ποικιλομορφία, καθώς σχετίζονται άμεσα με πληθώρα παραγόντων (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020). Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., τα πιο συχνά συμπτώματα που παρουσιάζουν τα άτομα που προσβάλλονται από τον ιό είναι ο πυρετός, ο βήχας, η κόπωση και η απώλεια όσφρησης και γεύσης. Ακόμα, στα λιγότερο συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνονται ο πονόλαιμος, ο πονοκέφαλος, ο πόνος στα οστά, η διάρροια, τα εξανθήματα στο δέρμα ή ο αποχρωματισμός των δακτύλων ή των ποδιών και τέλος, τα κόκκινα ή ερεθισμένα μάτια. Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τα νοσούντα άτομα παρουσιάζουν σοβαρά συμπτώματα, τα οποία σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ, είναι η δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια, η απώλεια λόγου ή κινητικότητας, η σύγχυση και ο πόνος στο στήθος.

Βάσει των στοιχείων που έχουν συλλεγεί από την υπάρχουσα πανδημία, παρατηρείται ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων, στους οποίους, μολονότι έχει ανιχνευθεί το γενετικό υλικό του SARS-CoV-2, μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης αντίστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης (Reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR), δεν παρουσιάζουν κανένα συμβατό με τη νόσο σύμπτωμα ή δεν έχουν την αναμενόμενη κλινική εικόνα στην αξονική τομογραφία. Οι προαναφερόμενοι νοσούντες, οι οποίοι μπορούν να μεταδώσουν τον ιό όπως οι νοσούντες που έχουν συμπτώματα, καλούνται ασυμπτωματικοί. Ωστόσο, καθώς οι ασυμπτωματικοί νοσούντες, δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, και κατ' επέκταση δεν αναζητούν ιατρική περίθαλψη, συντελούν σημαντικά στην ταχεία εξάπλωση της νόσου COVID-19. Έτσι, αναδύεται η ανάγκη για έγκαιρη αναγνώριση των συγκεκριμένων ασθενών παγκοσμίως, με απώτερο σκοπό τον περιορισμό της τρέχουσας πανδημίας (Gao *et al.*, 2021).

Αναντίρρητα, η νόσος αυτή μπορεί να δημιουργήσει μια πληθώρα αναπνευστικών συμπτωμάτων, των οποίων η σοβαρότητα, διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα νοσούντα άτομα. Μολονότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που προσβάλλονται από τον ιό έχουν ήπια συμπτώματα, τα οποία συνήθως δε χρήζουν ιατρικής φροντίδας, ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων αντιμετωπίζει σοβαρά αναπνευστικά προβλήματα, τα οποία εκτός ιατρικής φροντίδας, σε πολλές περιπτώσεις χρήζουν νοσηλείας (Sorci, Faivre and Morand, 2020).

Κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί διεθνώς, έχουν δείξει αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης, της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, της τρανσαμινάσης της αλανίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, της κινάσης της κρεατίνης, του ρυθμού καθίζησης των ερυθροκυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων, της προκαλσιτονίνης, και τέλος, της ουρίας και της κρεατινίνης. Ακόμα, σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό SARS-CoV-2, έχει παρατηρηθεί μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των λεμφοκυττάρων και των ηωσινόφιλων και της λευκωματίνης στον ορό (Cascella *et al.*, 2021).

Ακόμα, ο εν λόγω ιός μπορεί να επηρεάσει το καρδιαγγειακό σύστημα, αλλά και να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Chen *et al.*, 2020; Sahin, 2020). Έως σήμερα, ορισμένοι ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό, έχουν αναπτύξει σοβαρή πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ή ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, καταλήγοντας στον θάνατο (Chen *et al.*, 2020).

Συμπερασματικά, η ετερογένεια των συμπτωμάτων και των κλινικών εκδηλώσεων που έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς που νοσούν από COVID-19, προτάσσουν την αναγκαιότητα τήρησης των μέτρων πρόληψης και των κανόνων υγιεινής, καθώς επίσης, η εύρεση και ανάπτυξη νέων ευαίσθητων διαγνωστικών προσεγγίσεων, κρίνονται βαρύνουσας σημασίας για τον έλεγχο της διασποράς του ιού και τη βέλτιστη αντιμετώπιση των νοσούντων ατόμων (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020).

1.5 Πρόληψη

Ο κύριος τρόπος μετάδοσης της νόσου COVID-19 πραγματοποιείται είτε μέσω σταγονιδίων από άτομο σε άτομο, είτε, πιο σπάνια, μέσω έμμεσης επαφής, από αντικείμενα ή επιφάνειες που έχουν αγγίξει τα νοσούντα άτομα (CDC, 2021). Πιο συγκεκριμένα, τα σταγονίδια μεταδίδονται μέσω εισπνοής ή κατάποσης σταγονιδίων, τα οποία παράγονται όταν ένα άτομο που έχει μολυνθεί, βήχει ή φτερνίζεται, ή ακόμα και όταν μιλάει (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020; Gao *et al.*, 2021). Μολονότι τα σταγονίδια συνήθως δεν μπορούν να μεταφερθούν σε

άλλο άτομο, το οποίο βρίσκεται σε απόσταση τουλάχιστον δύο μέτρων και παραμένουν στον αέρα για περιορισμένο χρονικό διάστημα, τα σταγονίδια που περιέχουν τον ιό SARS-CoV-2, μπορεί να παραμείνουν στον αέρα έως και τρεις ώρες, μεταδίδοντας έτσι τον ιό σε άλλα άτομα (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020). Επιπλέον, ένα άτομο μπορεί να μολυνθεί από τον ιό, εάν αγγίξει επιφάνειες, τις οποίες έχει ακουμπήσει ένα άτομο που νοσεί από COVID-19, και έπειτα τα χέρια του έρθουν σε επαφή με βλεννώδεις μεμβράνες, όπως τους οφθαλμούς, τη ρινική και τη στοματική κοιλότητα (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020), αν και αυτός ο κίνδυνος θεωρείται πλέον χαμηλός.

Συνεπώς, η διατήρηση αποστάσεων ασφαλείας, ο τακτικός αερισμός δωματίων και το συχνό πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και η χρήση απολυμαντικών χεριών, κρίνονται απαραίτητα για την αποφυγή μόλυνσης από τον ιό (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020). Ειδικότερα, ο Π.Ο.Υ. συνιστά συχνό αλλά και σχολαστικό πλύσιμο των χεριών, την αποφυγή αγγιγμάτων στα μάτια, τη ρινική και τη στοματική κοιλότητα, τη διατήρηση αποστάσεων τουλάχιστον ενάμιση μέτρου μεταξύ των ατόμων και την εφαρμογή αναπνευστικής υγιεινής με την κάλυψη του στόματος κατά τη διάρκεια του βήχα ή του φτερνίσματος (Dhar Chowdhury and Oommen, 2020).

Ακολούθως, αξίζει να σημειωθεί ότι η επιτυχής απομόνωση του ενεργού ιού από επιχρίσματα του λαιμού αποτελεί ειδοποιό διαφορά από τον SARS, υποδηλώνοντας έτσι ότι η αντιγραφή του ιού στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα είναι ενεργή και έτσι, ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται περισσότερο. Στην έρευνα των Wölfel *et al.* (2020), παρατηρήθηκε ότι ορισμένα άτομα που είχαν μολυνθεί από τον ιό και παρουσίαζαν ήπια συμπτώματα, είχαν υψηλή συγκέντρωση του ιού στο φαρυγγικό επίχρισμα, γεγονός που υποδηλώνει ότι, η μετάδοση του παθογόνου παράγοντα πραγματοποιήθηκε μέσω του βήχα ή φτερνίσματος. Ακόμα, κύρια διαφορά μεταξύ των ιών SARS και SARS-CoV-2, αποτελεί το γεγονός ότι η μετάδοση του ιού SARS πραγματοποιούνταν ύστερα από την εμφάνιση συμπτωμάτων, καθώς το ιικό φορτίο των ασθενών, έφτανε στη μέγιστη τιμή του 6-11 ημέρες μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Έτσι, υπήρχε η δυνατότητα μέσα σε μια εβδομάδα να ανιχνευθούν και να απομονωθούν τα νοσούντα άτομα, πριν ξεκινήσει η μετάδοσή του (Petersen *et al.*, 2020). Αντίθετα, η μετάδοση του SARS-CoV-2 πραγματοποιείται και πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων. Ως εκ τούτου, η χρήση προστατευτικών μέτρων και ειδικότερα μασκών, κρίνεται ιδιαίτερος σημαντική για την πρόληψη της νόσου COVID-19 (Gao *et al.*, 2021).

Επιπρόσθετα, μολονότι ακόμα δεν έχει καταστεί σαφές εάν ο SARS-CoV-2 μεταδόθηκε από μολυσμένα ζώα σε ανθρώπους στην αγορά θαλασσινών Γιουχάν, υπάρχει σημαντική

πιθανότητα αυτό να συνέβη. Σύμφωνα με την έρευνα των Shi *et al.* (2020), οι νυφίτσες, οι γάτες, οι σκύλοι και άλλα εξημερωμένα ζώα, φαίνεται να είναι επιρρεπή σε μόλυνση από τον εν λόγω ιό, με τις νυφίτσες να βρίσκονται στην κορυφή, ενώ το ίδιο δε φαίνεται να ισχύει για τις πάπιες, τους χοίρους και τις όρνιθες.

Ακολούθως, σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) και τα Κέντρα Ελέγχου και το CDC, τα μέτρα πρόληψης που πρέπει να ακολουθούνται από τον ευρύτερο πληθυσμό, με σκοπό την αποφυγή της διασποράς του ιού, είναι τα ακόλουθα:

A) Ατομική υγιεινή και ευθύνη

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του κορωνοϊού, προτείνεται το συχνό και σχολαστικό πλύσιμο των χεριών με σαπούνι για τουλάχιστον είκοσι δευτερόλεπτα και συμπληρωματικά με απολυμαντικά που έχουν ως βασικό συστατικό το οινόπνευμα. Επιπροσθέτως, η αποφυγή του συνωστισμού σε μέρη που συγκεντρώνονται πολλά άτομα, ο περιορισμός στο σπίτι και η αποφυγή επαφής με ασθενείς, κρίνονται βαρύνουσας σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της τρέχουσας πανδημίας.

B) Χρήση μάσκας

Προτείνεται ο γενικός πληθυσμός να χρησιμοποιεί χειρουργική μάσκα τριών στρωμάτων ή μάσκες N95, καθημερινά αλλά ιδιαιτέρως σε πολυσύχναστους χώρους, ενώ δεν ενδείκνυται πλέον η χρήση υφασμάτων μασκών, οι οποίες πιθανόν δεν προστατεύουν αποτελεσματικά από ιογενείς λοιμώξεις.

Γ) Τήρηση αποστάσεων και μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης

Συνιστάται η τήρηση αποστάσεων μεταξύ των ατόμων και πιο συγκεκριμένα, η απόσταση τουλάχιστον ενάμιση μέτρου για την αποφυγή της μετάδοσης της νόσου. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις τέθηκαν όρια στον αριθμό των ατόμων σε κλειστούς χώρους (εμπορικά καταστήματα, θέατρα, χώροι εργασίας και άλλα), προκειμένου να επιτευχθεί η τήρηση αποστάσεων.

Δ) Εφαρμογή καραντίνας/ Απομόνωση

Η απομόνωση επιβεβαιωμένων ή πιθανών κρουσμάτων αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο πρόληψης της νόσου, το οποίο ωστόσο φαίνεται να είναι δύσκολο να εφαρμοστεί λόγω ποικίλων αιτιών. Ο Π.Ο.Υ. συνιστά σε άτομα που δεν έχουν υποκείμενα νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, αναπνευστικά νοσήματα, ανοσοανεπάρκεια ή νεφρική ανεπάρκεια,

και παρουσιάζουν ήπια συμπτώματα, να απομονώνονται στο σπίτι τους. Αντιθέτως, οι λοιποί ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα, πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο και σε πολλές περιπτώσεις σε ΜΕΘ, προκειμένου να λάβουν τη βέλτιστη ιατρική περίθαλψη και θεραπεία από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.

E) Απαγόρευση κυκλοφορίας (Lockdown)

Όπως είναι ευρέως γνωστό, ο ιός SARS-CoV-2 αποτελεί έναν από τους πιο ταχέως μεταδιδόμενους ιούς που έχουν μολύνει τον ανθρώπινο πληθυσμό. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την έλλειψη αποτελεσματικών θεραπειών και εμβολίων, κατά την εμφάνιση της πανδημίας, συνέβαλε καθοριστικά στη λήψη ριζικών αποφάσεων για τον έλεγχο της διασποράς του. Ειδικότερα, η επιβολή lockdown φάνηκε να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη μείωση της διασποράς ενός ιού, όταν ο ευρύτερος πληθυσμός είναι επίνοςος, και ιδιαιτέρως σε χώρες με μη λειτουργικό σύστημα υγείας και κοινωνικές ανισότητες (Lytras and Tsiodras, 2021). Ένα από τα πιο αυστηρά μέτρα που λήφθηκαν ανά τον κόσμο, ήταν ο περιορισμός κυκλοφορίας των ατόμων, η εφαρμογή του οποίου στόχευε στη μείωση της κινητικότητας των ατόμων και στην ενίσχυση των κοινωνικών αποστάσεων. Η διάρκεια και οι περίοδοι εφαρμογής του μέτρου αυτού, διαφέρουν σημαντικά σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ προγενέστερες έρευνες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητά του στην αποφυγή εξάπλωσης της νόσου (Kraemer *et al.*, 2020; Sypsa *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020).

ΣΤ) Έλεγχος νόσησης από COVID-19

Η διενέργεια διαγνωστικών τεστ μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στην πρόληψη της νόσου COVID-19, μέσω του εντοπισμού των νοσούντων ατόμων, της απομόνωσής τους και της παρακολούθησης των ατόμων που έχουν έρθει σε επαφή με αυτά. Ακόμα, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα νοσούντα άτομα μπορούν να μεταδώσουν τον ιό πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων, καθώς παράλληλα, υπάρχει σημαντικό ποσοστό ασυμπτωματικών ατόμων, η ευρεία εφαρμογή διαγνωστικών τεστ με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση των κρουσμάτων, κρίνεται βαρύνουσας σημασίας για τον έλεγχο της διασποράς του ιού (López Seguí *et al.*, 2021). Ως εκ τούτου, η αύξηση της ικανότητας δοκιμών των εργαστηρίων και η ανάπτυξη νέων στρατηγικών ελέγχου, όπως είναι τα αντιγονικά τεστ ταχείας διάγνωσης, συμπεριλαμβανομένων και των αυτοδιαγνωστικών τεστ, αποτελούν προληπτικά μέτρα υψίστης σημασίας, τα οποία χρησιμοποιούνται διεθνώς για τον εντοπισμό των νοσούντων ατόμων και την έγκαιρη απομόνωσή τους. Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί η πρωτοπόρα στρατηγική που εφαρμόστηκε αρχικά στη Νότια Κορέα και έπειτα στη Γερμανία,

όπου η εξέταση του γενικού πληθυσμού πραγματοποιούνταν μέσα στο αυτοκίνητό τους, σε ειδικά διαμορφωμένους εξωτερικούς χώρους (Güner, Hasanoğlu and Aktaş, 2020).

Επιπλέον, ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 θεωρείται ως ένα πολύ σημαντικό μέτρο πρόληψης, το οποίο συνδράμει στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης, με παρουσία σοβαρών επιπλοκών και κατά συνέπεια τη μείωση των νοσηλευόμενων ατόμων αλλά και των θανάτων. Ειδικότερα, μέσω του υψηλού ποσοστού εμβολιασμένων ατόμων, μειώνεται ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού στον πληθυσμό, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης νέων παραλλαγών, οι οποίες δε θα μπορούσαν να καλυφθούν από την ανοσία που παρέχουν τα εμβόλια. Ωστόσο, η παρουσία νέων παραλλαγών, συμπεριλαμβανομένων των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον που είναι πολύ πιο μεταδοτικές από το αρχικό στέλεχος του εν λόγω ιού, καθιστά επιτακτική την ανάγκη για αύξηση του ποσοστού των εμβολιασμένων ατόμων παγκοσμίως, αλλά και την ταυτόχρονη χρήση λοιπών προληπτικών μέτρων προστασίας κατά του ιού, προκειμένου να μειωθεί σημαντικά το ποσοστό των νοσηλευόμενων ατόμων και των θανάτων (Christie *et al.*, 2021).

Τέλος, σε χώρες χαμηλού και μεσαίου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, χρειάζεται να ανευρεθούν στρατηγικές που θα συμβάλλουν στην προαγωγή της δημόσιας υγείας, μέσω μαζικών αλλαγών, αναβάθμισης των δημόσιων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης αλλά και της συμμετοχής του ιδιωτικού τομέα υγείας. Όλα αυτά δύνανται να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση του ιού, παρέχοντας σημαντικά οφέλη τόσο για την τρέχουσα πανδημία, όσο και για μελλοντικές προκλήσεις που μπορεί να προκύψουν στον τομέα της υγείας (Dhar Chowdhury and Oommen, 2020).

1.6 Διάγνωση και θεραπεία

Κατ' αρχάς, όταν υπάρχει υποψία κρούσματος, κρίνεται απαραίτητη η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού από τους επαγγελματίες υγείας αναφορικά με την παρουσία, το είδος και τη διάρκεια των συμπτωμάτων, το ιστορικό ταξιδιού, την επαφή με άτομα που έχουν προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2, πιθανά υποκείμενα νοσήματα και το είδος της φαρμακευτικής αγωγής, σε περίπτωση που λαμβάνεται. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα συναφή με τα συμπτώματα της νόσου COVID-19, πρέπει να ελέγχονται άμεσα, προκειμένου να διαφανεί εάν έχουν μολυνθεί από τον ιό SARS-CoV-2 και στη συνέχεια να απομονώνονται. Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς το ποσοστό των ασυμπτωματικών ατόμων που νοσούν από COVID-19, είναι ιδιαιτέρως υψηλό, η διεξαγωγή

τακτικών τεστ, ελλείπει συμπτωμάτων, κρίνεται βαρύνουσα σημασίας για τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας (Cascella *et al.*, 2021; Gao *et al.*, 2021).

Η διάγνωση της νόσου COVID-19 μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω ποικίλων μεθόδων. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., η μοριακή μέθοδος Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης με Αντίστροφη Μεταγραφή (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR) αποτελεί την πιο έγκαιρη υπάρχουσα μέθοδο για τη διάγνωση του ιού SARS-CoV-2, ιδιαίτερος στο αρχικό στάδιο της ιογενούς λοίμωξης, μέσω της οποίας ελέγχεται η παρουσία του γενετικού υλικού RNA του ιού. Ειδικότερα, για τη διερεύνηση αυτή, χρησιμοποιείται ρινοφαρυγγικός στυλεός ή άλλα δείγματα της ανώτερης αναπνευστικής οδού, συμπεριλαμβανομένου του φαρυγγικού επιχρίσματος ή του σάλιου (Sethuraman, Jeremiah and Ryo, 2020). Στοχεύοντας σε κάποια μοναδική RNA αλληλουχία του ιού SARS-CoV-2, το γενετικό υλικό του παθογόνου μπορεί ανιχνεύεται άμεσα από τη μέθοδο RT-PCR (Song *et al.*, 2021).

Τέλος, για τη διάγνωση του ιού SARS-CoV-2 χρησιμοποιούνται τα τεστ ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου (rapid tests), τα οποία βασίζονται στην ανίχνευση του αντιγόνου του ιού SARS-CoV-2. Πρόκειται για μια ταχεία, οικονομική και εύκολη στη χρήση εξέταση, που μπορεί να πραγματοποιηθεί και εκτός εργαστηρίου. Οι δοκιμές αυτές χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του αντιγόνου του ιού SARS-CoV-2 σε ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα, παρέχοντας αποτελέσματα σε λιγότερο από 30 λεπτά (Favresse *et al.*, 2021).

Εν συνεχεία, αξίζει να σημειωθεί ότι οι θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 ήταν περιορισμένες κατά το αρχικό στάδιο εμφάνισής της. Ωστόσο, η συνεχής προσπάθεια των ερευνητών παγκοσμίως, συνέβαλλε σημαντικά τόσο στην κατανόηση και την αντιμετώπιση της νόσου, όσο και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και εμβολίων (Cascella *et al.*, 2021).

Πλέον, για την αντιμετώπιση της εν λόγω ιογενούς λοίμωξης, υπάρχει ποικιλία θεραπευτικών επιλογών και πιο συγκεκριμένα αντιαικά φάρμακα (λ.χ. ρεμδεσιβίρη), μονοκλωνικά αντισώματα κατά του ιού SARS-CoV-2 (λ.χ. casirivimab/imdevimab), αντιφλεγμονώδη φάρμακα (π.χ. δεξαμεθαζόνη), ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες (λ.χ., μπαρισιτινίμπη), τα οποία διατίθενται βάσει της έκτακτης άδειας χρήσης από την Αμερικανική Υπηρεσία Φαρμάκων και Τροφίμων ή αξιολογήθηκαν ως κατάλληλα για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 (Coopersmith *et al.*, 2021).

1.7 Σύγκριση νόσου COVID-19 και εποχικής γρίπης

Στην αναδρομική μελέτη των Piroth *et al.* (2021), διαπιστώθηκε ότι ο ιός SARS-CoV-2 έχει αυξημένη πιθανότητα για την εκδήλωση αναπνευστικών παθήσεων, πιθανώς λόγω της επαγωγής της έκφρασης ενός μικρού αριθμού φλεγμονωδών μεσολαβητών, και ότι η αυξημένη θνητότητα που παρατηρείται λόγω του ιού, οφείλεται στην παρουσία αναπνευστικών επιπλοκών. Επιπλέον, οι ερευνητές παρατήρησαν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εξαιτίας όχι μόνο συγκεκριμένης εγκεφαλικής αγγειίτιδας που προκλήθηκε από τη νόσο COVID-19, αλλά και λόγω των υψηλών δόσεων αντιπηκτικών που χορηγούνται για την πρόληψη ή τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης θρομβοεμβολής. Τέλος, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ασθενείς με τη νόσο COVID-19, που έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, της μυοκαρδίτιδας, των αρρυθμιών και του καρδιογενούς σοκ, είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και κολπικής μαρμαρυγής, εν συγκρίσει με τους ασθενείς που είχαν προσβληθεί από τον ιό της εποχικής γρίπης.

Ακολούθως, στην έρευνα των Brehm *et al.* (2021), παρατηρήθηκε ότι η πλειονότητα των ασθενών που είχαν μολυνθεί είτε από τον ιό SARS-CoV-2, είτε από τον ιό της γρίπης, ήταν άνδρες, με την επικράτηση αυτή να είναι ακόμη πιο έντονη σε ασθενείς με νόσο COVID-19. Επιπρόσθετα, το ανδρικό φύλο φαίνεται να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων, ανάγκη νοσηλείας και αυξημένο κίνδυνο θανάτου (Scully *et al.*, 2020; Brehm *et al.*, 2021). Τέλος, στην εν λόγω έρευνα διαπιστώθηκε ότι μολονότι οι ασθενείς με COVID-19 ήταν νεότεροι και πιο υγιείς από τους ασθενείς που είχαν μολυνθεί από τον ιό της γρίπης, η συνολική πορεία της νόσου ήταν πιο σοβαρή, με λιγότερους ασθενείς να αντιμετωπίζονται ως εξωτερικοί ασθενείς, με μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλεία, συχνότερη εισαγωγή στη ΜΕΘ και ανάγκη χορήγησης οξυγόνου (Brehm *et al.*, 2021).

Οι ασθενείς με COVID-19 νοσηλεύονται σε ΜΕΘ συνήθως λόγω του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, αρρυθμίας και σοκ (Bai and Tao, 2021). Ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου κινδύνου νόσησης από COVID-19 και της ηπατικής και νεφρικής νόσου, αλλά και κακοηθειών (Wang, B. *et al.*, 2020). Εν τούτοις, όπως προαναφέρθηκε, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η καρδιαγγειακή και η εγκεφαλοαγγειακή νόσος, φαίνεται να αποτελούν

σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο COVID-19 (Guan *et al.*, 2020; Wang, B. *et al.*, 2020).

Αντιθέτως, οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό της εποχικής γρίπης, συνήθως νοσηλεύονται σε ΜΕΘ λόγω του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηψαιμίας και δευτερογενούς σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης, ενώ σπάνια καλούνται να αντιμετωπίσουν ασθένειες όπως μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (Bai and Tao, 2021). Η συχνότερη καταγεγραμμένη αιτία θανάτου λόγω της εποχικής γρίπης φαίνεται να είναι η επακόλουθη πνευμονία (Grant *et al.*, 2020). Οι Rowe *et al.* (2014) εντόπισαν υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα σε μικρά παιδιά, ηλικιωμένα άτομα, εγκύους, λεχώνες και ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Σύμφωνα με το εθνικό σύστημα παρακολούθησης και καταγραφής των σοβαρών περιστατικών που νοσούσαν από τον ιό της γρίπης, το οποίο δημιουργήθηκε στη Γαλλία, οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σε ασθενείς με εποχική γρίπη, ήταν οι ηλικίες 36 έως 55 ετών, η εγκυμοσύνη και η παχυσαρκία, με προστατευτικούς παράγοντες να είναι το γυναικείο φύλο και ο εμβολιασμός κατά της γρίπης (Bonmarin *et al.*, 2015). Ακόμα, υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών που έχουν προσβληθεί από τον SARS-CoV-2 και τον ιό της εποχικής γρίπης και χρήζουν νοσηλείας. Ειδικότερα, οι ασθενείς που μολύνονται από τον ιό SARS-CoV-2 και έχουν ελάχιστα υποκείμενα νοσήματα, φαίνεται να έχουν αυξημένη πιθανότητα να παρουσιάσουν αναπνευστικές επιπλοκές, καθώς επίσης, ο εν λόγω ιός σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα, ιδιαίτερα σε εφήβους, εν συγκρίσει με τον ιό της γρίπης (Piroth *et al.*, 2021).

Καταλήγοντας, όπως απορρέει εύλογα, τα άτομα που έχουν ως υποκείμενα νοσήματα υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος και καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά και άτομα που ανήκουν σε άλλες ευπαθείς ομάδες (π.χ. άτομα με ανοσοκαταστολή κ.α.), θα πρέπει να συμπεριληφθούν στις πρώτες ομάδες ατόμων που πρόκειται να εμβολιαστούν κατά της εποχικής γρίπης και του ιού SARS-CoV-2 (Yang *et al.*, 2020).

Κεφάλαιο 2: Θνητότητα λόγω της νόσου COVID-19

Η εκτίμηση της θνητότητας από μια μολυσματική νόσο, και ιδιαιτέρως από ένα νέο παθογόνο ιό όπως είναι ο ιός SARS-CoV-2, αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη για τη σοβαρότητα και την εξέλιξη της εν λόγω νόσου. Ειδικότερα, η εκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση της σοβαρότητάς της, στον εντοπισμό των ευάλωτων πληθυσμών, αλλά και στην αξιολόγηση της ποιότητας της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης (Π.Ο.Υ., 2020).

Ως εκ τούτου, για τον εντοπισμό των ατόμων που προσβλήθηκαν από τον ιό και κατέληξαν σε θάνατο, χρησιμοποιούνται δύο δείκτες: το Case Fatality Ratio (CFR) και το Infection Fatality Ratio (IFR). Οι προαναφερόμενοι δείκτες αναλύονται στη συνέχεια.

2.1 Ορισμός CFR

Αρχικά, σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., ως θάνατος από τη νόσο COVID-19 θεωρείται ο θάνατος που προκύπτει από ασθένεια, η οποία οφείλεται σε επιβεβαιωμένη ή πιθανή μόλυνση ατόμου από τον ιό SARS-CoV-2 και δεν μπορεί να αποδοθεί σε μη σχετιζόμενη με τη νόσο, αιτία. Κατ' επέκταση, σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., ως θνητότητα από τη νόσο COVID-19 (CFR), ορίζεται η ακόλουθη αναλογία:

$$CFR = \frac{\text{Αριθμός θανάτων από τη νόσο}}{\text{Αριθμός επιβεβαιωμένων κρουσμάτων από τη νόσο}} * 100 \quad (1)$$

Ωστόσο, ο υπολογισμός του CFR με βάση τον τύπο (1) κατά τη διάρκεια μιας εν εξελίξει πανδημίας, παρέχει μια υπό όρους εκτίμηση, η οποία επηρεάζεται από τις καθυστερήσεις που προκύπτουν στην καταγραφή των ημερομηνιών των κρουσμάτων και των θανάτων, οδηγώντας έτσι σε μεγάλες διακυμάνσεις στην εκτίμηση του CFR. Έτσι, προκειμένου να μειωθεί το σφάλμα εκτίμησης του CFR που προκύπτει από τις προαναφερόμενες καθυστερήσεις, ο Π.Ο.Υ. έχει προτείνει τη χρήση του τύπου (2), όπου ο παρονομαστής του κλάσματος αυτού περιλαμβάνει τα άτομα, των οποίων η έκβαση είναι γνωστή (ανάρρωση ή θάνατος).

$$CFR = \frac{\text{Αριθμός θανάτων λόγω της νόσου}}{\text{Αριθμός θανάτων από τη νόσο} + \text{Αριθμός ατόμων που ανάρρωσαν από τη νόσο}} * 100$$

(2)

Η διαφορά των τύπων (1) και (2) αφορά στις υποθέσεις που γίνονται για τη χρήση του τύπου (1). Ειδικότερα, κατά τον υπολογισμό του CFR με βάση τον τύπο (1), τίθεται η παραδοχή ότι η πιθανότητα εντοπισμού των κρουσμάτων και των θανάτων, είναι σταθερή κατά τη διάρκεια της πανδημίας και ότι όλα τα κρούσματα που ανιχνεύθηκαν είτε ανάρρωσαν, είτε απεβίωσαν. Ωστόσο, με την εφαρμογή του τύπου (2), ο υπολογισμός του CFR περιορίζεται στα κρούσματα των οποίων η έκβαση είναι γνωστή, συνδράμοντας έτσι στη μείωση του σφάλματος εκτίμησής του.

Εν τούτοις, ο τρόπος εκτίμησης του CFR φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των διαθέσιμων ερευνών. Πιο αναλυτικά, προγενέστερες έρευνες που έχουν μελετήσει διεξοδικά τη θνητότητα και τους παράγοντες που συντελούν στην ετερογένειά της, υπολόγισαν το CFR σύμφωνα με τον πρώτο τύπο που έχει προτείνει ο Π.Ο.Υ. (Cao, Hiyoshi and Montgomery, 2020; Sorci, Faivre and Morand, 2020). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι η περίοδος επώασης του ιού SARS-CoV-2 είναι περίπου 14 ημέρες, σε πολλές έρευνες το CFR έχει υπολογιστεί ως ο αριθμός των θανάτων από τη νόσο, προς τον συνολικό αριθμό των κρουσμάτων που επιβεβαιώθηκαν μέχρι 14 ημέρες νωρίτερα, στοχεύοντας στη μείωση του σφάλματος εκτίμησής του (Baud *et al.*, 2020; Wilson *et al.*, 2020; Kreienbrinck, Zeeb and Becher, 2021; Martins-Filho *et al.*, 2021). Στην έρευνα των Dudel *et al.* (2020), το CFR υπολογίστηκε ως το άθροισμα των επιμέρους CFR ανά ηλικιακή ομάδα, σταθμισμένο με την αναλογία των κρουσμάτων που είχαν καταγραφεί ανά ηλικιακή ομάδα. Ακόμα, στην έρευνα των Liang *et al.* (2021), το CFR για κάθε χώρα υπολογίστηκε ως οι συνολικοί θάνατοι που αποδίδονταν στη νόσο COVID-19 ανά 100 επιβεβαιωμένα κρούσματα, όπου τόσο ο αριθμητής όσο και ο παρονομαστής αφορούσαν αθροιστικά γεγονότα από την ημέρα που εμφανίστηκε το πρώτο κρούσμα στην εκάστοτε χώρα έως μια συγκεκριμένα εβδομάδα. Επίσης, στην έρευνα των Mazumder *et al.* (2020), το CFR υπολογίστηκε βάσει του δεύτερου τύπου που προτείνει ο Π.Ο.Υ. Τέλος, στην έρευνα των Staerk, Wistuba and Mayr (2021), το CFR ανά εβδομάδα υπολογίστηκε ως ο αριθμός θανάτων από τη νόσο, προς τον αριθμό των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων, που καταγράφηκαν τη συγκεκριμένη εβδομάδα.

Να σημειωθεί ότι η εκτίμηση του CFR κρίνεται βαρύνουσας σημασίας, καθώς αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα της νόσου, τις ευάλωτες ομάδες, την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αλλά και την ανταπόκριση και επιβάρυνση της υγειονομικής περίθαλψης. Πιο αναλυτικά, το CFR φαίνεται να ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, αλλά και με την πάροδο του χρόνου, λαμβάνοντας υπόψη την αλληλεπίδραση μεταξύ του αιτιολογικού

παράγοντα της νόσου, του ξενιστή και του περιβάλλοντος, τις υπάρχουσες θεραπείες και την ποιότητα φροντίδας των νοσούντων ατόμων (Cao, Hiyoshi and Montgomery, 2020; Thomas and Marks, 2021).

Καταλήγοντας, οι εκτιμήσεις του CFR θεωρούνται αξιόπιστες για την εκτίμηση του συνολικού πλήθους θανάτων μιας επιδημίας και την αξιολόγηση ενδεχόμενων μέτρων δημόσιας υγείας, που λήφθηκαν, με το πέρας της πανδημίας, έχοντας πλήρη εικόνα για τις συνέπειές της. Αντιθέτως, κατά την εξέλιξη της πανδημίας, οι εκτιμήσεις της θνητότητας από τη νόσο COVID-19, φαίνεται να επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες, οι οποίοι παρουσιάζονται αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο (Π.Ο.Υ., 2020). Ωστόσο, η έρευνα των Luo *et al.* (2021) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο υπολογισμός του CFR, βασιζόμενος σε μοριακούς ελέγχους RT-PCR και διορθωμένος λαμβάνοντας υπόψη την υποεκτίμηση των ασυμπτωματικών ατόμων, σε τοποθεσίες όπου υπάρχει εκτεταμένος έλεγχος, θα πρέπει να αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη της θνητότητας από τη νόσο COVID-19.

2.2 Ορισμός IFR

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., ως IFR ορίζεται ο αριθμός θανάτων από τη νόσο, διαιρεμένος με το συνολικό αριθμό ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2. Στην εκτίμηση του IFR, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο ορολογικός έλεγχος ενός αντιπροσωπευτικού τυχαίου δείγματος του πληθυσμού, μέσω του οποίου διαπιστώνεται εάν ένα άτομο έχει εκτεθεί στον παθογόνο παράγοντα, στοχεύοντας έτσι στην εκτίμηση του ακριβούς αριθμού των νοσούντων ατόμων (Π.Ο.Υ., 2019). Εν τούτοις, λαμβάνοντας υπόψη ότι για τη διεξαγωγή ορολογικών μελετών, απαιτούνται διαθέσιμοι πόροι και χρόνος, σε πολλές περιπτώσεις είτε δεν πραγματοποιούνται καθόλου, είτε πραγματοποιούνται με καθυστέρηση (Π.Ο.Υ., 2021). Ωστόσο, να σημειωθεί ότι η εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου σε πραγματικό χρόνο, κρίνεται βαρύνουσας σημασίας, καθώς βάσει της εκτίμησης του IFR, καθορίζεται η πολιτική ελέγχου που θα ακολουθηθεί και καθίσταται σαφής η σημασία του ατομικού κινδύνου (Π.Ο.Υ., 2020).

Ακόμα, αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο το συνολικό IFR της νόσου COVID-19, όσο και το IFR ανάλογα με την ηλικία του πληθυσμού, δεν αναμένεται να είναι σταθερά σε διαφορετικούς πληθυσμούς, καθώς εξαρτώνται από την ηλικιακή κατανομή του υπό μελέτη πληθυσμού, την κατανομή των κρουσμάτων μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, τη δυνατότητα πρόσβασης σε πόρους υγειονομικής περίθαλψης, τον επιπολασμό υποκείμενων νοσημάτων στον πληθυσμό,

το φύλο, το ποσοστό των ατόμων που βρίσκονται σε ΜΕΘ και άλλους παράγοντες (Brazeau *et al.*, 2020).

Ο προσδιορισμός του εν λόγω δείκτη θα ήταν εύκολο να πραγματοποιηθεί σε έναν κλειστό και μικρό πληθυσμό, όπως στο κρουαζιερόπλοιο Diamond Princess, όπου το IFR ήταν 1,3%, χωρίς στρωματοποίηση ανά ηλικία, ενώ ήταν 6,4% για άτομα άνω των 70 ετών (Russell *et al.*, 2020). Πιο αναλυτικά, κατά την 1^η Φεβρουαρίου 2020, ένας ασθενής διαπιστώθηκε ότι νοσούσε από COVID-19 στο Χονγκ Κονγκ. Οι επιβάτες είχαν αποβιβαστεί από το κρουαζιερόπλοιο Diamond Princess στις 25 Ιανουαρίου και ο εν λόγω ασθενής είχε εμφανίσει συμπτώματα στις 19 Ιανουαρίου, μια μέρα πριν την επιβίβασή του στο πλοίο. Με την επιστροφή του στη Γιοκοχάμα της Ιαπωνίας, στις 3 Φεβρουαρίου, το πλοίο τέθηκε σε καραντίνα, κατά τη διάρκεια της οποίας πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι, που στόχευαν στην ανίχνευση των μολύνσεων από τον ιό SARS-CoV-2 σε 3.711 επιβάτες και μέλη του πληρώματος (National Institute of Infectious Diseases - NIID, 2020).

Παράλληλα, σημαντικά ήταν τα ευρήματα της έρευνας των Bogogiannidou *et al.* (2020) που διεξήχθη στην Ελλάδα, η οποία αφορούσε το διάστημα από Μάρτιο έως Απρίλιο 2020 και βασίστηκε σε υπολείμματα δειγμάτων από διαγνωστικά κέντρα. Στην εν λόγω έρευνα διαπιστώθηκε ότι το IFR ήταν 2,66% τον Μάρτιο και 0,54% τον Απρίλιο 2020. Οι τιμές αυτές κατατάσσουν την Ελλάδα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης με τη χαμηλότερη θνητότητα κατά το προαναφερόμενο διάστημα, γεγονός που ενδεχομένως οφείλεται στην έγκαιρη λήψη περιοριστικών μέτρων.

Τέλος, σύμφωνα με τη μελέτη των Brazeau *et al.* (2020), το συνολικό IFR για τη νόσο COVID-19 κυμαινόταν από 0,14 έως 0,42% σε χώρες με χαμηλά εισοδήματα, ενώ κυμαινόταν από 0,78 έως 1,79% στις χώρες υψηλού εισοδήματος και ήταν σημαντικά υψηλότερο από την αντίστοιχη εκτίμηση για την εποχική γρίπη. Εν τούτοις, η πραγματική εκτίμηση του IFR σε μεγάλο πληθυσμό φαίνεται να είναι δύσκολο να υπολογιστεί (Luo *et al.*, 2021).

2.3 Προβλήματα στην εκτίμηση της θνητότητας μέσω των CFR και IFR

Αρχικά, για τον υπολογισμό του CFR απαιτούνται δεδομένα σχετικά με τα επιβεβαιωμένα κρούσματα και τους θανάτους από τη νόσο COVID-19 με την πάροδο του χρόνου. Η εκτίμηση του CFR πραγματοποιείται βάσει του αριθμού των διαγνωσμένων ατόμων που νόσησαν από τον εν λόγω ιό και όχι βάσει του αριθμού των πραγματικών λοιμώξεων, καθώς

αυτός είναι ιδιαιτέρως δύσκολο να εκτιμηθεί. Αντιθέτως, η εκτίμηση του IFR πραγματοποιείται βάσει του αριθμού των ατόμων που έχουν μολυνθεί από την υπό μελέτη νόσο. Ωστόσο, ο πραγματικός αριθμός των μολυσμένων ατόμων δύναται να είναι σημαντικά υψηλότερος από τον αριθμό των διαγνωσμένων ατόμων, καθώς είναι συνάρτηση της έκφρασης συμπτωμάτων και του πλήθους των διαγνωστικών τεστ που διεξάγονται σε έναν πληθυσμό (Thomas and Marks, 2021).

Εν συνεχεία, η διασφάλιση της ακρίβειας του αριθμητή και του παρονομαστή του κλάσματος, αποτελούν τροχοπέδη για την ορθή εκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19. Η πιο απλή εκτίμηση του CFR πραγματοποιείται με διαίρεση του αθροιστικού αριθμού θανάτων με τον αθροιστικό αριθμό επιβεβαιωμένων κρουσμάτων σε μια δεδομένη χρονική στιγμή (αδρή εκτίμηση του CFR), η οποία τείνει να υποεκτιμά τη θνητότητα κατά τη διάρκεια της πανδημίας (Thomas and Marks, 2021). Ειδικότερα, η εκτίμηση που προκύπτει, δεν αποτελεί αντιπροσωπευτική εκτίμηση της πραγματικής θνητότητας, καθώς σε αυτή δε λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση που υπάρχει μεταξύ της επιβεβαιωμένης μόλυνσης από τον ιό και της έκβασης της εν λόγω νόσου, οδηγώντας έτσι σε υποεκτίμηση του CFR (Kucharski and Edmunds, 2014). Σύμφωνα με τη μελέτη των Qi *et al.* (2020), προκειμένου το CFR να εκτιμηθεί ορθά κατά την εξέλιξη της πανδημίας, χρειάζεται διόρθωση του παρονομαστή. Ειδικότερα, οι ερευνητές αναφέρουν ότι ο παρονομαστής θα πρέπει να οριστεί ως οι περιπτώσεις στις T ημέρες πριν, όπου το T θα αντιπροσωπεύει τη μέση χρονική περίοδο από την επιβεβαίωση του κρούσματος έως τον θάνατο.

Μια εναλλακτική μέθοδος που μπορεί να αξιοποιηθεί για την ακριβή εκτίμηση του CFR αποτελεί η χρήση δεδομένων μόνο για κλειστούς πληθυσμούς, αφού οι ασθενείς αναρρώσουν ή πεθάνουν (Mazumder *et al.*, 2020). Με τον όρο «κλειστός πληθυσμός» εννοείται ο πληθυσμός που χαρακτηρίζεται από μια ιδιότητα, η οποία δε χάνεται ακόμα και με τον θάνατο των μελών που τον απαρτίζουν, καθώς παράλληλα, δεν επιτρέπονται η είσοδος και η έξοδος από αυτόν (Σπάρος, 2001). Επιπρόσθετα προβλήματα που προκύπτουν στον υπολογισμό των CFR και IFR σχετίζονται με χρονικές καθυστερήσεις μεταξύ της διεξαγωγής διαγνωστικών τεστ και της δήλωσης του αποτελέσματος, τα αποτελέσματα των πιθανών παρεμβάσεων που εφαρμόστηκαν, τα δημογραφικά στοιχεία και την αυξημένη θνητότητα λόγω προϋπαρχουσών παθήσεων (Ghisolfi *et al.*, 2020; Thomas and Marks, 2021).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η εκτίμηση του CFR επηρεάζεται από τις παρεμβάσεις που εφαρμόζονται στον πληθυσμό. Αρχικά, μπορεί να παρατηρηθεί ψευδώς υψηλό CFR ύστερα από τη συλλογή δεδομένων μετά από πρόσφατη παρέμβαση, που στοχεύει στη μείωση της

διασποράς του ιού SARS-CoV-2. Πιο συγκεκριμένα, στη διάρκεια της πανδημίας επιβλήθηκαν μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, τα οποία στόχευαν στη μείωση των κοινωνικών επαφών. Ύστερα από τη λήψη των μέτρων αυτών, τα κρούσματα αναμένεται να μειωθούν, εν αντιθέσει με τον αριθμό των νέων θανάτων, ο οποίος δεν αναμένεται να μειωθεί άμεσα. Ειδικότερα, καθώς οι θάνατοι αυτοί αφορούν επιβεβαιωμένα κρούσματα που εντοπίστηκαν πριν από την παρέμβαση, η εκτίμηση του CFR θα παραμένει υψηλή για μερικές εβδομάδες οδηγώντας σε πολλές περιπτώσεις, στην εξαγωγή εσφαλμένων συμπερασμάτων (Angelopoulos *et al.*, 2020). Η εξαγωγή εσφαλμένων συμπερασμάτων έγκειται εν μέρει στο γεγονός ότι για να εκτιμηθεί το CFR σε μια εν εξελίξει πανδημία, ο παρονομαστής θα πρέπει να διορθωθεί λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο T, ο οποίος αφορά τον μέσο χρόνο από την επιβεβαίωση του κρούσματος έως τον θάνατο (Qi *et al.*, 2020).

Επιπλέον, παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση των υπηρεσιών παροχής υγείας μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τις εκτιμήσεις της θνητότητας και ιδιαίτερος, όταν οι θεραπείες γίνονται διαθέσιμες στον πληθυσμό (π.χ. φάρμακα, εμβόλια κ.α.) ή όταν η κατάρτιση του υγειονομικού προσωπικού βελτιώνεται. Αντιστοίχως, παρεμβάσεις που συμβάλλουν στη βελτίωση της προσβασιμότητας στην ιατρική περίθαλψη, όπως είναι η δημιουργία νέων εγκαταστάσεων υγείας (Wang, J. *et al.*, 2020), μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των διαγνωστικών τεστ και στην ανίχνευση των ατόμων που μολύνθηκαν από τον ιό και ενδεχομένως στη μείωση της θνητότητας (Angelopoulos *et al.*, 2020; Ioannidis, 2021).

Ακολούθως, κύριο μέλημα στην ορθή εκτίμηση του IFR αποτελεί ο υπολογισμός του ακριβούς αριθμού ατόμων που έχουν προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2 (παρονομαστής) (Peng *et al.*, 2021). Πιο αναλυτικά, η παρουσία υψηλού ποσοστού ασυμπτωματικών ατόμων συμβάλλει σημαντικά στην ανακριβή εκτίμηση της θνητότητας. Αντιστοίχως, ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα των τεστ που στοχεύουν στην ανίχνευση του ιού, μπορεί να επηρεάσουν την εκτίμηση της θνητότητας. Επιπροσθέτως, η πραγματοποίηση RT-PCR σε μη νοσοκομειακό περιβάλλον, διάφορες ακόμη και άγνωστες πολιτικές που εφαρμόζονται από τις κυβερνήσεις, το κοινωνικό στίγμα και τα μη ακριβή στατιστικά στοιχεία που έχουν συλλεχθεί, φαίνεται να συνδράμουν σημαντικά σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 (Azizi, Esmaili and Fakhari, 2020).

Ακόμα, τα ατομικά χαρακτηριστικά των ατόμων φαίνεται να είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με την πιθανότητα θανάτου από τη νόσο COVID-19 και κατ' επέκταση να επηρεάζουν σημαντικά την εκτίμηση της θνητότητας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ηλικία του ατόμου, όπου σύμφωνα με την έρευνα των Ioannidis *et al.* (2020), τα άτομα ηλικίας κάτω των

65 ετών έχουν μειωμένο κίνδυνο θανάτου 34 έως 73 φορές από τα άτομα ηλικίας 65+. Επιπροσθέτως, η συχνότητα εμφάνισης ποικίλων συννοσηροτήτων όπως είναι η παχυσαρκία, οι καρδιακές παθήσεις, το κάπνισμα, οι γενετικές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την εθνικότητα, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τη φυλή, το φύλο κ.α. (Cai, 2020; Lee *et al.*, 2014; Sliwa *et al.*, 2008). Όταν δε λαμβάνεται υπόψη η αναλογία αυτών των ομάδων στο δείγμα, αναμένεται μεροληψία στην εκτίμηση του CFR. Ως εκ τούτου, οι Chin *et al.* (2020) αναδεικνύουν τη σημασία ενσωμάτωσης των δεδομένων σε επίπεδο νομού σχετικά με τις προαναφερόμενες συμμεταβλητές, καθώς η αναγνώριση της μεταβλητότητας του κινδύνου, δύναται να είναι κρίσιμη για την εφαρμογή της κατάλληλης στρατηγικής απόκρισης για τη μείωση της διασποράς του ιού SARS-CoV-2. Ακόμα, η διάκριση μεταξύ ατόμων που απεβίωσαν με λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 και των ατόμων που απεβίωσαν από λοίμωξη του ιού SARS-CoV-2, είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί, καθώς η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών που απεβίωσαν είχαν μία ή περισσότερες παθήσεις (το 98,8% με τουλάχιστον μια συννοσηρότητα και το 48,6% με 3 ή περισσότερες ασθένειες) που συνέβαλαν στον θάνατό τους (Boccia, Ricciardi and Ioannidis, 2020).

Τέλος, η ακριβής καταγραφή της αιτίας θανάτου ενός ατόμου κρίνεται υψίστης σημασίας για τη λήψη ακριβών και αξιόπιστων στατιστικών στοιχείων, γεγονός που αναδεικνύει την ανάγκη για κατάλληλη εκπαίδευση στη συμπλήρωση πιστοποιητικών θανάτου. Πιο συγκεκριμένα, ενδέχεται σε ασθενείς με συννοσηρότητες ως αιτία θανάτου να καταγράφονται οι συννοσηρότητες, συμβάλλοντας έμμεσα στην εσφαλμένη εκτίμηση των επιπτώσεων της εν λόγω νόσου (Azizi, Esmaili and Fakhari, 2020).

Συμπεραίνοντας, για την ακριβή εκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 απαιτείται να ληφθεί υπόψη πληθώρα παραγόντων.

Κεφάλαιο 3: Παράγοντες που σχετίζονται με τη θνητότητα από τη νόσο COVID-19

3.1 Ανάλυση σχετιζόμενων με τη θνητότητα παραγόντων

Η παρουσία της πανδημίας της νόσου COVID-19 έχει αναδείξει ως σημαντικούς παράγοντες στην έκβαση της νόσου την αξιοσημείωτη ετερογένεια στα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τη δυνατότητα πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη, τις υποδομές υγειονομικής περίθαλψης και την ετοιμότητα των χωρών (Li *et al.*, 2021). Σύμφωνα με το CDC των ΗΠΑ, οι πέντε παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη λήψη αποφάσεων είναι το φορτίο της πανδημίας, η ικανότητα του συστήματος υγείας, η εμβολιαστική κάλυψη, η ικανότητα έγκαιρου εντοπισμού των νέων κρουσμάτων και οι ομάδες ατόμων που έχουν αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση της νόσου (Christie *et al.*, 2021). Ως εκ τούτου, οι παράγοντες αυτοί πρέπει να ληφθούν υπόψη τόσο για τη λήψη των κατάλληλων μέτρων για τον περιορισμό εξάπλωσης της νόσου, όσο και για μελλοντικές προκλήσεις στον τομέα της υγείας (Li *et al.*, 2021), καθώς η θνητότητα αντικατοπτρίζει την ικανότητα της εκάστοτε χώρας να παρέχει τη βέλτιστη θεραπεία σε μεγάλο όγκο ασθενών (Sorci, Faivre and Morand, 2020).

Αρχικά, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων φαίνεται να σχετίζονται με τη θνητότητα από τη νόσο COVID-19. Πιο συγκεκριμένα, καταλυτικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου, διαδραματίζουν η ηλικία και το φύλο των νοσούντων, με τους άνδρες και τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, να συμπεριλαμβάνονται στις πιο ευπαθείς ομάδες (Cao, Hiyoshi and Montgomery, 2020; Scully *et al.*, 2020). Ειδικότερα, στη μελέτη των Scully *et al.* (2020), διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες έχουν 1,7 φορές αυξημένο CFR σε σχέση με τις γυναίκες. Επίσης, στην έρευνα των Karagiannidis *et al.* (2020), διαπιστώθηκε ότι υψηλά ποσοστά θνητότητας παρατηρήθηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ χαμηλά ποσοστά εντοπίστηκαν σε ασθενείς κάτω των 60 ετών. Πιο αναλυτικά, η θνητότητα ήταν πολύ υψηλή σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών, φτάνοντας το 72% σε ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω με μηχανικό αερισμό, ενώ το 34% σε ασθενείς ηλικίας 80 ετών και άνω χωρίς μηχανικό αερισμό (Karagiannidis *et al.*, 2020). Τέλος, αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα της έρευνας των Verity *et al.* (2020), στην οποία υπολογίστηκε το IFR ανά ηλικιακή ομάδα. Ειδικότερα, το IFR ήταν ίσο με 0,002% για άτομα ηλικίας 0-9 ετών, 0,006% για άτομα 10-19 ετών, 0,031% για άτομα 20-29 ετών, 0,084% για άτομα 30-39 ετών, 0,161% για άτομα 40-49 ετών, 0,595% για άτομα 50-59 ετών,

1,93% για άτομα 60-69 ετών, 4,28% για άτομα 70-71 ετών και 7,8% για άτομα άνω των 80 ετών. Συνεπώς, απορρέει ότι η αυξημένη ηλικία, είναι άμεσα συνδεδεμένη με αυξημένη θνητότητα.

Ακόμα, χώρες με υψηλό ποσοστό ηλικιωμένων ατόμων φαίνεται να έχουν υψηλότερη θνητότητα (Sorci, Faivre and Morand, 2020). Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθούν τα αποτελέσματα που εξήχθησαν από την έρευνα των Hoffmann and Wolf (2021), στην οποία μελετήθηκε η διακύμανση της θνητότητας σε 20 ευρωπαϊκές χώρες που έχουν πληγεί σοβαρά, στις ΗΠΑ και τον Καναδά. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η θνητότητα από τη νόσο καθορίζεται κυρίως από το ποσοστό των ατόμων ηλικίας άνω των 70 ετών που έχουν μολυνθεί από τον ιό SARS-CoV-2, με υψηλότερα ποσοστά θνητότητας να παρουσιάζονται σε χώρες που έχουν υψηλό ποσοστό ηλικιωμένων κατοίκων. Έτσι, οι ερευνητές προτάσσουν τη σημασία καταγραφής της ηλικιακής κατανομής των νοσούντων ατόμων, και ιδιαίτερος σε χώρες που σημειώνουν χαμηλά ποσοστά θνητότητας, όπως είναι η Γερμανία, η Ρωσία και η Ινδία.

Επίσης, οι ακριβείς εκτιμήσεις της θνητότητας σε διαφορετικές ηλικιακές ομάδες δύνανται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις. Ειδικότερα, οι θάνατοι νέων και υγιών ατόμων είναι άμεσα συνδεδεμένοι με την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, εν συγκρίσει με τους θανάτους σε ηλικιωμένα άτομα, που ενδέχεται να σχετίζονται με προϋπάρχουσα νοσηρότητα. Η εκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 για ασθενείς <65 ετών σε πληθυσμιακό επίπεδο, δύναται να συνδράμει σημαντικά στη λήψη διαφορετικών στρατηγικών διαχείρισης της τρέχουσας πανδημίας (Ioannidis, Axfors and Contopoulos-Ioannidis, 2020).

Εν συνεχεία, η ετοιμότητα και η ικανότητα των συστημάτων υγείας φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των χωρών, διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της νόσου. Επιπρόσθετα, οι εγκαταστάσεις του συστήματος υγείας, η διαθεσιμότητα των εργαζομένων στον τομέα της υγείας, η πρόσβαση σε διαγνωστικά τεστ και οι πολιτικές πρόληψης και ελέγχου των χωρών αποτελούν ορισμένους παράγοντες που ποικίλουν σημαντικά παγκοσμίως. Τέλος, ορισμένες χώρες έχουν τη δυνατότητα να διεξάγουν ευρείας κλίμακας προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου, ανίχνευσης επαφών, καραντίνας και απομόνωσης ασθενών που έχουν προσβληθεί ή ενδέχεται να έχουν προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2, συμβάλλοντας έτσι στη βέλτιστη διαχείριση των νοσούντων ατόμων, αλλά και στη μείωση της διασποράς της νόσου (Rahmanian, Rabiee and Sharifi, 2020).

Ακόμα, η έρευνα των Ioannidis, Axfors and Contopoulos-Ioannidis (2020), επισήμανε τον σημαντικό αντίκτυπο της εμφάνισης της νόσου COVID-19 στα νοσοκομεία, ειδικά σε περιβάλλοντα όπου τα νοσοκομεία λειτουργούν στη μέγιστη χωρητικότητα, ακόμη και υπό κανονικές συνθήκες, και εξυπηρετούν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου σε πόλεις με υψηλή πληθυσμιακή πυκνότητα και μαζικές εκδηλώσεις. Συνεπώς, η ετοιμότητα των νοσοκομείων κρίνεται απαραίτητη, ανεξάρτητα από το εάν ο κίνδυνος θανάτου είναι υψηλός ή χαμηλός στον γενικό πληθυσμό. Επίσης, αναφέρεται ότι το πλήθος των διαθέσιμων νοσοκομειακών κλινών αποτελεί μια σημαντική μεταβλητή που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν εξετάζεται η θνητότητα. Πιο συγκεκριμένα, ο αριθμός των κλινών σε ΜΕΘ ποικίλει σημαντικά σε διαφορετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, με τον αριθμό τους πριν την εμφάνιση της πανδημίας εντός της Ευρώπης να κυμαίνεται από 5,0 ανά 100.000 πληθυσμού στην Ιρλανδία σε 33,9 ανά 100.000 πληθυσμού στη Γερμανία, με ενδιάμεσα ποσοστά να εντοπίζονται σε χώρες όπως είναι το Βέλγιο (16,6/100.000), η Γαλλία (16,3/100.000), η Αγγλία (10,5/100.000), η Ισπανία (9,7/100.000) και η Ολλανδία (6,7/100.000) (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης - ΟΑΣΑ, 2020). Συνεπώς, η διαθεσιμότητα κλινών ΜΕΘ δύναται να επηρεάσει σημαντικά τη μακροπρόθεσμη έκβαση για άτομα που έχουν προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2 (Karagiannidis *et al.*, 2020).

Επιπροσθέτως, μεγάλο ποσοστό θανάτων σε μη ηλικιωμένα άτομα φαίνεται να σχετίζεται με προϋπάρχουσες ασθένειες. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με προγενέστερες ερευνητικές μελέτες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η υπέρταση, η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, το σοβαρό άσθμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική ανεπάρκεια, η σοβαρή ηπατική νόσος, η ανοσοανεπάρκεια και η κακοήθεια, αποτελούν ασθένειες που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης (Guan *et al.*, 2020; Wang, B. *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Όπως απορρέει εύλογα, η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων μπορεί να διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της νόσου COVID-19 (Ioannidis, Axfors and Contopoulos-Ioannidis, 2020).

Ακόμα, η θνητότητα από τη νόσο COVID-19 είναι άμεσα συνδεδεμένη με το κάπνισμα. Ειδικότερα, η έρευνα των Sorci, Faivre and Morand (2020) έδειξε ότι οι χώρες που είχαν υψηλό ποσοστό καπνιστών σε άτομα άνω των 70 ετών, σημείωσαν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας. Στην έρευνα των Cao, Hiyoshi and Montgomery (2020), ανευρέθηκε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο ποσοστό των γυναικών καπνιστών που νοσούσαν από COVID-19 και στη θνητότητα από τη νόσο. Ωστόσο, όταν πραγματοποιήθηκε στρωματοποίηση για το οικονομικό επίπεδο των χωρών, το εύρημα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Οι

ερευνητές υποστήριξαν ότι το εν λόγω εύρημα ενδεχομένως οφείλεται στο γεγονός ότι το ποσοστό των γυναικών που κάπνιζαν, αντικατοπτρίζει το οικονομικό επίπεδο των χωρών. Τέλος, στην έρευνα των Khalil *et al.* (2021), παρατηρήθηκε υψηλός επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των νοσηλευόμενων νοσούντων ασθενών, μεγαλύτερο ποσοστό εισαγωγών των καπνιστών στη ΜΕΘ, μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και υψηλότερα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επίσης, προβαίνοντας σε στρωματοποίηση ανά φύλο και ηλικία, διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες που ήταν τρέχοντες καπνιστές, είχαν σημαντικά μειωμένη επιβίωση, σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Ακολούθως, οι διαφορετικές αναφορές του αριθμού των θανάτων και των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων μεταξύ των χωρών μπορούν να εξηγήσουν την ετερογένεια της θνητότητας που παρατηρείται μεταξύ των χωρών. Ειδικότερα, η ετερογένεια αυτή πιθανώς αντανακλά τη χρήση διαφορετικών μεθόδων καταμέτρησης/αναφοράς (π.χ. στρατηγική ελέγχου, ορισμός θανάτου από COVID-19). Επιπροσθέτως, τα πρωτόκολλα κοινωνικής απόστασης που έχουν εφαρμοστεί παγκοσμίως διαφέρουν σημαντικά ως προς την αυστηρότητα των περιορισμών που επιβάλλονται και ως προς το χρονικό διάστημα εφαρμογής της πολιτικής. Ακόμα, η συμμόρφωση των διαφορετικών πληθυσμών στην εφαρμογή των περιοριστικών μέτρων διαφέρει σημαντικά ανά τον κόσμο και είναι άμεσα συνυφασμένη με το εκάστοτε πολιτικό καθεστώς (π.χ. τα μέτρα κοινωνικής απόστασης μπορούν να εφαρμοστούν ευκολότερα σε χώρες με αυταρχικά καθεστώτα) (Sorci, Faivre and Morand, 2020). Παράδειγμα αποτελεί η έρευνα των Sorci, Faivre and Morand (2020), οι οποίοι παρατήρησαν την υψηλότερη θνητότητα σε δημοκρατικά καθεστώτα. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι χώρες με δημοκρατικό καθεστώς, βρίσκονται σε μειονεκτική θέση αναφορικά με τη διαχείριση επιδημιών λόγω της αδυναμίας λήψης δραστικών μέτρων, μιας και βασίζονται στον σεβασμό των ατομικών δικαιωμάτων και της ελευθερίας (Thomson and Ip, 2020; Norheim *et al.*, 2021). Επιπλέον, στην έρευνα των Sorci, Faivre and Morand (2020), διαπιστώθηκε ότι οι χώρες που δεν έλαβαν πολύ αυστηρά μέτρα, είχαν υψηλότερη θνητότητα. Ωστόσο, να σημειωθεί ότι ο βαθμός αυστηρότητας των μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης που λαμβάνονται παγκοσμίως, είναι συναρτήσει του επιδημικού κύματος και άλλων ποικίλων παραγόντων. Τέλος, στην έρευνα των Chen *et al.* (2020), διαπιστώθηκε ότι σε χώρες όπου ο πληθυσμός εμπιστεύεται την κυβέρνησή του, τα μέτρα που λήφθηκαν για τη μείωση της εξάπλωσης της νόσου COVID-19 διακρίνονταν από υψηλή αποτελεσματικότητα.

Επίσης, οι στρατηγικές ελέγχου που εφαρμόζονται διεθνώς σχετίζονται άμεσα με τα ποσοστά θνητότητας από τη νόσο COVID-19. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της έρευνα των Terriau

et al. (2021), ο προσυμπτωματικός έλεγχος μπορεί να μειώσει σημαντικά το ποσοστό θνητότητας κατά τη διάρκεια της καραντίνας, καθώς η θεραπεία των νοσούντων ευπαθών ατόμων ξεκινάει εγκαίρως, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες ίασης, ενώ παράλληλα ανιχνεύονται άμεσα νοσούντα άτομα, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα διασποράς του ιού. Για παράδειγμα, η Νότια Κορέα, η Γερμανία και η Ισλανδία, συμπεριλαμβάνονται στις χώρες που εφάρμοσαν ευρείες στρατηγικές ελέγχου και τώρα σημειώνουν χαμηλά ποσοστά θνητότητας. Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος και πιο συγκεκριμένα τον Μάρτιο 2020, η Ισπανία και η Γαλλία που είχαν περιορίσει την πρόσβαση σε διαγνωστικές εξετάσεις για εσωτερικούς ασθενείς ή εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, σημείωσαν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας (Tanne *et al.*, 2020; Terriau *et al.*, 2021).

Εν συνεχεία, ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 φαίνεται να συσχετίζεται με σημαντικά μειωμένη θνητότητα εξαιτίας της νόσου, με τη συσχέτιση αυτή να είναι ισχυρότερη σε χώρες με υψηλή κυβερνητική αποτελεσματικότητα και υψηλής ποιότητας μέσων μεταφοράς (Liang *et al.*, 2021). Ακόμα, έχει βρεθεί ότι ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 σχετίζεται με τη θνητότητα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με την αύξηση της κάλυψης του εμβολίου, να συμβάλλει σημαντικά στη μείωσή της (Liang *et al.*, 2021). Αντιστοίχως, στην έρευνα του Roghani (2021), διαπιστώθηκε ότι η στρατηγική εμβολιασμού μπορεί να μειώσει τον αριθμό των νοσούντων ατόμων ανεξαρτήτως ηλικίας, με χαμηλότερα ποσοστά νοσηλείας και θνητότητας σε ηλικιωμένους. Ειδικότερα, από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την πρώτη μέρα που ξεκίνησε ο εμβολιασμός στο Τενεσί των ΗΠΑ, δηλαδή από 17 Δεκεμβρίου 2020 έως 3 Μαρτίου 2021, διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι είχαν 95% μειωμένη θνητότητα από τον ιό SARS-CoV-2, καθώς επίσης, το ποσοστό νοσηλείας μειώθηκε κατά 80% για άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών.

Τέλος, το ποσοστό των ατόμων που βρίσκονται σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη θνητότητα από τη νόσο COVID-19. Πιο συγκεκριμένα, το 41% των θανάτων που σημειώθηκαν σε 22 ευρωπαϊκές και μη χώρες έως τις 26 Ιανουαρίου 2021, σημειώθηκαν σε μονάδες φροντίδας. Προκειμένου να προσδιοριστεί ο αντίκτυπος της νόσου COVID-19 σε άτομα που κατοικούν σε μονάδες φροντίδας σε ποικίλες χώρες, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο αριθμός των ατόμων που διέμεναν στις μονάδες αυτές και απεβίωσαν εξαιτίας της εν λόγω νόσου. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 0,02% στη Σιγκαπούρη έως και πάνω από 5%, σε χώρες όπως είναι το Βέλγιο, η Γαλλία, η Ολλανδία, η Σλοβενία, η Ισπανία, η Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ (Comas-Herrera *et al.*, 2021). Το γεγονός αυτό ενδεχομένως οφείλεται στο υψηλό ποσοστό διαθέσιμων κλινών σε

μονάδες φροντίδας στις χώρες αυτές και κατ' επέκταση στο υψηλό ποσοστό ηλικιωμένων ατόμων που ζουν σε αυτές στο σύνολο του πληθυσμού (Βέλγιο, 72,1%; Γαλλία, 53,5%; Ολλανδία, 76,4%; Σλοβενία, 54,4%; Ισπανία, 46,8%; Σουηδία; 72,1%; Ηνωμένο Βασίλειο, 45,6%; ΗΠΑ, 34,6%) (ΟΑΣΑ, 2019).

Ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης από τον ιό SARS-COV-2 σε εργαζόμενους και φιλοξενούμενους σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, ενδεχομένως να είναι απόρροια των συρροών, της ελλιπούς εκπαίδευσης των εργαζομένων και των συννοσηροτήτων που παρουσιάζουν συνήθως οι φιλοξενούμενοι ηλικιωμένοι (Leão, Severo and Barros, 2021). Ακόμα, η μελέτη των Suñer *et al.* (2021) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θνητότητα από τη νόσο σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με το υψηλό ποσοστό ασθενών με σύνθετες ασθένειες, μικρότερου βαθμού ετοιμότητας στη λήψη μέτρων σε περίπτωση πανδημίας και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης COVID-19 στον περιβάλλοντα πληθυσμό. Όταν οι μονάδες φροντίδας ομαδοποιήθηκαν σε οκτώ κατηγορίες με βάση τα κοινά χαρακτηριστικά, ανευρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά θνητότητας στις ομάδες που περιλάμβαναν υψηλό ποσοστό φιλοξενούμενων ηλικιωμένων ατόμων με περίπλοκες χρόνιες παθήσεις ή προχωρημένες ασθένειες, είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες στον βαθμό ετοιμότητας για πανδημία, βρίσκονταν σε αγροτικές περιοχές και είχαν μεγάλη χωρητικότητα ατόμων. Μολονότι το ποσοστό των ατόμων που βρίσκονται σε μονάδες φροντίδες αποτελεί παράγοντα που σχετίζεται με τη θνητότητα, οι ερευνητές προτείνουν την περαιτέρω διερεύνηση του θέματος αυτού, με στόχο την ανίχνευση πιθανών συγχυτικών παραγόντων.

Συμπερασματικά, η ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των διάφορων χωρών μπορεί να αποδοθεί σε πληθώρα παραγόντων, οι οποίοι παρουσιάζονται συνοπτικά στο Διάγραμμα 1. Ως εκ τούτου, η περαιτέρω διερεύνησή τους, καθώς και η ανίχνευση επιπρόσθετων παραγόντων, κρίνονται υψίστης σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της πανδημίας και τη μείωση της θνητότητας παγκοσμίως.



Διάγραμμα 1: Παράγοντες που συντελούν στην ετερογένεια της θνητότητας από τη νόσο COVID-19

3.2 Συζήτηση των σχετιζόμενων με τη θνητότητα παραγόντων σε διάφορες χώρες

Όπως προαναφέρθηκε, η νόσος COVID-19 αρχικά παρουσιάστηκε στην πόλη Γιουχάν της Κίνας και εν συνεχεία εξαπλώθηκε σε ολόκληρη την επαρχία Χουμπέι και σε άλλες περιοχές της χώρας. Η κυβέρνηση της Κίνας κλήθηκε άμεσα να απομονώσει την πόλη Γιουχάν, καθώς παράλληλα έλαβε έκτακτα μέτρα σε εθνικό επίπεδο για την πρόληψη και τον έλεγχο της διασποράς της νόσου. Έτσι, στις λοιπές περιοχές, εκτός της επαρχίας Χουμπέι, η ανταπόκριση στη διαχείριση της νόσου, θεωρείται έγκαιρη. Ως εκ τούτου, η θνητότητα υπολογίστηκε ξεχωριστά για τις δύο ομάδες περιοχών, καθώς η εξάπλωση της νόσου διέφερε

σημαντικά μεταξύ των εν λόγω περιοχών. Ακόμα, η διάγνωση και ο εντοπισμός των νοσούντων ατόμων τέθηκαν σε προτεραιότητα στην επαρχία Χουμπέι, και ειδικά στην πόλη Γιουχάν, καθώς οι εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης και οι δυνατότητες δοκιμών ήταν σημαντικά περιορισμένες. Επομένως, η εκτίμηση του CFR για την επαρχία Χουμπέι, ήταν υψηλότερη εξαιτίας της μη ανίχνευσης των ατόμων που παρουσίαζαν ήπια συμπτώματα ή των ασυμπτωματικών ατόμων. Αντιθέτως, καθώς άλλες περιοχές της Κίνας είχαν υποβληθεί σε πλήρη έρευνα για τα διαγνωσμένα κρούσματα στα πλαίσια της εθνικής αυστηρής πολιτικής καραντίνας, θεωρείται ότι το CFR που εκτιμήθηκε σε αυτές τις περιοχές, ήταν πιο ακριβές, στην περίπτωση που δεν υπήρχε υπερφόρτωση των ιατρικών υπηρεσιών (Qi *et al.*, 2020).

Ακόμα, στις 24 Ιανουαρίου 2020 ανακοινώθηκαν στη Γαλλία τα τρία πρώτα άτομα που είχαν προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2 στην ηπειρωτική Ευρώπη, ενώ δύο μήνες αργότερα, στις 17 Μαρτίου 2020, το Μαυροβούνιο αποτέλεσε την τελευταία χώρα στην Ευρώπη που ανέφερε τουλάχιστον ένα κρούσμα (ECDC, 2020). Σύμφωνα με υπάρχοντα δεδομένα, μέχρι το τέλος 2020, στην Ευρώπη είχαν καταγραφεί περισσότερα από 22 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα και περισσότεροι από 500.000 θάνατοι που σχετίζονταν με τη νόσο. Εν τούτοις, το ποσοστό των ατόμων που μολύνθηκε και απεβίωσε, διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ευρωπαϊκών και μη χωρών (Hoffmann and Wolf, 2021). Σύμφωνα με την έρευνα των Cao, Hiyoshin and Montgomery (2020), η διάμεση τιμή του CFR παγκοσμίως ήταν 2,19%, με τα υψηλότερα ποσοστά να εντοπίζονται στην Υεμένη (27%), στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη (14%-19%) και στη Βόρεια Αμερική (9%-12%). Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι στην Υεμένη, η διεξαγωγή διαγνωστικών τεστ ήταν εξαιρετικά περιορισμένη, γεγονός που επηρεάζει άμεσα την εκτίμηση του CFR (Dhabaan, Al-Soneidar and Al-Hebshi, 2020).

Επίσης, αξίζει να αναφερθεί η περίπτωση της Ιταλίας, στην οποία καταγράφηκαν πολλοί θάνατοι και κρούσματα κατά την αρχή της πανδημίας. Μια πιθανή αιτία για τα αυξημένα ποσοστά θνητότητας στην Ιταλία είναι το μεγάλο πλήθος ηλικιωμένων κατοίκων, που αντιστοιχεί στο δεύτερο μεγαλύτερο ποσοστό ηλικιωμένων μετά την Ιαπωνία (Boccia, Ricciardi and Ioannidis, 2020). Εξάλλου, όπως έχει δειχθεί, η έκβαση της νόσου COVID-19 είναι άμεσα εξαρτώμενη από την ηλικία του εκάστοτε ασθενούς (Karagiannidis *et al.*, 2020). Επιπροσθέτως, καθώς ο κίνδυνος θανάτου από τη νόσο COVID-19 σχετίζεται σημαντικά με την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων και το κάπνισμα, η υψηλή θνητότητα στην εν λόγω χώρα μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από το υψηλό ποσοστό καπνιστών και τα υψηλά ποσοστά

χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και ισχαιμικής καρδιοπάθειας (ΟΑΣΑ). Τέλος, στην Ιταλία σημειώθηκε σημαντική επιβάρυνση του συστήματος υγείας από τη μόλυνση πολλών ατόμων. Μολονότι η Ιταλία διαθέτει ένα ικανό σύστημα υγείας, έχει μικρό αριθμό κλινών ΜΕΘ και μονάδες αυξημένης φροντίδας, γεγονός που δυσχεραίνει τη διαχείριση των νοσούντων ατόμων (Boccia, Ricciardi and Ioannidis, 2020).

Επίσης, οι διαφορές στους τρόπους μετάδοσης του ιού, μπορεί να αποτελούν έναν ακόμα παράγοντα που συμβάλλει στην ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των επιμέρους χωρών. Ειδικότερα, τα ηλικιωμένα άτομα μπορεί να νοσήσουν νωρίτερα σε ορισμένες χώρες, λόγω των κοινωνικών επαφών και της δομής του νοικοκυριού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν η Ισπανία και η Ιταλία, που είχαν υψηλή θνητότητα, καθώς στις εν λόγω χώρες, καταγράφεται υψηλό ποσοστό ατόμων που κατοικούν με ηλικιωμένους γονείς ή παππούδες και έχουν αυξημένες επαφές με άτομα του συγγενικού τους περιβάλλοντος (Iaconou and Skew, 2010; Dudel *et al.*, 2020).

Ακόμα, περαιτέρω έρευνες έχουν δείξει ότι η υψηλή θνητότητα στην Ισπανία και το Βέλγιο συνδέεται με αυξημένο ποσοστό θανάτων σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων ατόμων (Comas - Herrera *et al.*, 2021). Ομοίως, στην Πορτογαλία, έως τον Νοέμβριο 2020 περίπου το 34% των θανάτων που καταγράφηκαν και οφειλόταν στη νόσο COVID-19, είχαν συμβεί σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων ατόμων (Leão, Severo and Barros, 2021). Στη συνέχεια, όπως προαναφέρθηκε, η παρουσία υποκείμενων νοσημάτων συντελούν σημαντικά στην αύξηση της θνητότητας (Guan *et al.*, 2020; Wang, B. *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση της Ολλανδίας, στην οποία παρατηρήθηκε ότι μεταξύ των ατόμων που απεβίωσαν λόγω της νόσου COVID-19 και ήταν <70 ετών, το 39% είχε καρδιαγγειακή νόσο ή υπέρταση και το 22% είχε χρόνια πνευμονοπάθεια.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι οι χώρες που έλαβαν δράση εγκαίρως μετά από τους πρώτους θανάτους που καταγράφηκαν από τη νόσο, είχαν μειωμένο συνολικό αριθμό θανάτων αναλογικά με τον πληθυσμό τους. Παράδειγμα αποτελεί η Πορτογαλία, η οποία σημείωσε μικρή αύξηση στη συνολική θνητότητα και επέστρεψε άμεσα στα αρχικά ποσοστά θανάτων (Félix-Cardoso *et al.*, 2020). Επιπρόσθετο παράδειγμα αποτελεί η Ισλανδία, στην οποία το υψηλό ποσοστό διαγνωστικών ελέγχων, η καραντίνα και τα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, συνέβαλλαν στην αποφυγή της διασποράς του ιού και κατ' επέκταση, στην καταγραφή μικρού αριθμού θανάτων (Gudbjartsson *et al.*, 2020).

Αντιστοίχως, η Γερμανία παρουσιάζει χαμηλή θνητότητα από τη νόσο Covid-19. Το ποσοστό αυτό θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα του αυξημένου αριθμού διαγνωστικών τεστ που διεξάγονται σε ένα ευρύ δείγμα του εν λόγω πληθυσμού. Μολονότι άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης διεξήγαγαν πολλές δοκιμές σε ηλικιωμένους ασθενείς που παρουσίαζαν σοβαρά συμπτώματα της νόσου, η Γερμανία διεξήγαγε πολύ περισσότερα τεστ που αφορούσαν νεότερο πληθυσμό που εμφάνισε ήπια συμπτώματα. Επιπλέον, η Γερμανία έλαβε εγκαίρως μέτρα για τη μείωση της διασποράς του ιού, νωρίτερα από πολλά άλλα έθνη. Ειδικότερα, μέχρι τα μέσα Μαρτίου 2020, είχε ανασταλεί η λειτουργία των σχολικών μονάδων και των περισσότερων επιχειρήσεων λιανικής πώλησης, δεν επιτρέπονταν συγκεντρώσεις και απομονώνονταν τα άτομα που είχαν έρθει σε επαφή με κρούσμα ή νοσούσαν (Stafford, 2020).

Ακολούθως, στη Γαλλία το πρώτο κρούσμα από τη νόσο COVID-19 καταγράφηκε στις 24 Ιανουαρίου 2020 και έπειτα η πανδημία εξελίχθηκε με εκθετικό ρυθμό, οδηγώντας σε εθνικό lockdown από τις 17 Μαρτίου 2020. Μέχρι τις 10 Ιουνίου 2020, η Γαλλία ήταν μια από τις χώρες που επλήγησαν περισσότερο, σημειώνοντας 150.000 επιβεβαιωμένα κρούσματα και περίπου 30.000 θανάτους (Π.Ο.Υ, 2020). Ωστόσο, σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Γαλλία διαπιστώθηκε ότι η έγκαιρη εφαρμογή lockdown και το ισχυρό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης που διαθέτει, αποτέλεσαν τους κύριους παράγοντες που συνέβαλλαν στη διαχείριση της πανδημίας (Gaudart *et al.*, 2021).

Ακόμα, άξια αναφοράς είναι τα ευρήματα που προέκυψαν από τη μελέτη των Hoffmann and Wolf (2021), στην οποία εκτιμήθηκε η θνητότητα σε διάφορες ευρωπαϊκές και μη χώρες. Ειδικότερα, οι ερευνητές αναφέρουν ότι οι «παράμετροι μετατόπισης» που αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των ημερών μεταξύ των αναφερόμενων λοιμώξεων και θανάτων που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19, αναδεικνύουν ένα ευρύ φάσμα στα δύο κύματα σε όλες τις χώρες της Ευρώπης. Το ευρύ φάσμα τιμών επισημαίνει την αναγκαιότητα να ληφθούν υπόψη αυτές οι αλλαγές, στοχεύοντας στην ακριβή εκτίμηση της θνητότητας ανά χώρα. Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι οι παράμετροι μετατόπισης αυξήθηκαν από εννέα ημέρες στο πρώτο κύμα σε 12 ημέρες στο δεύτερο κύμα σε όλη την Ευρώπη. Η αύξηση του χρόνου μεταξύ της μόλυνσης και της αναφοράς θανάτου, θα μπορούσε ίσως να εξηγηθεί από την ανοσία που είχε προκύψει στους πληθυσμούς από το δεύτερο κύμα, με αποτέλεσμα ο ευάλωτος πληθυσμός να είναι σημαντικά μικρότερος στο δεύτερο κύμα, καθώς επίσης, ότι η θνητότητα από τη νόσο μειώθηκε. Ειδικότερα, στο δεύτερο κύμα η θνητότητα κυμαινόταν από 0,5% στη Δανία έως 4,2% στην Ελλάδα, τιμές που ήταν σημαντικά χαμηλότερες εν

συγκρίσει με το πρώτο κύμα. Πιο συγκεκριμένα, τον Απρίλιο 2020, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας, το CFR στην Ελλάδα ήταν 5,3% (Sypsa *et al.*, 2021), ενώ στη Δανία ήταν 3,3% (Rasmussen, Petersen and Høiby, 2021). Εκτιμάται ότι αυτό μπορεί να είναι απόρροια των αυξημένων ελέγχων που πραγματοποιούνται, της προστασίας των ευπαθών ομάδων και της λήψης περιοριστικών μέτρων. Τέλος, σημαντικό ρόλο στη μείωση της θνητότητας στο δεύτερο κύμα διαδραμάτισαν η καλύτερη κατανόηση του ιού και της νόσου, η χορήγηση θεραπειών, ο εμβολιασμός, η καλύτερη οργάνωση των νοσοκομείων και η διαχείριση των διαθέσιμων πόρων (Hoffmann and Wolf, 2021).

Πιο αναλυτικά, αναφορικά με την περίπτωση της Ελλάδας, αξίζει να σημειωθεί ότι κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας σημείωσε χαμηλή θνητότητα, μολονότι το σύστημα υγείας αντιμετωπίζει ποικίλα προβλήματα και το γεγονός ότι διαθέτει τον δεύτερο σε σειρά πιο ηλικιωμένο πληθυσμό μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών, μετά την Ιταλία (Delinasios *et al.*, 2021; Kousi, Mitsi and Simos, 2021). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην έγκαιρη λήψη περιοριστικών μέτρων που λήφθηκαν από την κυβέρνηση, πολύ νωρίτερα από άλλες ευρωπαϊκές χώρες, αλλά και τη συμμόρφωση των κατοίκων στα νέα μέτρα (Kousi, Mitsi and Simos, 2021). Επιπλέον, άμεσα ξεκίνησε μια εκστρατεία ενημέρωσης του πληθυσμού σχετικά με τους τρόπους πρόληψης σχετικά με τη νόσο COVID-19, εστιάζοντας στην αναγκαιότητα λήψης περιοριστικών μέτρων, προκειμένου να περιοριστεί η διασπορά του ιού (Kourlaba *et al.*, 2021).

Ειδικότερα, στην Ελλάδα το πρώτο κρούσμα καταγράφηκε στις 26 Φεβρουαρίου 2020 και αμέσως μετά, εφαρμόστηκε μια σειρά από μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης. Πιο αναλυτικά, στις 23 Μαρτίου 2020 η Ελλάδα τέθηκε σε γενικό lockdown και μέχρι τα τέλη Απριλίου, το πρώτο κύμα της επιδημίας είχε εξασθενήσει. Έτσι, στις 4 Μαΐου καταργήθηκε το lockdown και αποσύρθηκαν ορισμένα περιοριστικά μέτρα που είχαν ληφθεί (Sypsa *et al.*, 2021). Τα προαναφερόμενα μέτρα οδήγησαν την Ελλάδα στο να σημειώσει τη χαμηλότερη θνητότητα μετά τη Νορβηγία και τη Φινλανδία (Kourlaba *et al.*, 2021). Ακολούθως, στις 7 Νοεμβρίου 2020 η Ελλάδα εισήλθε στην επόμενη φάση αντιμετώπισης του δεύτερου κύματος COVID-19, λαμβάνοντας εκ νέου μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, με την πλειονότητα των μολυσμένων ατόμων και των ασθενών που νοσηλεύονταν σε κρίσιμη κατάσταση, να είναι από 40 έως 64 ετών (Siettos *et al.*, 2021). Τέλος, να σημειωθεί ότι στις 27 Δεκεμβρίου 2020, ξεκίνησε ο εμβολιασμός των κατοίκων της Ελλάδας, με την αποτελεσματικότητά του στη μείωση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19, να έχει αναδειχθεί σε παγκόσμιο αλλά και ευρωπαϊκό επίπεδο (Jabłońska, Aballéa and Toumi, 2021).

Ολοκληρώνοντας, μολονότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην καταγραφή των θανάτων παγκοσμίως, η σύγκρισή τους θα ήταν χρήσιμη. Η ύπαρξη μη αξιόπιστων δεδομένων και η έλλειψη δεδομένων που σχετίζονται με την αιτία των θανάτων, δυσχεραίνουν την κατανόηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων που λαμβάνονται και του πραγματικού αντίκτυπου του ιού. Συνεπώς, οι χώρες οφείλουν να επενδύσουν σε συστήματα καταγραφής δεδομένων σχετικά με τη νόσο COVID-19, προκειμένου τα διαθέσιμα δεδομένα να είναι ακριβή και οι εκτιμήσεις για τον αντίκτυπο της πανδημίας να είναι αντιπροσωπευτικές (Comas - Herrera *et al.*, 2021).

3.3 Σκοπός παρούσας έρευνας

Αναντίρρητα, λοιπόν, καθίσταται σαφές ότι η εμφάνιση της πανδημίας της νόσου COVID-19 έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης για πληθώρα ερευνητών παγκοσμίως, καθώς τα υψηλά ποσοστά θνητότητας ανά τον κόσμο έχουν προκαλέσει ανησυχία και φόβο στον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, η θνητότητα από τη νόσο COVID-19 παρουσιάζει ετερογένεια τόσο διαχρονικά, όσο και μεταξύ χωρών, αναδεικνύοντας έτσι την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη.

Στο σημείο αυτό, αξίζει να σημειωθεί ότι έως τώρα, δεν εντοπίζονται πολλές μελέτες που να μελετούν την ετερογένεια αυτή σε ευρωπαϊκό επίπεδο, και κυρίως στην Ελλάδα. Επίσης, οι έρευνες που εστιάζουν στη διερεύνηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19, βασισμένες σε διαχρονικά δεδομένα είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Εν τούτοις, πρόκειται για ένα μείζον θέμα, η μελέτη του οποίου δύναται να διαδραματίσει καταλυτικό ρόλο στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τα μέτρα πρόληψης και τη διαχείριση της διασποράς του ιού, μέσω της ανίχνευσης των παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα και εκείνων που εξηγούν την ετερογένειά της, μεταξύ των χωρών.

Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας, ήταν:

1. η εκτίμηση της θνητότητας της νόσου COVID-19 στην Ελλάδα διαχρονικά και η διερεύνηση των σχετιζόμενων παραγόντων
2. η διερεύνηση των παραγόντων που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Κεφάλαιο 4: Υλικό και Μέθοδοι

Όπως προαναφέρθηκε, το ερευνητικό μέρος της παρούσας εργασίας αποτελείται από δύο μέρη, καθώς εστιάζει στην εκτίμηση της θνητότητας στην Ελλάδα διαχρονικά και την ανίχνευση των σχετιζόμενων παραγόντων, και έπειτα, στη διερεύνηση των παραγόντων που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

4.1 Συλλογή και πηγή δεδομένων

4.1.1 Συλλογή και πηγή δεδομένων για την Ελλάδα

Η συλλογή των δεδομένων για την Ελλάδα αφορούσε το διάστημα από 26 Φεβρουαρίου 2020 έως 12 Ιανουαρίου 2022. Πιο αναλυτικά, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αφορούσαν τον αριθμό των θανάτων, τον αριθμό των κρουσμάτων, το ποσοστό των εμβολιασμένων ατόμων (δηλαδή των ατόμων που έχουν λάβει μία ή δύο δόσεις αναλόγως του εμβολίου που τους χορηγήθηκε), το ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 50-59, 60+, 60-69 και 70+, το ποσοστό των ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση και το ποσοστό των ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση ηλικίας 50-59, 60+, 60-69 και 70+. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα αναφορικά με τον δείκτη αυστηρότητας μέτρων (stringency index), τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων, την εμφάνιση των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον, τον συνολικό αριθμό διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self Test) και τέλος, τον αριθμό των διασωληνωμένων ατόμων. Οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση των δεδομένων για την Ελλάδα, παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν για την ανάλυση στην Ελλάδα

Μεταβλητές	Πηγή λήψης δεδομένων
Θάνατοι	ΕΟΔΥ
Κρούσματα	ΕΟΔΥ
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων	Vaccine Tracker, ECDC
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 50-59, 60+, 60-69 και 70+	Vaccine Tracker, ECDC
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση	Vaccine Tracker, ECDC
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση ηλικίας 50-59, 60+, 60-69 και	Vaccine Tracker, ECDC

70+	
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	Our World in Data
Διάμεση ηλικία κρουσμάτων	ΕΟΔΥ
Παραλλαγές (Δέλτα και Όμικρον)	ECDC
Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test)	ΕΟΔΥ
Αριθμός διασωληνωμένων ατόμων	ΕΟΔΥ

Τα δεδομένα που αφορούσαν τον ημερήσιο αριθμό θανάτων, τον ημερήσιο αριθμό κρουσμάτων, τον ημερήσιο αριθμό διασωληνωμένων ατόμων, τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων και τον ημερήσιο αριθμό των διαγνωστικών τεστ, λήφθηκαν από τις ημερήσιες αναφορές του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ). Επίσης, πληροφορίες αναφορικά με την εμφάνιση των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον, αλλά και τα ποσοστά εμβολιασμού και λήψης αναμνηστικής δόσης, λήφθηκαν από το Vaccine Tracker. Τέλος, δεδομένα για τον δείκτη αυστηρότητας των μέτρων που λαμβάνονταν κατά τη διάρκεια της εξεταζόμενης περιόδου στην Ελλάδα, λήφθηκαν από τον ιστότοπο Our World in Data.

Να σημειωθεί ότι δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά εμβολιασμού και λήψης αναμνηστικής δόσης ανά ηλικιακή ομάδα, ήταν διαθέσιμα μόνο εβδομαδιαία. Ως εκ τούτου, μονάδα μέτρησης του χρόνου για το σύνολο των δεδομένων αποτέλεσε η εβδομάδα. Ειδικότερα, υπολογίστηκε ο συνολικός αριθμός κρουσμάτων και θανάτων που καταγράφονταν σε μια εβδομάδα. Επιπλέον, η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων ανά εβδομάδα αφορούσε την καταγραφή της κατά την ημέρα Τετάρτη. Ακόμα, αναφορικά με τον αριθμό των διασωληνωμένων ατόμων και τις τιμές του δείκτη αυστηρότητας των μέτρων, υπολογίστηκε ο μέσος όρος τους ανά εβδομάδα, βάσει των ημερήσιων καταγραφών που ήταν διαθέσιμες. Τέλος, υπολογίστηκε ο συνολικός εβδομαδιαίος αριθμός διαγνωστικών τεστ που πραγματοποιούνταν (Rapid test, PCR test και Self Test).

4.1.2 Συλλογή και πηγή δεδομένων για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Η συλλογή δεδομένων για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης αφορούσε το διάστημα από 26 Φεβρουαρίου 2020 έως 29 Μαΐου 2022. Ειδικότερα, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αφορούσαν τον αριθμό των θανάτων, τον αριθμό των κρουσμάτων, τον δείκτη αυστηρότητας μέτρων, τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού και το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+ για κάθε χώρα. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τον συνολικό

αριθμό των διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού), το ποσοστό των καπνιστών, την εμφάνιση των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον, τον αριθμό των κλινών σε νοσοκομεία ανά 100.000 άτομα, το ποσοστό των εμβολιασμένων ατόμων, το ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 60+, το ποσοστό των ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση και το ποσοστό των ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση ηλικίας 60+. Τέλος, λήφθηκαν δεδομένα αναφορικά με τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη, τη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης. Οι μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν για την ανάλυση της θνητότητας στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν για την ανάλυση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Μεταβλητές	Πηγή λήψης δεδομένων
Θάνατοι	ECDC
Κρούσματα	ECDC
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων	Vaccine Tracker, ECDC
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 60+	Vaccine Tracker, ECDC
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση	Vaccine Tracker, ECDC
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση ηλικίας 60+	Vaccine Tracker, ECDC
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	Our World in Data
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	Eurostat
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+	Eurostat
Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test ανά 100.000 άτομα)	ECDC
Ποσοστό καπνιστών	ΟΑΣΑ
Αριθμός κλινών ανά 100.000 άτομα	ΟΑΣΑ
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	Our World in Data
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	Our World in Data
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης	Our World in Data
Εμφάνιση παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον	ECDC

Πληθυσμός ανά χώρα (με βάση τα δεδομένα του 2020)	Our World in Data
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας	ΟΑΣΑ & Ευρωπαϊκή Επιτροπή

Τα δεδομένα που αφορούσαν τα ποσοστά εμβολιασμού και λήψης αναμνηστικής δόσης, τον αριθμό κρουσμάτων και τον αριθμό θανάτων, τον αριθμό των διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού), αλλά και την εμφάνιση των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, λήφθηκαν από το ECDC. Δεδομένα που αφορούσαν το ποσοστό των καπνιστών ανά χώρα και τον αριθμό των διαθέσιμων κλινών ανά 100.000 άτομα, λήφθηκαν από το ΟΑΣΑ και αφορούσαν δεδομένα των ετών 2018-2019. Ακόμα, δεδομένα σχετικά με το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+ που βρίσκεται σε μονάδες φροντίδας, λήφθηκαν από το ΟΑΣΑ και την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και αφορούσαν δεδομένα των ετών 2014 – 2021.

Επιπλέον, δεδομένα σχετικά με το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+ και τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού, λήφθηκαν από τη Eurostat και αφορούσαν το έτος 2021. Επίσης, δεδομένα αναφορικά με τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη, τον πληθυσμό των χωρών κατά το έτος 2020, τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά, τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης και τον δείκτη αυστηρότητας μέτρων, λήφθηκαν από τον ιστότοπο Our World in Data.

Ολοκληρώνοντας, να σημειωθεί ότι η διερεύνηση της ετερογένειας της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μελετήθηκε σε τέσσερις χρονικές περιόδους: από τον Φεβρουάριο 2020 έως τον Ιούνιο 2020 (*1^η εξεταζόμενη χρονική περίοδος*), από τον Ιούλιο 2020 έως τον Φεβρουάριο 2021 (*2^η εξεταζόμενη χρονική περίοδος*), από τον Μάρτιο 2021 έως τον Νοέμβριο 2021 (*3^η εξεταζόμενη χρονική περίοδος*) και από τον Δεκέμβριο 2021 έως τον Μάιο 2022 (*4^η εξεταζόμενη χρονική περίοδος*). Ειδικότερα, επιδιώχθηκε η μελέτη των παραγόντων ετερογένειας του CFR κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας και έπειτα κατά το διάστημα από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, όπου μόλις είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός κατά της νόσου. Κατά την τρίτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, ο εμβολιασμός πλέον κυμαίνονταν σε υψηλά επίπεδα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είχε εμφανιστεί η παραλλαγή Δέλτα. Τέλος, κατά την τέταρτη χρονική περίοδο, είχε πλέον εμφανιστεί η παραλλαγή Όμικρον και τα ποσοστά των υπό μελέτη πληθυσμών που είχαν λάβει αναμνηστική δόση, κυμαίνονταν σε υψηλά επίπεδα στις επιμέρους χώρες. Έτσι, λοιπόν, οι μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν για την εν λόγω ανάλυση, αναφέρονται σε τέσσερις διαφορετικές χρονικές περιόδους.

4.2 Περιγραφή εξεταζόμενων μεταβλητών

4.2.1 Εκτίμηση CFR

Όπως αναλύθηκε διεξοδικά στο δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας, η ορθή εκτίμηση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19, έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τα τελευταία δύο έτη. Στην παρούσα έρευνα, για τη διαχρονική ανάλυση του CFR στην Ελλάδα, κρίθηκε σκόπιμο το εβδομαδιαίο CFR να υπολογιστεί ως ο αριθμός των θανάτων από τη νόσο COVID-19 που καταγράφηκε σε μια συγκεκριμένη εβδομάδα, προς τον αριθμό των κρουσμάτων που επιβεβαιώθηκαν 14 ημέρες πριν από τη συγκεκριμένη εβδομάδα, καθώς αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μεθοδολογία για την εκτίμησή του (Baud *et al.*, 2020; Wilson *et al.*, 2020; Kreienbrinck, Zeeb and Becher, 2021; Martins-Filho *et al.*, 2021). Κατ' επέκταση, το CFR για την εβδομάδα i υπολογίστηκε ως το πλήθος των θανάτων που καταγράφηκαν στην εβδομάδα i , διαιρεμένο με το πλήθος των κρουσμάτων που καταγράφηκαν κατά την εβδομάδα $i-2$. Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι μολονότι τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν αφορούσαν το διάστημα από 26 Φεβρουαρίου 2020 έως 12 Ιανουαρίου 2022, ο υπολογισμός του CFR ξεκίνησε από τη 13^η εβδομάδα του 2020. Ειδικότερα, βάσει της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του CFR, η τιμή του δείκτη αυτού δεν μπορούσε να υπολογιστεί για την 9^η και 10^η εβδομάδα του 2020, λόγω έλλειψης δεδομένων. Επίσης, καθώς κατά την 11^η και 12^η εβδομάδα του 2020 καταγράφηκαν λίγα κρούσματα και πολλοί θάνατοι, οι τιμές του CFR ήταν εξαιρετικά υψηλές σε σχέση με τις τιμές του κατά τις επόμενες εβδομάδες. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί στο πρώτο μέρος της Περιγραφικής Στατιστικής, αλλά έχουν αφαιρεθεί για τη μετέπειτα διαχρονική ανάλυση.

Εν τούτοις, για την ανάλυση που διεξήχθη για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, υπολογίστηκε το αθροιστικό CFR για κάθε χώρα, ανά εξεταζόμενη χρονική περίοδο, διαιρώντας τον συνολικό αριθμό θανάτων με τον συνολικό αριθμό των διαγνωσμένων κρουσμάτων, που καταγράφηκαν κατά την περίοδο αυτή.

4.2.2 Εμβολιασμός και Αναμνηστική Δόση

Τα δεδομένα που λήφθηκαν από το Vaccine Tracker, υποβάλλονται από τις χώρες που ανήκουν στην/ στον Ευρωπαϊκή Ένωση/ Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο στο ECDC μέσω του Ευρωπαϊκού Συστήματος Εποπτείας (TESSy) δύο φορές την εβδομάδα. Ειδικότερα, τα εν λόγω συγκεντρωτικά δεδομένα αφορούν τον αριθμό των δόσεων των εμβολίων που

διανέμονται από τους κατασκευαστές στη χώρα, τον αριθμό των πρώτων, δευτέρων και απροσδιόριστων δόσεων που χορηγούνται στον ενήλικο πληθυσμό (18+) συνολικά, και ανά ηλικιακή ομάδα, καθώς επίσης, ανά συγκεκριμένες ομάδες - στόχους (π.χ. εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας, άτομα που διαμένουν μακροχρόνια σε μονάδες φροντίδας). Για τον υπολογισμό του ποσοστού εμβολιασμού τόσο στην Ελλάδα, όσο και στις λοιπές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, λήφθηκε υπόψη το είδος του εμβολίου και κατ' επέκταση ο αριθμός των απαιτούμενων δόσεων που προτείνονται από τον εκάστοτε κατασκευαστή, προκειμένου τα άτομα να θεωρούνται πλήρως εμβολιασμένα. Επιπλέον, για την ανάλυση στην Ελλάδα, τα ποσοστά εμβολιασμού υπολογίστηκαν για τις ηλικιακές ομάδες 50-59, 60-69, 60+ και 70+, λαμβάνοντας υπόψη όσα προαναφέρθηκαν, αλλά και την ηλικιακή κατανομή του πληθυσμού στην Ελλάδα (ECDC, 2021). Ακόμα, υπολογίστηκαν τα ποσοστά των ατόμων που έχουν λάβει αναμνηστική δόση συνολικά, αλλά και στις ηλικιακές ομάδες 50-59, 60-69, 60+ και 70+, ως το πλήθος των ατόμων που έχει λάβει επιπρόσθετο εμβόλιο ύστερα από τον πλήρη εμβολιασμό, διαιρεμένο με το συνολικό πλήθος ατόμων, καθώς επίσης το συνολικό πλήθος ατόμων που ανήκουν στην εκάστοτε ηλικιακή ομάδα.

Τέλος, για την ανάλυση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, υπολογίστηκαν τα ποσοστά εμβολιασμού για το σύνολο των ενήλικων κατοίκων των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αλλά και τα ποσοστά εμβολιασμού για τα άτομα ηλικίας 60+. Ομοίως, για τις ίδιες ομάδες ατόμων υπολογίστηκαν και τα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση.

4.2.3 Δείκτης αυστηρότητας μέτρων

Το Oxford Coronavirus Government Response Tracker (OxCGRT) παρέχει ένα σύνολο δεδομένων για τα μέτρα που λήφθηκαν από τις κυβερνήσεις για την αντιμετώπιση της πανδημίας της νόσου COVID-19 από τον Ιανουάριο 2022, υπολογίζοντας παράλληλα έναν δείκτη αυστηρότητας μέτρων (stringency index) (Hale *et al.*, 2021). Πιο συγκεκριμένα, για τον υπολογισμό του δείκτη αυστηρότητας λήφθηκαν υπόψη τα ακόλουθα μέτρα: το κλείσιμο των σχολείων και των χώρων εργασίας, η ακύρωση δημόσιων εκδηλώσεων, οι περιορισμοί στις δημόσιες συγκεντρώσεις και στις εσωτερικές μετακινήσεις, το κλείσιμο των μέσων μαζικής μεταφοράς, οι απαιτήσεις παραμονής στο σπίτι, οι εκστρατείες ενημέρωσης του κοινού και οι διεθνείς ταξιδιωτικοί έλεγχοι (Our World in Data, 2021).

Ο εν λόγω ημερήσιος δείκτης υπολογίζεται ως η μέση βαθμολογία των εννέα μέτρων, το καθένα από τα οποία λαμβάνει τιμές από 0 έως 100, με την υψηλότερη βαθμολογία να υποδηλώνει τη λήψη πιο αυστηρών μέτρων από την εκάστοτε κυβέρνηση. Αξίζει ωστόσο να

σημειωθεί ότι μέσω του δείκτη αυτού, δεν αξιολογείται η καταλληλότητα ή η αποτελεσματικότητα των μέτρων που έλαβε η εκάστοτε χώρα, αλλά αξιολογείται η αυστηρότητά τους (Our World in Data, 2021).

4.2.4 Παραλλαγές Δέλτα και Όμικρον

Σύμφωνα με τα δεδομένα του ECDC, το πρώτο κρούσμα της παραλλαγής Δέλτα στην Ελλάδα καταγράφηκε κατά τη 12^η εβδομάδα του 2021, ενώ το πρώτο κρούσμα της παραλλαγής Όμικρον καταγράφηκε κατά τη 48^η εβδομάδα του 2021. Έτσι, για την ανάλυση στην Ελλάδα, δημιουργήθηκε μια κατηγορική μεταβλητή («Παραλλαγές») με τρία επίπεδα, με την ακόλουθη κωδικοποίηση: 0: «Καμία Παραλλαγή», 1: «Παραλλαγή Δέλτα», 2: «Παραλλαγές Δέλτα και Όμικρον», λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική περίοδο, κατά την οποία καταγράφηκε το πρώτο κρούσμα με την εκάστοτε παραλλαγή.

Αντιστοίχως, για την ανάλυση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, δημιουργήθηκε μια ανάλογη μεταβλητή με τρία επίπεδα, η οποία λάμβανε τις προαναφερόμενες τιμές ανάλογα με το εάν είχαν καταγραφεί κρούσματα από τις προαναφερόμενες παραλλαγές, στην εκάστοτε χώρα κατά την εξεταζόμενη χρονική περίοδο.

4.2.5 Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, δεδομένα σχετικά με τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη συλλέχθηκαν από τον ιστότοπο Our World in Data, τα οποία με τη σειρά τους λήφθηκαν από το World Bank. Ειδικότερα, με τον όρο «Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη» υποδηλώνεται το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 20-79 ετών που έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2, το οποίο υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη την ηλικιακή κατανομή του εκάστοτε πληθυσμού.

4.2.6 Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων

Με τον όρο «Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων» νοείται ο αριθμός θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα που καταγράφονται σε ένα έτος, ανά 100.000 άτομα (Our World in Data). Να σημειωθεί ότι ο ιστότοπος Our World in Data, έλαβε δεδομένα σχετικά με την εν λόγω μεταβλητή από το Global Burden of Disease (GBD).

4.2.7 Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης χωρών

Ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης χωρών αποτελεί έναν δείκτη που αξιολογεί σημαντικές διαστάσεις της ανθρώπινης ανάπτυξης, όπως είναι η μακράς διάρκειας και υγιής ζωή, η πρόσβαση στην εκπαίδευση και το αξιοπρεπές βιοτικό επίπεδο. Η πρώτη διάσταση αξιολογείται μέσω του προσδόκιμου ζωής και η δεύτερη μέσω των αναμενόμενων ετών σχολικής φοίτησης των παιδιών στη σχολική ηλικία και τα μέσα έτη σχολικής φοίτησης του ενήλικου πληθυσμού. Τέλος, η τρίτη διάσταση αξιολογείται μέσω του κατά κεφαλήν Ακαθάριστου Εθνικού Εισοδήματος (ΑΕΕ), προσαρμοσμένο για το επίπεδο τιμών της χώρας (United Nations Development Programme, 2018).

4.3 Στατιστικές μέθοδοι

4.3.1 Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων για την Ελλάδα

4.3.1.1 Ανάλυση χρονοσειρών

Σύμφωνα με τους Granger and Newbold (1986), ως χρονοσειρά ορίζεται «μια αλληλουχία παρατηρήσεων, οι οποίες ταξινομούνται βάσει μιας μεταβλητής του χρόνου». Μαθηματικά μία χρονοσειρά ορίζεται από τις τιμές y_1, y_2, \dots, y_n μιας μεταβλητής Y κατά τις χρονικές στιγμές t_1, t_2, \dots, t_n . Συνεπώς, το Y είναι μία συνάρτηση του t (δηλαδή $Y=F(t)$), με τη γραφική της παράσταση να απεικονίζει τη διαχρονική εξέλιξη της μεταβλητής Y στον χρόνο.

Ορισμένα κύρια χαρακτηριστικά των χρονοσειρών, είναι τα ακόλουθα:

- Η τάση (trend): Η συστηματική μεταβολή των τιμών της μεταβλητής στη μονάδα του χρόνου. Ειδικότερα, διερευνάται εάν στην πάροδο του χρόνου, οι παρατηρήσεις τείνουν να αυξάνονται, να μειώνονται, ή να παραμένουν σταθερές.
- Η περιοδικότητα (periodicity): Επαναλαμβανόμενο μοτίβο, κατά το οποίο παρατηρούνται είτε χαμηλές, είτε υψηλές τιμές της μεταβλητής, και το οποίο εντοπίζεται σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές. Σε περιπτώσεις όπου η περιοδικότητα αυτή αφορά συγκεκριμένες περιόδους που σχετίζονται με τις εποχές του έτους, ορίζεται και ως εποχικότητα (seasonality).
- Η αυτοσυσχέτιση (autocorrelation) μεταξύ των παρατηρήσεων: Σε μια ανάλυση χρονοσειρών, οι παρατηρήσεις που βρίσκονται κοντά χρονικά, είναι πιο στενά συνδεδεμένες, εν συγκρίσει με τις παρατηρήσεις που απέχουν πολύ χρονικά. Έτσι,

απώτερος σκοπός της εν λόγω ανάλυσης, είναι η εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ των τιμών y_t , αλλά και των χρονικά υστερημένων τιμών (lagged values) (Σαμόλη, 2005).

Τέλος, να σημειωθεί ότι η ανάλυση χρονοσειρών βρίσκει εφαρμογή σε επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες συγκεντρώνονται ιατρικά και περιβαλλοντικά δεδομένα, (π.χ. ο ημερήσιος αριθμός θανάτων, ο αριθμός εισαγωγών στα νοσοκομεία, κ.α.), αποσκοπώντας στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της μεταβλητής έκβασης και μίας ή περισσότερων μεταβλητών έκθεσης (Touloumi *et al.*, 2006).

4.3.1.2 Κατανομή Poisson

Η κατανομή Poisson αποτελεί μια διακριτή συνάρτηση κατανομής, η οποία εκφράζει την πιθανότητα να συμβεί ένας σπάνιος αριθμός συμβάντων σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, εφόσον αυτά πραγματοποιούνται με γνωστό μέσο ρυθμό και είναι ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την τελευταία περίπτωση. Πιο αναλυτικά, η εφαρμογή των μοντέλων Poisson θεωρείται δόκιμη για διακριτές μεταβλητές που λαμβάνουν ακέραιες θετικές τιμές, με την κατανομή τους να είναι κυρτή. Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας έχει την ακόλουθη μορφή:

$$f(y; \lambda_t) = P(Y_t = y) = \frac{\lambda_t^y}{y!} e^{-\lambda_t}, y=0, 1, 2, \dots$$

όπου Y είναι η διακριτή μεταβλητή, $\lambda_t > 0$ είναι η μέση τιμή εμφάνισης των γεγονότων και e είναι ο αριθμός του Euler.

Μοντέλα Poisson

Στα μοντέλα Poisson, η αναμενόμενη τιμή της μεταβλητής Y συνδέεται γραμμικά με τις ανεξάρτητες μεταβλητές X_i , μέσω μιας συνάρτησης δεσμού, η οποία είναι ο φυσικός λογάριθμος. Ακόμα, στα εν λόγω μοντέλα, τίθεται η παραδοχή ότι όλα τα άτομα του εξεταζόμενου πληθυσμού έχουν την ίδια πιθανότητα εμφάνισης της εξεταζόμενης έκβασης και θεωρούνται μοντέλα σχετικού κινδύνου. Η μορφή των μοντέλων Poisson είναι η ακόλουθη:

$$\ln(\lambda_t) = \ln[E(Y_t)] = \sum_{i=1}^n X_{it} \beta_i$$

όπου, Y_t είναι ο καταγραφόμενος αριθμός θανάτων σε χρόνο t , $E(Y_t)$ είναι η αναμενόμενη μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής την ημέρα t και $\sum_{i=1}^n X_{it} \beta_i$ είναι ο γραμμικός

συνδυασμός των ανεξάρτητων μεταβλητών X_i ($i=1, \dots, n$) στο χρόνο t , πολλαπλασιαζόμενες με τον αντίστοιχο συντελεστή εξάρτησης β_i .

Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι τα μοντέλα Poisson είναι πολλαπλασιαστικά. Πιο συγκεκριμένα, ο συντελεστής εξάρτησης β_i εκφράζει τη μεταβολή στη λογαριθμισμένη μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής, για κάθε μια μονάδα αύξησης της μεταβλητής X_i , με την προϋπόθεση ότι οι λοιπές μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Έτσι, αν η μεταβλητή X_i αυξηθεί κατά c μονάδες, τότε η μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής πολλαπλασιάζεται επί $e^{c\beta_i}$.

Υπερδιασπορά

Στα μοντέλα Poisson ισχύει ότι η μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής ισούται με τη διακύμανσή της. Ωστόσο, συχνά εντοπίζεται το φαινόμενο της υπερδιασποράς (overdispersion), όπου η διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής, υπερβαίνει τη μέση τιμή της. Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιούνται είτε μοντέλα Quasi-Poisson, είτε μοντέλα Αρνητικής Διωνυμικής κατανομής, τα οποία λαμβάνουν υπόψη την ύπαρξη υπερδιασποράς, εισάγοντας μια νέα παράμετρο φ στην περίπτωση των μοντέλων Quasi-Poisson και την κ στην περίπτωση της Αρνητικής Διωνυμικής, με τους τύπους, αντιστοίχως:

$$Var(Y_t) = \varphi E(Y_t) \text{ και } Var(Y_t) = E(Y_t) (1 + \kappa E(Y_t)).$$

Έτσι, έχοντας εφαρμόσει ένα ημι-παραμετρικό μοντέλο, στο οποίο λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη υπερδιασποράς, η εκτίμηση της παραμέτρου φ φαίνεται να τείνει στη μονάδα. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στην εισαγωγή μιας συνάρτησης του χρόνου στο υπάρχον μοντέλο, το οποίο συνδράμει καταλυτικά στη μείωση της παρατηρούμενης αυτοσυσχέτισης των καταλοίπων (Peng and Dominici, 2008).

4.3.1.3 Ημι-πιθανοφάνεια

Η εκτίμηση της ημι-πιθανοφάνειας επιτρέπει την εκτίμηση σχέσεων, απουσία της γνώσης κατανομής του σφάλματος της εξαρτημένης μεταβλητής (Hastie and Tibshirani, 1990). Η εκτίμηση των συντελεστών εξάρτησης των μοντέλων, πραγματοποιείται μέσω συναρτήσεων δεσμού (link function) και μεταβλητότητας. Η ευελιξία της ημι-πιθανοφάνειας αφορά στη δυνατότητα παροχής εκτιμήσεων και εξαγωγής συμπερασμάτων, μολονότι οι συναρτήσεις δεσμού και μεταβλητότητας συνδέονται με θεωρητική πιθανοφάνεια. Ακόμα, μέσω της εκτίμησης της πιθανοφάνειας, μπορεί να εκτιμηθεί ο συντελεστής υπερδιασποράς. Ως εκ

τούτου, η εκτίμηση κατά Poisson με παρουσία υπερδιασποράς, επιτυγχάνεται με την εκτίμηση της ημι-πιθανοφάνειας μέσα από τον κατάλληλο ορισμό της συνάρτησης δεσμού (\ln) και της διασποράς (Σαμόλη, 2005).

4.3.1.4 Αυτοσυσχέτιση

Βασικό χαρακτηριστικό των χρονοσειρών που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ανάλυση, αποτελεί η συσχέτιση των καταλοίπων. Πιο συγκεκριμένα, τα κατάλοιπα του μοντέλου υπολογίζονται από τη διαφορά των εκτιμώμενων από τις παρατηρούμενες τιμές, με τον τύπο να είναι:

$$e_t = \ln(y_t) - \ln(\hat{y}_t).$$

Όσο πιο κοντά χρονικά βρίσκονται δύο μετρήσεις στον χρόνο, τόσο υψηλότερη φαίνεται να είναι η συσχέτιση των καταλοίπων τους. Ωστόσο, βασική προϋπόθεση εφαρμογής ενός μοντέλου Poisson, αποτελεί η ανεξαρτησία των καταλοίπων. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι η εμφάνιση αυτοσυσχέτισης, εισάγει σφάλμα στην εκτίμηση των τυπικών σφαλμάτων των συντελεστών εξάρτησης του μοντέλου. Η ανεξαρτησία των καταλοίπων μπορεί να διερευνηθεί τόσο μέσω κατάλληλων ελέγχων (π.χ. Durbin – Watson, Ljung - Box), αλλά και μέσω γραφημάτων αυτοσυσχέτισης (Σαμόλη, 2005; Pal and Prakash, 2017).

Συνάρτηση Αυτοσυσχέτισης (Autocorrelation function, ACF)

Η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης ορίζεται σε (ασθενώς) στάσιμες χρονοσειρές. Ειδικότερα, μια χρονοσειρά καλείται (ασθενώς) στάσιμη, εφόσον πληροί τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Η μέση τιμή της Y_t διατηρείται σταθερή στον χρόνο
2. Η διασπορά της Y_t διατηρείται σταθερή στον χρόνο
3. Η συμμεταβλητότητα και η αυτοσυσχέτιση μεταξύ δύο τιμών y_t και y_{t-k} διατηρούνται σταθερές στον χρόνο.

Επομένως, καθίσταται σαφές ότι στις στάσιμες χρονοσειρές, η αυτοσυσχέτιση μεταξύ δύο τιμών, επηρεάζεται μόνο από τη χρονική διαφορά των δύο τιμών.

Ο συντελεστής αυτοσυσχέτισης μεταξύ δύο τιμών y_t και y_{t-k} μιας χρονοσειράς Y_t καλείται συνάρτηση αυτοσυσχέτισης και έχει τον ακόλουθο τύπο:

$$\rho(k) = \text{Corr}(y_t, y_{t-k}) = \frac{\text{Cov}(y_t, y_{t-k})}{SD(y_t)SD(y_{t-k})}, k = 1, 2, \dots,$$

με το κ να αναπαριστά τη χρονική διαφορά μεταξύ δύο παρατηρήσεων (χρονική υστέρηση, lag), και $Cov(y_t, y_{t-k})$ να είναι η συμμεταβλητότητα των δύο παρατηρήσεων. Συνεπώς, η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης αποτελεί έναν ευρέως χρησιμοποιούμενο τρόπο διερεύνησης πιθανής γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο παρατηρήσεων, που αφορούσαν τις χρονικές στιγμές t και $t-k$ (Σαμόλη, 2005; Pal and Prakash, 2017).

Συνάρτηση Μερικής Αυτοσυσχέτισης (Partial autocorrelation function, PACF)

Εν συνεχεία, η συνάρτηση μερικής αυτοσυσχέτισης (partial autocorrelation, PACF), αποτελεί μια επέκταση της ACF, καθώς μέσω αυτής, διερευνάται η ύπαρξη γραμμικής σχέσης μεταξύ δύο παρατηρήσεων που συνέβησαν κατά τις χρονικές στιγμές t και $t-k$, λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση των ενδιάμεσων παρατηρήσεων, δηλαδή των παρατηρήσεων $y_{t-1}, \dots, y_{t-k+1}$. Ο τύπος της συνάρτησης μερικής αυτοσυσχέτισης είναι ο ακόλουθος:

$$Corr(y_t, y_{t-k}) = \frac{Cov(y_t, y_{t-k} | y_{t-1}, \dots, y_{t-k+1})}{SD(y_t | y_{t-1}, \dots, y_{t-k+1})SD(y_{t-k} | y_{t-1}, \dots, y_{t-k+1})}, \kappa = 1, 2, \dots$$

Το διάγραμμα ACF απεικονίζει τη συνάρτηση αυτοσυσχέτισης $\rho(k)$ σε σχέση με τις υστερημένες χρονικές στιγμές (lag). Αντιθέτως, το διάγραμμα PACF απεικονίζει τη συνάρτηση μερικής αυτοσυσχέτισης, σε σχέση με τις υστερημένες χρονικές στιγμές. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι όταν έχει συλλεχθεί μεγάλος αριθμός παρατηρήσεων, θεωρείται ότι οι δύο συναρτήσεις προσεγγίζουν την κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και διακύμανση $\frac{1}{n}$, με το διάστημα εμπιστοσύνης σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha\%$, να είναι $(\frac{-z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n}}, \frac{z_{1-\alpha/2}}{\sqrt{n}})$. Ως εκ τούτου, συμπεραίνεται ότι όταν υπάρχουν τιμές εκτός του εν λόγω διαστήματος εμπιστοσύνης, υπάρχει στατιστικά σημαντική αυτοσυσχέτιση μεταξύ των αντίστοιχων τιμών (Σαμόλη, 2005; Pal and Prakash, 2017).

4.3.1.5 Έλεγχος πιθανών συγχυτικών παραγόντων

Σημαντικό πρόβλημα της ανάλυσης χρονοσειρών συνιστά ο έλεγχος της περιοδικότητας και των μακροχρόνιων τάσεων. Ειδικότερα, έχει φανεί ότι η θνητότητα από ιούς παρουσιάζει περιοδικότητα, καθώς στις ψυχρές περιόδους, σημειώνονται περισσότεροι θάνατοι, σε σχέση με τις θερμές περιόδους. Έτσι, καθίσταται σαφές ότι σε κάθε ανάλυση χρονοσειρών, τόσο η εποχικότητα, όσο και οι μακροχρόνιες τάσεις, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ούτως ώστε

να αποφευχθεί η εσφαλμένη εκτίμηση της επίδρασης της ανεξάρτητης μεταβλητής στη μελετώμενη έκβαση (Σαμόλη, 2005; Peng and Dominici, 2008; Wang, X. *et al.*, 2012).

Με την πάροδο των ετών, έχει αξιοποιηθεί πληθώρα μεθόδων για τον έλεγχο της εποχικότητας και των μακροχρόνιων τάσεων, όπως είναι η χρήση τριγωνομετρικών και δείκτριων συναρτήσεων. Αναφορικά με την πρώτη μέθοδο, θεωρείται ότι εισάγει σφάλμα στα εξαγόμενα αποτελέσματα, λόγω του γεγονότος ότι θεωρούνται κορυφές στο ίδιο ύψος και την ίδια χρονική στιγμή για κάθε έτος, μη λαμβάνοντας υπόψη τις τοπικές διακυμάνσεις. Όσον αφορά τη χρήση δεικτριων συναρτήσεων, θεωρείται ότι ο πληθυσμός είναι σταθερός μέσα στον μήνα, εισάγοντας έτσι σφάλμα στην εκτίμηση όλων των παραμέτρων του μοντέλου. Επιπρόσθετα, για τον έλεγχο της εποχικότητας και των μακροχρόνιων τάσεων, μπορούν να εφαρμοστούν είτε ο κυλιόμενος μέσος όρος, είτε η συνάρτηση *locally weighted regression* (loess), ενώ η χρήση παραμετρικών και μη συναρτήσεων εξομάλυνσης, θεωρείται ο πλέον ενδεδειγμένος τρόπος. Ωστόσο, η επιλογή του κατάλληλου βαθμού εξομάλυνσης κρίνεται βαρύνουσα σημασίας για την αποφυγή υπερ-εξομάλυνσης ή υπο-εξομάλυνσης, βάσει της ελαχιστοποίησης της μερικής αυτοσυσχέτισης, των κριτηρίων καλής προσαρμογής (π.χ. κριτήριο Generalized cross validation, GCV) ή πρότερης γνώσης. Τέλος, έχει προταθεί η χρήση τμηματικών συναρτήσεων με την εφαρμογή διπλής ή τριπλής αλληλεπίδρασης, μεταξύ του χρόνου, του μήνα ή της ημέρας. Μολονότι θεωρείται ότι οι τμηματικές συναρτήσεις παρέχουν ευελιξία, δεν περιλαμβάνονται στις πλέον ενδεδειγμένες μεθόδους για την περιγραφή της εξεταζόμενης σχέσης (Σαμόλη, 2005; Peng and Dominici, 2008).

4.3.1.6 Γενικευμένα προσθετικά μοντέλα

Η ανάγκη διερεύνησης πιθανών συγχυτικών παραγόντων, μέσω της αξιοποίησης συναρτήσεων εξομάλυνσης, έχει καταστήσει αναγκαία τη χρήση των Γενικευμένων Προσθετικών Μοντέλων (Generalized Additive Models, GAM), τα οποία αποτελούν επέκταση των Γενικευμένων Γραμμικών Μοντέλων (Generalized Linear Models, GLM). Με την εφαρμογή των GAM μοντέλων, δίνεται η δυνατότητα διερεύνησης της σχέσης μεταξύ μιας εξαρτημένης μεταβλητής και ορισμένων ανεξάρτητων παραγόντων, με τη χρήση παραμετρικών και μη συναρτήσεων εξομάλυνσης. Ειδικότερα, η μορφή των GAM μοντέλων, είναι

η

ακόλουθη:

$$g(\mu) = g[E(Y)] = a_0 + \sum_{j=1}^q f_j(X_j) = h(x)$$

όπου, g είναι η συνάρτηση δεσμού, a_o μια σταθερά και f_j είναι οι συναρτήσεις εξομάλυνσης, που περιγράφουν τη σχέση ανάμεσα στη μετασχηματισμένη μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής Y και των εξεταζόμενων ανεξάρτητων μεταβλητών X_i . Ακόμα, η $h(x)$ καλείται «προσθετικός ερμηνευτής» και είναι ανάλογος του γραμμικού ερμηνευτή, όπως στα GLM. Η διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής συνιστά μια συνάρτηση της μέσης τιμής, όπου $V(\mu) = \varphi * E(\mu)$ (Σαμόλη, 2005; Wood, 2017).

Επίσης, όταν η εξαρτημένη μεταβλητή ακολουθεί Poisson, η μορφή των GAM μοντέλων γίνεται:

$$\eta(x) = \ln(\mu_t) = \ln[E(Y_t)] = a_o + \sum_{j=1}^q f_j(X_{tj}, \lambda_j) + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

όπου, Y_t είναι ο αριθμός των γεγονότων σε χρόνο t , X_{tj} είναι οι χρονικά μεταβαλλόμενοι παράγοντες και f_j οι συναρτήσεις εξομάλυνσης με λ_j βαθμούς ελευθερίας.

Εν τούτοις, έχει φανεί ότι τα GAM μοντέλα παρουσιάζουν προβλήματα, τα οποία αφορούν την εφαρμογή των αλγορίθμων για τη μη παραμετρική συνάρτηση εξομάλυνσης. Ειδικότερα, οι Dominici *et al.* (2002) διαπίστωσαν ότι στις περιπτώσεις όπου αξιοποιούνται περισσότερες από μια μη παραμετρικές συναρτήσεις εξομάλυνσης για τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων, τότε ενδέχεται τα κριτήρια σύγκλισης να αποτύχουν, και κατ' επέκταση, οι εκτιμήσεις των παραμέτρων του μοντέλου να μην είναι ορθές.

Ένα επιπρόσθετο πρόβλημα που αναφέρθηκε από τους Ramsay, Burnett and Krewski (2002) ήταν η υποεκτίμηση της διασποράς των παραμέτρων, λόγω του μη παραμετρικού ανάλογου της πολυσυγγραμμικότητας. Μολονότι στα GLM η συγγραμμικότητα λαμβάνεται υπόψη στον υπολογισμό των τυπικών σφαλμάτων, στα GAM μοντέλα, το τυπικό σφάλμα του παραμετρικού μέρους υπολογίζεται προσεγγίζοντας το μη παραμετρικό μέρος ως γραμμικό, οδηγώντας έτσι σε υποεκτίμηση της διασποράς των παραμέτρων του μοντέλου. Ειδικότερα, ο βαθμός στον οποίο υποεκτιμάται η διασπορά, αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των βαθμών ελευθερίας, καθώς κατά τον υπολογισμό του τυπικού σφάλματος του παραμετρικού μοντέλου, δε λαμβάνεται υπόψη μεγαλύτερος αριθμός μη γραμμικών όρων (Chambers, 1992; Ramsay, Burnett and Krewski, 2002). Ωστόσο, αναφορικά με το πρόβλημα της υποεκτίμησης των τυπικών σφαλμάτων, οι Dominici *et al.* (2004) έχουν προτείνει διορθωμένους αλγόριθμους για την εκτίμηση μη εσφαλμένων επιδράσεων. Ολοκληρώνοντας, προκειμένου

να αποφευχθούν τα εν λόγω προβλήματα, προτείνεται η χρήση παραμετρικών συναρτήσεων εξομάλυνσης, και όταν αυτό δεν είναι εφικτό ή δόκιμο, αντιπροτείνεται η χρήση πολυωνύμων παρεμβολής με περιορισμό (Marx and Eilers, 1998).

4.3.1.7 Συνάρτηση Εξομάλυνσης

Η συνάρτηση εξομάλυνσης δύναται να έχει ποικίλες μορφές, οι οποίες μπορεί να είναι παραμετρικές, ημι-παραμετρικές και μη παραμετρικές. Στην οικογένεια των παραμετρικών συναρτήσεων εξομάλυνσης, ανήκουν η πολυωνυμική συνάρτηση $k^{\text{ου}}$ βαθμού και τα φυσικά πολυώνυμα παρεμβολής, ενώ στις ημι-παραμετρικές ανήκουν τα πολυώνυμα παρεμβολής με περιορισμό και τα smoothing splines. Τέλος, η συνάρτηση loess ανήκει στις μη παραμετρικές συναρτήσεις εξομάλυνσης (Peng and Dominici, 2008).

Φυσικά κυβικά πολυώνυμα

Τα φυσικά κυβικά πολυώνυμα είναι τμηματικά κυβικά πολυώνυμα, που ορίζονται από ένα σύνολο κόμβων, οι οποίοι καλύπτουν το εύρος των δεδομένων. Η συνάρτηση, καθώς επίσης και η δεύτερη παράγωγός της, είναι συνεχείς, θέτοντας ως βασικό περιορισμό τη γραμμικότητά της εκτός των κόμβων. Επίσης, η ομαλότητα του φυσικού πολυωνύμου είναι άμεση συνάρτηση του πλήθους των κόμβων που αξιοποιούνται, όπου όσο μικρότερος είναι ο αριθμός τους, τόσο πιο ομαλή θα είναι η καμπύλη, ενώ ο μεγάλος αριθμός κόμβων οδηγεί σε υπερ-εξομάλυνση. Τέλος, να αναφερθεί ότι οι κόμβοι που επιλέγονται, αποτελούν υπάρχουσες τιμές της εξεταζόμενης ανεξάρτητης μεταβλητής, με καθορισμένη απόσταση και ευελιξία στην τοποθέτησή τους (Peng and Dominici, 2008).

Πολυώνυμα παρεμβολής με περιορισμό

Τα ημι-παραμετρικά πολυώνυμα παρεμβολής με περιορισμό παρέχουν έναν διαφορετικό τρόπο μοντελοποίησης μη γραμμικών σχέσεων μεταξύ των υπό μελέτη μεταβλητών. Ειδικότερα, δημιουργείται ένα σύνολο συναρτήσεων βάσης $f(x) = \sum_{j=1}^m \gamma_j b_j(x)$ ή ένα φυσικό πολυώνυμο παρεμβολής ($b_j(x) = |x - x_j^*|^3$, όπου x_j^* είναι οι κόμβοι). Αρχικά, αξιοποιείται ένα μεγάλο πλήθος κόμβων και έπειτα συρρικνώνονται οι συντελεστές, προκειμένου να μειωθούν οι βαθμοί ελευθερίας και να γίνει πιο ομαλή η καμπύλη. Να σημειωθεί ότι η ομαλότητα της καμπύλης που εκτιμάται, είναι άρρηκτα συνυφασμένη με την

παράμετρο λ , όπου, όταν το $\lambda \uparrow \infty$, η ομαλότητα αυξάνεται, ενώ όταν $\lambda \downarrow 0$, αντίστοιχα η ομαλότητα μειώνεται (Peng and Dominici, 2008; Wood, 2017).

Η πιο ακραία επιλογή του πλήθους των κόμβων σε ένα ημι-παραμετρικό πολυώνυμο παρεμβολής με περιορισμό, αποτελεί η επιλογή ενός κόμβου για κάθε παρατήρηση, οδηγώντας έτσι στα λεγόμενα smoothing splines. Καθώς τα δεδομένα χρονοσειρών αφορούν δεδομένα με ίσες αποστάσεις, μέσω της εν λόγω τεχνικής, τοποθετούνται n κόμβοι σε ίσες αποστάσεις, για όλη την εξεταζόμενη χρονική περίοδο. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα smoothing splines αποτελούν μια ειδική περίπτωση των πολυωνύμων παρεμβολής με περιορισμό, θεωρείται ότι τα αποτελέσματα που θα εξαχθούν και στις δύο περιπτώσεις, θα είναι παρόμοια (Peng and Dominici, 2008).

Επιλογή βαθμών ελευθερίας για τη συνάρτηση εξομάλυνσης f

Εκτός από την επιλογή της μορφής της συνάρτησης εξομάλυνσης, κρίνεται αναγκαίο να ανευρεθεί ο κατάλληλος αριθμός βαθμών ελευθερίας, που επηρεάζουν την ομαλότητα της καμπύλης. Στην προσπάθεια αυτή, έχει προταθεί η χρήση κριτηρίων καλής προσαρμογής, όπως είναι το κριτήριο πληροφορίας Akaike (Akaike's Information Criterion, AIC), το κριτήριο της μερικής αυτοσυσχέτισης (PACF Criterion), το Μπεϋζιανό κριτήριο πληροφορίας (Schwarz Bayes' information criterion, BIC) ή η γενικευμένη διασταυρωμένη επικύρωση (Dominici, Dermott and Hastie, 2004; Touloumi *et al.*, 2006).

Η επιλογή των κατάλληλων βαθμών ελευθερίας κρίνεται βαρύνουσας σημασίας, καθώς σε περιπτώσεις όπου η συνάρτηση εξομάλυνσης είναι πολύ ομαλή, δεν ελέγχεται σωστά η εποχικότητα και ως εκ τούτου, μέρος αυτής αποδίδεται στην επίδραση του βασικού εξεταζόμενου παράγοντα. Αντιθέτως, όταν η συνάρτηση εξομάλυνσης είναι πολύ «τραχιά», λαμβάνονται υπόψη τοπικές διακυμάνσεις που ενδεχομένως είναι απόρροια της επίδρασης του εξεταζόμενου παράγοντα, αποδίδοντας έτσι μέρος της στην εποχικότητα.

4.3.1.8 Κριτήρια επιλογής μοντέλου

Για την επιλογή του βέλτιστου μοντέλου με τις αντίστοιχες μεταβλητές, λαμβάνονται υπόψη πληθώρα στατιστικών κριτηρίων. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, για τη μελέτη του CFR διαχρονικά, θα ληφθούν υπόψη το κριτήριο PACF και το κριτήριο πληροφορίας του AIC, τα οποία αναλύονται στη συνέχεια.

Κριτήριο συνάρτησης μερικής αυτοσυσχέτισης (PACF)

Το κριτήριο της συνάρτησης μερικής αυτοσυσχέτισης συμβάλλει στον εντοπισμό του μοντέλου που ελαχιστοποιεί την απόλυτη τιμή του αθροίσματος των μερικών αυτοσυσχετίσεων των καταλοίπων του μοντέλου για χρονοϋστέρηση κάποιων ημερών. Έτσι, διασφαλίζεται η αποφυγή υπερ – εξομάλυνσης, αλλά και ανεπαρκούς διερεύνησης των πιθανών συγχυτικών παραγόντων, ενώ παράλληλα, ελαχιστοποιείται η αυτοσυσχέτιση των καταλοίπων, η οποία παραβιάζει τις προϋποθέσεις εφαρμογής του μοντέλου (Nielsen, 2019).

Κριτήριο πληροφορίας (AIC)

Το κριτήριο AIC αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο στατιστικό κριτήριο για την επιλογή του βέλτιστου μοντέλου. Ειδικότερα, το μοντέλο που έχει τη μικρότερη τιμή AIC θεωρείται βέλτιστο, με την τιμή του να υπολογίζεται ως εξής:

$$AIC = -2\log L_{max} + 2k$$

Στον τύπο αυτόν, το k υποδηλώνει το πλήθος των παραμέτρων και το L_{max} τη μέγιστη τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας του μοντέλου. Ωστόσο, στα μοντέλα που λαμβάνουν υπόψη την παρουσία υπερδιασποράς, ο τύπος γίνεται:

$$AIC = -2\log U_{max} + 2k\hat{\phi}$$

όπου U_{max} είναι η μέγιστη τιμή της ημι-πιθανοφάνειας και $\hat{\phi}$ η εκτίμηση της παραμέτρου της υπερδιασποράς.

Να σημειωθεί ότι το AIC δε διασφαλίζει την ποιότητα του μοντέλου, αλλά εντοπίζει, από το σύνολο των εξεταζόμενων μοντέλων, εκείνο που ταιριάζει καλύτερα στα δεδομένα (Profillidis and Botzoris, 2019).

4.3.1.9 Στατιστική ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν, με σκοπό τη διαχρονική μελέτη του CFR στην Ελλάδα, χρησιμοποιήθηκαν GAM μοντέλα, με την εξαρτημένη μεταβλητή να ακολουθεί κατανομή Poisson και ένα penalized spline με 14 κόμβους συνολικά για τον έλεγχο της εποχικότητας. Ειδικότερα, καθώς το CFR ορίζεται ως το ποσοστό των θανάτων στο σύνολο των κρουσμάτων, για τη διερεύνηση της σχέσης του με τις εξεταζόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε ένα GAM μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή τον συνολικό αριθμό των θανάτων που καταγράφονταν κατά την εκάστοτε εβδομάδα, offset τον

εβδομαδιαίο αριθμό των κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τα ποσοστά εμβολιασμού, τον δείκτη αστηρότητας μέτρων, το πλήθος των διαγνωστικών τεστ, τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων, τον αριθμό των διασωληνωμένων ατόμων και την εμφάνιση των παραλλαγών. Επίσης, καθώς η επίδραση των εξεταζόμενων μεταβλητών στη θνητότητα από τη νόσο COVID-19 δεν είναι άμεση, στην παρούσα έρευνα, εξετάστηκε εάν η θνητότητα σχετίζεται με τις υπό μελέτη μεταβλητές, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που καταγράφηκαν δύο εβδομάδες πριν από την εβδομάδα καταγραφής των θανάτων. Ακόμα, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία υπερδιασποράς, οι τελικές εκτιμήσεις βασίστηκαν στα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσω Quasi - Poisson. Τέλος, να σημειωθεί ότι πραγματοποιήθηκε έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας μέσω συντελεστή Spearman, προκειμένου να εντοπιστούν οι μεταβλητές που παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση ($r > 0,06$), η οποία συμβάλλει στην υποεκτίμηση της σημαντικότητας των ανεξάρτητων μεταβλητών.

4.3.2 Μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης

4.3.2.1 Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα (ΓΓΜ) με την εξαρτημένη $Y \sim \text{Poisson}$

Το γενικευμένο γραμμικό μοντέλο ορίζεται από μια σειρά ανεξάρτητων τυχαίων μεταβλητών Y_1, \dots, Y_N , που συνδέονται μέσω μιας συνάρτησης δεσμού με την εξαρτημένη μεταβλητή, η οποία ακολουθεί μια κατανομή εξ αυτών που ανήκουν στην Εκθετική Οικογένεια Κατανομών (ΕΟΚ) (Mc Cullagh & Nelder, 1989).

Ειδικότερα, η μορφή ενός GLM μοντέλου, με την εξαρτημένη μεταβλητή Y να ακολουθεί Poisson, είναι η εξής:

$$\ln[E(Y)] = b_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i,$$

όπου X_i για $i = 1, \dots, p$ είναι οι υπό μελέτη ανεξάρτητες μεταβλητές και η συνάρτηση δεσμού είναι ο φυσικός λογάριθμος.

Όπως προαναφέρθηκε, τα μοντέλα Poisson είναι πολλαπλασιαστικά, με τον συντελεστή εξάρτησης β_i να εκφράζει τη μεταβολή στη λογαριθμισμένη μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής, για κάθε μια μονάδα αύξησης της μεταβλητής X_i , με την προϋπόθεση ότι οι λοιπές ανεξάρτητες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Επομένως, αν η μεταβλητή X_i αυξηθεί κατά c μονάδες, τότε η μέση τιμή της εξαρτημένης μεταβλητής πολλαπλασιάζεται κατά $e^{c\beta_i}$ (Mc Cullagh and Nelder, 1989). Τα μοντέλα Poisson και οι προϋποθέσεις εφαρμογής τους, έχουν αναλυθεί διεξοδικά σε προηγούμενες υποενότητες του εν λόγω κεφαλαίου.

4.3.2.2 Κριτήρια επιλογής τελικού μοντέλου

Η επιλογή του τελικού μοντέλου βασίστηκε στον αλγόριθμο του Collet, το κριτήριο AIC και σε διαγράμματα που αξιολογούν την καταλληλότητά του για υπάρχοντα δεδομένα (QQ-plot, residuals plot, histogram of residuals, fitted – values vs residuals).

Αλγόριθμος Collet:

Τα βήματα του αλγορίθμου Collet είναι τα ακόλουθα (Collet, 2015):

1^ο βήμα: Εκτίμηση των μονοπαραγοντικών μοντέλων για τον εντοπισμό των σημαντικών μεταβλητών σε κάποιο επίπεδο p_1 . Στη παρούσα μελέτη τέθηκε ως όριο το $p_1=0,20$.

2^ο βήμα: Εφαρμογή backward selection (p_2) σε πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιλαμβάνει τις σημαντικές μεταβλητές που εντοπίστηκαν κατά το πρώτο βήμα. Στην παρούσα έρευνα, ως όριο για την αφαίρεση μιας μεταβλητής τέθηκε το $p_2=0,10$.

3^ο βήμα: Προσθήκη των μεταβλητών που βρέθηκαν από το πρώτο βήμα να είναι μη στατιστικά σημαντικές στο μοντέλο που προέκυψε από το δεύτερο βήμα με forward διαδικασία (p_3). Στην παρούσα έρευνα, ως όριο για την προσθήκη των μη στατιστικά σημαντικών μεταβλητών στο μοντέλο ήταν το $p_3= 0,10$.

4^ο βήμα: Εφαρμογή stepwise selection (p_4) και διερεύνηση για τυχόν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις των μεταβλητών του μοντέλου, με το όριο για την προσθήκη να είναι p -entrance=0,05 και το όριο για την αφαίρεση να είναι p -removal=0,10.

Να αναφερθεί ότι για τις διαδικασίες forward και backward selection, χρησιμοποιήθηκε το Wald test για τον έλεγχο της σημαντικότητας των επιμέρους μεταβλητών. Παράλληλα με την εφαρμογή του αλγορίθμου του Collet για την επιλογή του «βέλτιστου» μοντέλου, χρησιμοποιήθηκε το AIC κριτήριο για non-nested μοντέλα και το Likelihood ratio test για nested μοντέλα, το οποίο αναλύεται στη συνέχεια.

Likelihood ratio test

Έστω δύο μοντέλα M_1 , M_2 με το δεύτερο να είναι υποσύνολο του πρώτου και όπου L_1 , L_2 είναι η μέγιστη τιμή της συνάρτησης πιθανοφάνειας του αντίστοιχου μοντέλου. Μέσω του ελέγχου αυτού υπολογίζεται ο ακόλουθος λόγος, οι τιμές του οποίου κυμαίνονται από 0 έως 1:

$$\lambda = -2 \log \frac{L_2}{L_1} = -2 (\log L_2 - \log L_1)$$

Να σημειωθεί ότι τιμές κοντά στο μηδέν υποδηλώνουν ότι το απλούστερο μοντέλο δε θεωρείται αποδεκτό, ενώ τιμές κοντά στο 1 υποδηλώνουν ότι το απλούστερο μοντέλο είναι εξίσου καλό με το σύνθετο μοντέλο (Collet, 2015).

4.3.2.3 Στατιστική ανάλυση

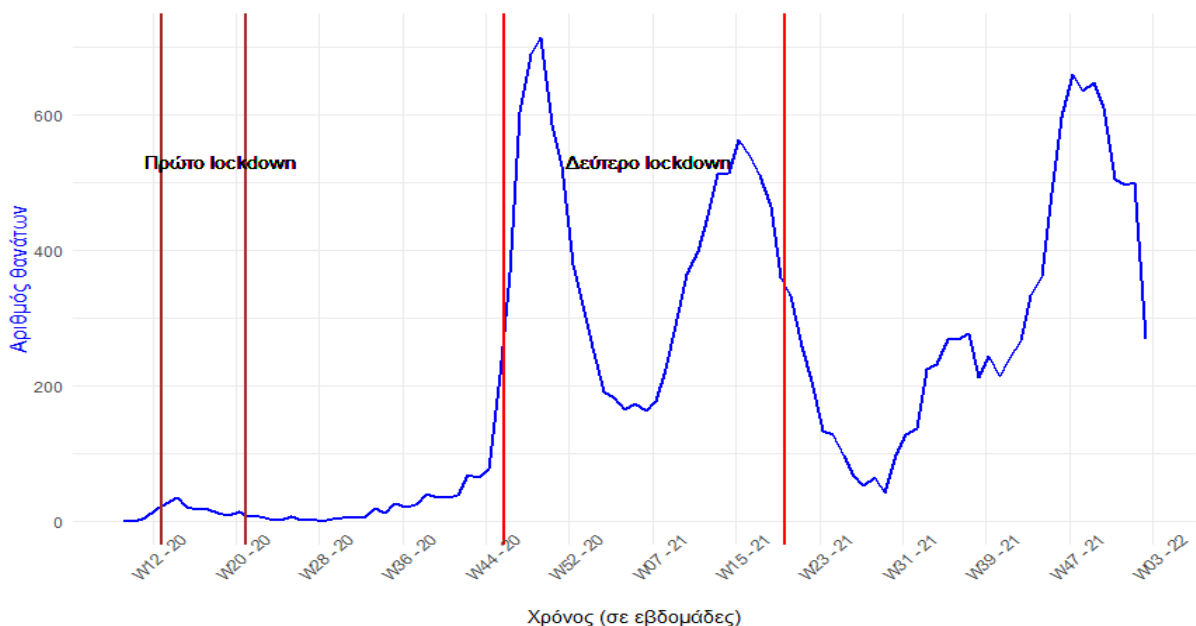
Για τη διερεύνηση των παραγόντων που συμβάλλουν στην ετερογένεια του CFR, χρησιμοποιήθηκαν GLM μοντέλα, με την εξαρτημένη μεταβλητή να ακολουθεί κατανομή Poisson. Ειδικότερα, καθώς το CFR αποτελεί ένα ποσοστό, για τη διερεύνηση της σχέσης του με τις εξεταζόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε ένα GLM μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή τον συνολικό αριθμό των θανάτων που καταγράφονταν κατά την εκάστοτε εξεταζόμενη χρονική περίοδο, offset τον συνολικό αριθμό των κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τις αναγραφόμενες στον Πίνακα 2. Λόγω της παρουσίας υπερδιασποράς, οι τελικές εκτιμήσεις βασίστηκαν στα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσω μοντέλων Quasi-Poisson. Τέλος, να σημειωθεί ότι πραγματοποιήθηκε έλεγχος πολυσυγγραμμικότητας μέσω συντελεστή Spearman, προκειμένου να εντοπιστούν οι μεταβλητές που παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση ($r > 0,07$) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακες 23-26).

Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα ανάλυσης στην Ελλάδα

5.1 Περιγραφική Στατιστική

5.1.1 Θνητότητα στην Ελλάδα

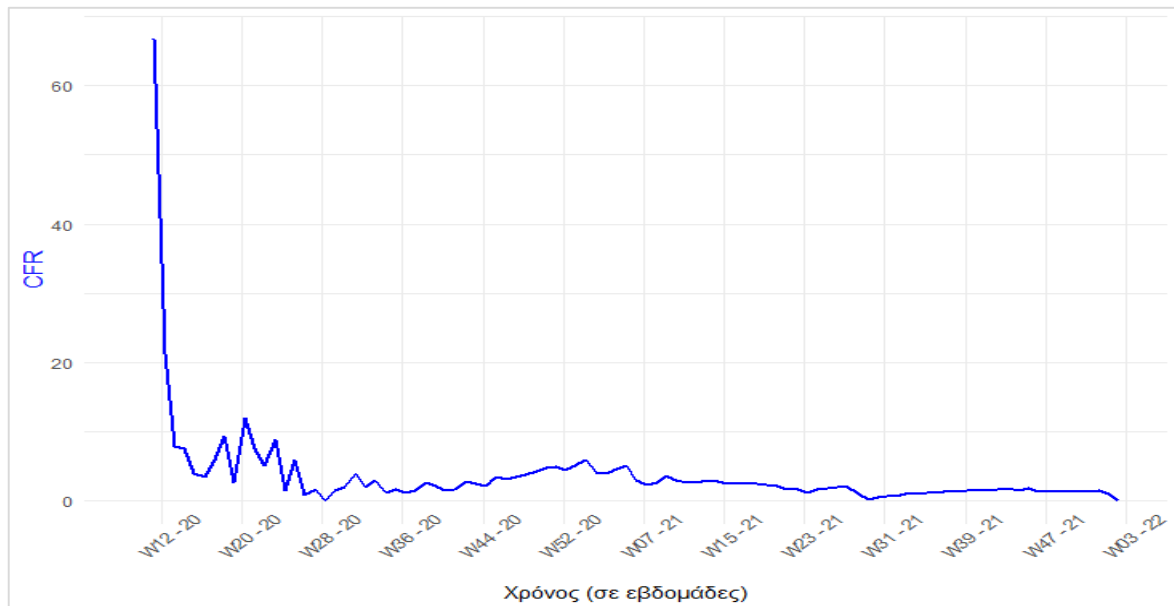
Στο Διάγραμμα 2 παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού θανάτων από τη νόσο COVID-19 στην Ελλάδα. Πιο αναλυτικά, ο πρώτος θάνατος από τη νόσο COVID-19 στην Ελλάδα, καταγράφηκε κατά την 11^η εβδομάδα του 2020, μια περίοδο όπου εφαρμόστηκε το πρώτο lockdown στην Ελλάδα, το οποίο διήρκησε περίπου δύο μήνες. Έπειτα, ο υψηλότερος εβδομαδιαίος αριθμός θανάτων εντοπίζεται τον Νοέμβριο 2020, μια περίοδο όπου δεν είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός στην Ελλάδα. Όπως διαφαίνεται από το διάγραμμα, εκείνη την περίοδο εφαρμόστηκε το δεύτερο lockdown στην Ελλάδα, και στη συνέχεια καταγράφηκε μεγάλη μείωση θανάτων από τη νόσο COVID-19. Τέλος, παρατηρείται ότι υπάρχει μια εποχικότητα στα δεδομένα, με τον αριθμό των θανάτων να αυξάνεται σημαντικά κατά τους χειμερινούς μήνες.



Διάγραμμα 2: Διαχρονική εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού θανάτων από τη νόσο COVID-19 στην Ελλάδα

Ακολούθως, στο Διάγραμμα 3 απεικονίζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα. Από το εν λόγω διάγραμμα εντοπίζονται δύο εξαιρετικά υψηλές τιμές του CFR που αφορούσαν την περίοδο που ξεκίνησε η πανδημία. Ειδικότερα, η τιμή του CFR ήταν 66,7% στα μέσα Μαρτίου 2020 και 21,3% κατά το τρίτο δεκαήμερο του ίδιου μήνα. Οι υψηλές τιμές

του δείκτη εξηγούνται από την ταυτόχρονη παρουσία πολλών κρουσμάτων και λίγων θανάτων στον ευρύτερο πληθυσμό της Ελλάδας. Έπειτα, οι τιμές του εν λόγω δείκτη κυμαίνονταν από 0,13% έως 11,9%. Να σημειωθεί ότι η τιμή 11,9% σημειώθηκε στα μέσα Μαΐου 2020, μια περίοδο όπου ήδη είχε αρχίσει η άρση των περιοριστικών μέτρων που επιβλήθηκαν στην Ελλάδα κατά το πρώτο lockdown. Στο σημείο αυτό, να αναφερθεί ότι καθώς οι τιμές του CFR στην αρχή της πανδημίας είναι εξαιρετικά υψηλές λόγω όσων προαναφέρθηκαν, θεωρήθηκε δόκιμο να αφαιρεθούν από τη μετέπειτα ανάλυση.



Διάγραμμα 3: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα

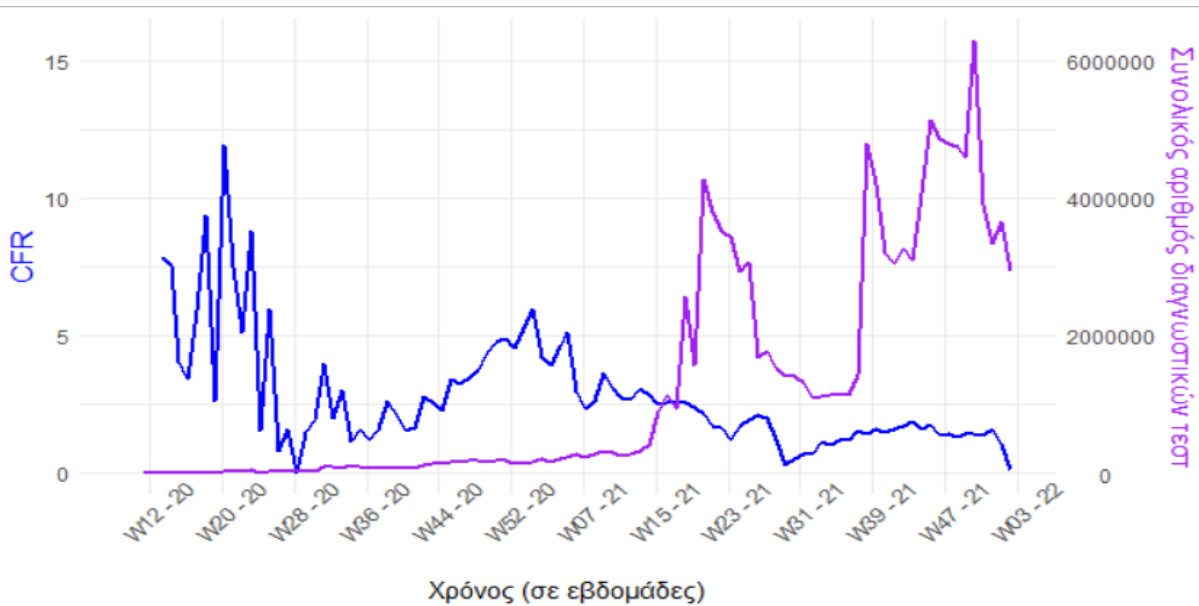
Στα διαγράμματα που ακολουθούν παρουσιάζεται η μεταβολή της θνητότητας διαχρονικά με κάθε μία από τις εξεταζόμενες μεταβλητές. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα διαγράμματα αυτά είναι περιγραφικά και δεν μπορούν να τεκμηριώσουν την ύπαρξη κάποιας σχέσης.

Στο Διάγραμμα 4 απεικονίζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα, καθώς επίσης, η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων (σε έτη). Από το διάγραμμα αυτό αναδεικνύεται μια σχέση ανάμεσα στο CFR και τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων, με τον εν λόγω δείκτη να αυξάνεται όταν αυξάνεται η διάμεση ηλικία. Αντιστοίχως, παρατηρείται μείωση της θνητότητας όταν τα κρούσματα είναι νεότερης ηλικίας.



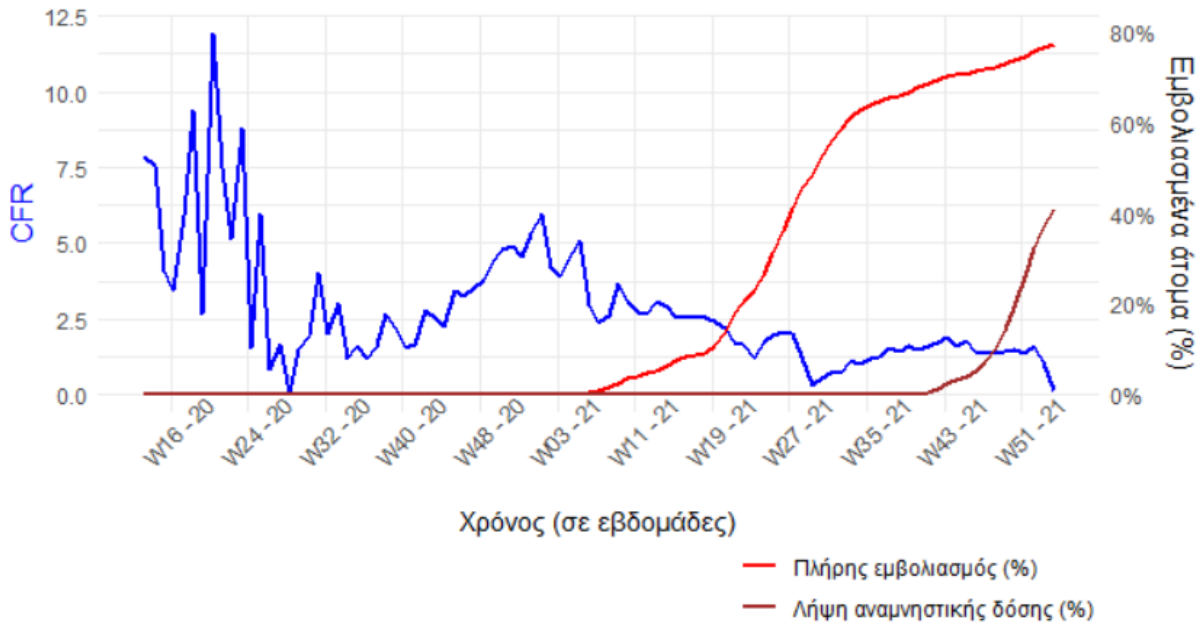
Διάγραμμα 4: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και διάρθρωση ηλικία κρουσμάτων (σε έτη)

Σύμφωνα με το Διάγραμμα 5 στο οποίο παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και ο συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ, διαφαίνεται ότι η αύξηση του συνολικού αριθμού των διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test), συνδέεται με μείωση της θνητότητας κατά την εξεταζόμενη περίοδο. Πρόκειται για ένα εύλογο εύρημα καθώς στην αρχή της πανδημίας, συνήθως καταγράφονταν μόνο τα κρούσματα που είτε εισάγονταν σε νοσοκομεία, είτε νοσούσαν βαριά, αποκλείοντας έτσι σημαντικό ποσοστό ασυμπτωματικών ατόμων. Με την αύξηση του αριθμού των διαγνωστικών τεστ, μπόρεσαν να ανιχνευθούν ασυμπτωματικά άτομα ή άτομα με ελαφρά συμπτώματα, συμβάλλοντας σημαντικά στη μείωση του CFR, με το δεδομένο ότι δεν απεβίωσαν.



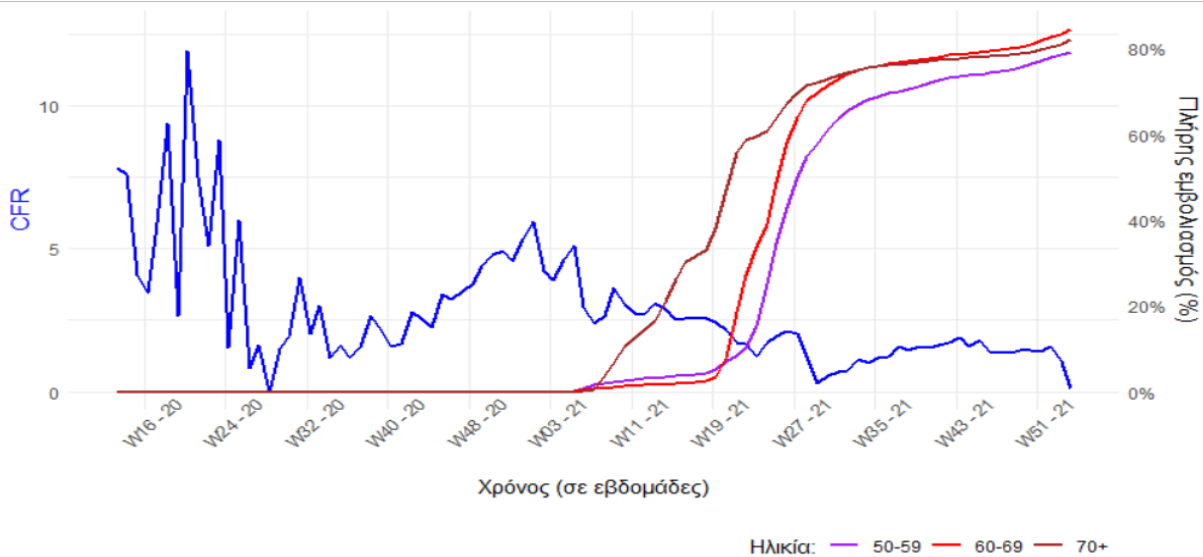
Διάγραμμα 5: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ

Στη συνέχεια, στο Διάγραμμα 6 παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και τα ποσοστά των εμβολιασμένων ατόμων και των ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση. Αρχικά, αξίζει να σημειωθεί ότι ο εμβολιασμός στην Ελλάδα ξεκίνησε στις 27 Δεκεμβρίου 2020, όπου δόθηκε προτεραιότητα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και εργαζομένους στον τομέα της υγείας. Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν διαπιστώθηκε ότι τον Ιούλιο 2021, με τον πλήρη εμβολιασμό περίπου του 45% του πληθυσμού της Ελλάδας, το CFR μειώθηκε σημαντικά λαμβάνοντας τιμές από 0,13% έως 1,91%. Σε αυτό φαίνεται να διαδραμάτισε ρόλο επίσης, η λήψη της αναμνηστικής δόσης για το σύνολο των ατόμων που πληρούσαν τα ανάλογα κριτήρια για τη χορήγησή της.



Διάγραμμα 6: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και εμβολιασμός-λήψη αναμνηστικής δόσης

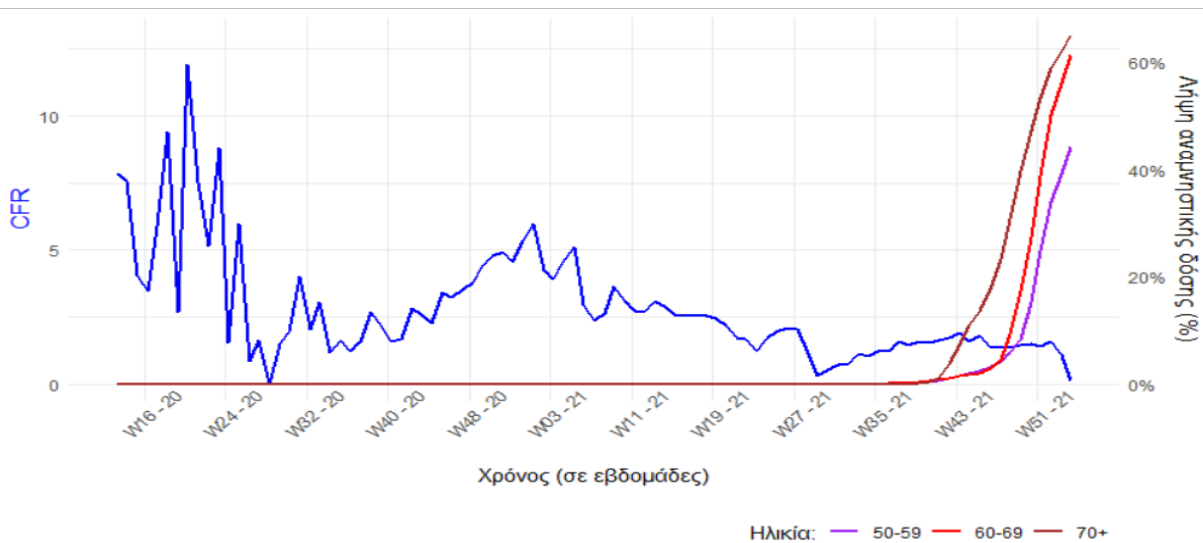
Έπειτα, στο Διάγραμμα 7 παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και τα ποσοστά των εμβολιασμένων ατόμων ανά ηλικιακή ομάδα. Από το διάγραμμα αυτό, φαίνεται ότι η αύξηση του ποσοστού των εμβολιασμένων ατόμων στις ηλικιακές ομάδες 50-59, 60-69 και 70+, με τα επιμέρους ποσοστά να υπερβαίνουν το 50%, συνδέεται με μείωση του CFR.



Διάγραμμα 7: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και εμβολιασμός ανά ηλικιακή ομάδα

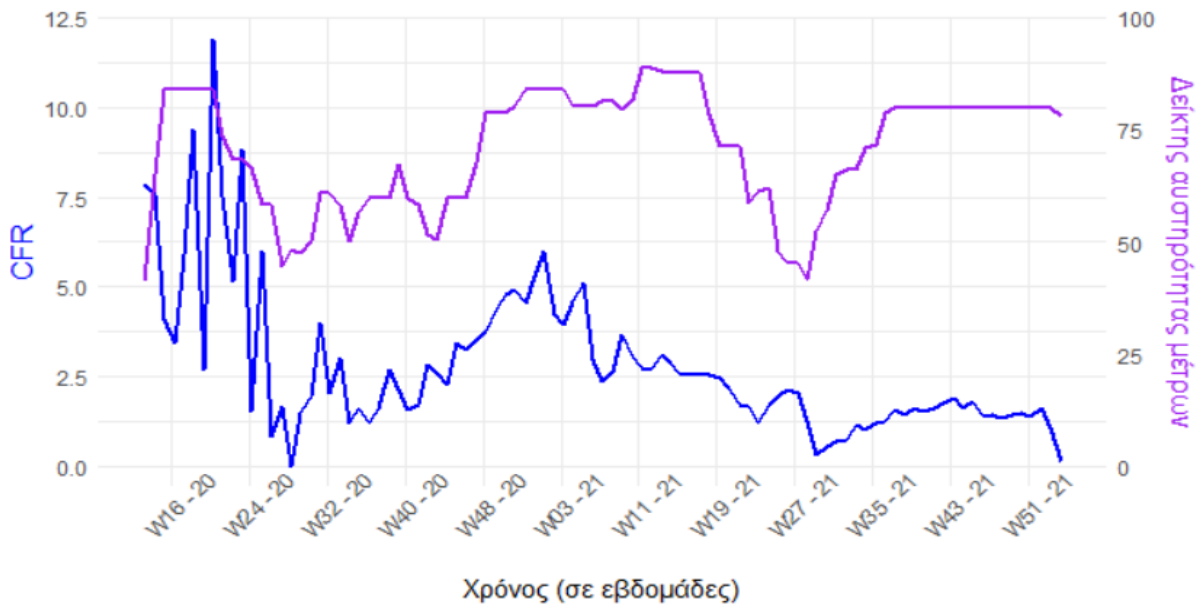
Ομοίως, στο Διάγραμμα 8 παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και τα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση ανά ηλικιακή ομάδα. Διαπιστώνεται ότι

η αύξηση του ποσοστού των ατόμων ηλικίας 70+ που έλαβαν αναμνηστική δόση, συνδέεται με μείωση του CFR, με την πιο εμφανή πτώση να εντοπίζεται όταν το προαναφερόμενο ποσοστό υπερέβη την τιμή 50%.



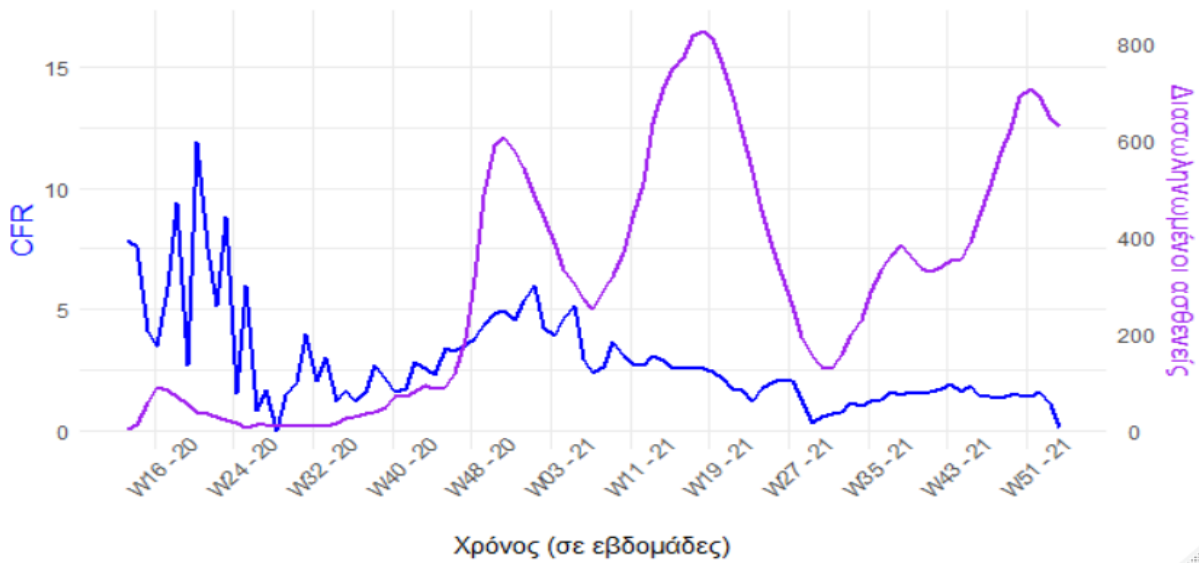
Διάγραμμα 8: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και λήψη αναμνηστικής δόσης ανά ηλικιακή ομάδα

Στο Διάγραμμα 9 απεικονίζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και ο δείκτης αυστηρότητας των μέτρων που λαμβάνονταν ανά περιόδους. Να υπενθυμιστεί ότι η υψηλότερη τιμή του εν λόγω δείκτη, υποδήλωνε τη λήψη πιο αυστηρών μέτρων. Από το εν προκειμένω διάγραμμα παρατηρείται ότι στην αρχή της πανδημίας, όπου λήφθηκαν πολύ αυστηρά περιοριστικά μέτρα, το CFR ήταν εξαιρετικά υψηλό. Έπειτα, δεν εντοπίζεται κάποια πιθανή σχέση μεταξύ των προαναφερόμενων μεταβλητών.



Διάγραμμα 9: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και δείκτης αυστηρότητας μέτρων

Τέλος, στο Διάγραμμα 10 παρουσιάζεται η διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και ο αριθμός των διασωληνωμένων ατόμων ανά εβδομάδα. Από το εν λόγω διάγραμμα, προκύπτει ότι ο αυξημένος αριθμός διασωληνωμένων ατόμων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο CFR. Πρόκειται για ένα εύλογο συμπέρασμα καθώς οι θάνατοι προέρχονται συνήθως από τον πληθυσμό των διασωληνωμένων ασθενών. Επίσης, ο αυξημένος αριθμός διασωληνωμένων ατόμων αντικατοπτρίζει έμμεσα την επιβάρυνση του συστήματος υγείας, η οποία έχει φανεί ότι σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.



Διάγραμμα 10: Διαχρονική εξέλιξη του CFR στην Ελλάδα και αριθμός διασωληνωμένων ασθενών

5.1.2 Θνητότητα στην Ελλάδα ανά χρονική περίοδο

Στη συνέχεια, κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί η θνητότητα από τη νόσο COVID-19 στην Ελλάδα σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους: από Φεβρουάριο 2020 έως Αύγουστο 2020, από Σεπτέμβριο 2020 έως Ιανουάριο 2021 και από Φεβρουάριο 2021 έως Ιανουάριο 2022. Ο εμβολιασμός πραγματοποιήθηκε κατά την τρίτη περίοδο.

Αρχικά, στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών κατά την πρώτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, η οποία αφορούσε το διάστημα από 26 Φεβρουαρίου 2020, όπου καταγράφηκε το πρώτο κρούσμα στην Ελλάδα, έως τον Αύγουστο 2020. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά το χρονικό διάστημα αυτό, δεν είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός του πληθυσμού. Επίσης, οι παραλλαγές Όμικρον και Δέλτα, δεν είχαν εμφανιστεί κατά το διάστημα αυτό.

Από τα αποτελέσματα αυτά, διαφαίνεται ότι ο μέσος αριθμός θανάτων ανά εβδομάδα ήταν 10,04, με τυπική απόκλιση 9,23 (διάμεση τιμή: 7). Ο μέσος αριθμός κρουσμάτων ήταν 394,9, με τυπική απόκλιση 475,68 (διάμεση τιμή: 203). Επίσης, η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων ήταν 47 έτη (25^ο, 75^ο: 47, 49). Ακόμα, η μέση τιμή του δείκτη αυστηρότητας μέτρων ήταν 59,72, με τυπική απόκλιση 17,91. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο εν λόγω δείκτης λαμβάνει τιμές στο διάστημα [0,100] και παρατηρώντας παράλληλα το εύρος τιμών του, καθίσταται σαφές ότι κατά την εξεταζόμενη περίοδο, είχαν ληφθεί μετρίως αυστηρά μέτρα που στόχευαν στη μείωση της διασποράς του ιού. Ο μέσος αριθμός διαγνωστικών τεστ ήταν 37.775,28, με τυπική απόκλιση 34.154,19. Επίσης, ο μέσος εβδομαδιαίος αριθμός διασωληνωμένων ατόμων ήταν 25,41, με τυπική απόκλιση 24,48, ελάχιστη τιμή 0 και μέγιστη 33,21. Τέλος, η ελάχιστη τιμή του εβδομαδιαίου CFR ήταν 0 και η μέγιστη ήταν 11,93.

Πίνακας 3: Περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών για το χρονικό διάστημα από Φεβρουάριο 2020 έως Αύγουστο 2020

Μεταβλητές	Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)	Ελάχιστη τιμή	Εκατοστημόρια			Μέγιστη τιμή
			25 ^ο	50 ^ο	75 ^ο	
Αριθμός θανάτων	10,04 (9,23)	0	3	7	16,5	35
Αριθμός κρουσμάτων	394,9 (475,68)	6	114	203	463	1.662
CFR	-	0	1,64	3,44	6,76	11,93
Ηλικία κρουσμάτων (έτη)	46,67 (2,94)	39	47	47	49	50
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	59,72 (17,91)	14,44	50	60,79	71,03	84,26
Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ	37.775,28 (34.154,19)	3.500	14.724	26.555	36.919	129.069
Αριθμός διασωληνωμένων ατόμων	25,41 (24,48)	0	9,57	15,14	25,41	33,21

Εν συνεχεία, στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών κατά τη δεύτερη εξεταζόμενη χρονική περίοδο (από Σεπτέμβριο 2020 έως Ιανουάριο 2021). Αξίζει να αναφερθεί ότι στην εν λόγω χρονική περίοδο, είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός του πληθυσμού, με τον πρώτο εμβολιασμό να λαμβάνει χώρα στις 27 Δεκεμβρίου 2020 και έως το τέλος Ιανουαρίου 2021, να έχει εμβολιαστεί σχεδόν το 1% του πληθυσμού της Ελλάδας. Επίσης, κατά το διάστημα αυτό δεν είχε ξεκινήσει η καταγραφή των Self - Test και των PCR Test που διεξάγονταν και οι παραλλαγές Όμικρον και Δέλτα δεν είχαν εμφανιστεί ακόμα.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, παρατηρείται ότι ο μέσος αριθμός θανάτων και κρουσμάτων είχε αυξηθεί σημαντικά, με τις τιμές τους να είναι 253,3 (διάμεση τιμή: 185,5) και 6.727 (διάμεση τιμή: 4.561), αντιστοίχως. Αντιθέτως, η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων είχε μειωθεί σε σχέση με την πρώτη εξεταζόμενη περίοδο και ήταν 40,5 έτη, με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5 (25^ο, 75^ο: 39, 44). Ακόμα, η μέση τιμή του δείκτη αυστηρότητας μέτρων ήταν 71,53, με τυπική απόκλιση 12,01 (διάμεση τιμή: 78,7), υποδηλώνοντας έτσι ότι τα μέτρα που λαμβάνονταν ήταν πιο αυστηρά σε σχέση με την προηγούμενη περίοδο. Σημαντικό ρόλο σε αυτό διαδραμάτισε το γεγονός ότι το διάστημα αυτό αφορούσε ψυχρές περιόδους, όπου οι εισαγωγές στα νοσοκομεία και οι λοιμώξεις είναι συνηθέστερες κατά τη διάρκεια του

χειμώνα. Επίσης, ο μέσος αριθμός διαγνωστικών τεστ ήταν 147.292,4 ανά εβδομάδα, με τυπική απόκλιση 43.888,92 (διάμεση τιμή: 161.123). Ο μέσος εβδομαδιαίος αριθμός διασωληνωμένων ατόμων ήταν 281,81, με τυπική απόκλιση 203,39, ελάχιστη τιμή 38,57 και μέγιστη 605,29 (διάμεση τιμή: 284,71). Έτσι, συμπεραίνεται ότι το σύστημα υγείας ήταν περισσότερο επιβαρυνόμενο κατά τη δεύτερη υπό μελέτη περίοδο. Τέλος, η ελάχιστη τιμή του εβδομαδιαίου CFR ήταν 1,2 και η μέγιστη ήταν 5,97.

Πίνακας 4: Περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών για το χρονικό διάστημα από Σεπτέμβριο 2020 έως Ιανουάριο 2021

Μεταβλητές	Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)	Ελάχιστη τιμή	Εκατοστημόρια			Μέγιστη τιμή
			25 ^ο	50 ^ο	75 ^ο	
Αριθμός θανάτων	253,3 (234,4)	20	46	185,5	374,8	713
Αριθμός κρουσμάτων	6.727 (5.273,79)	1.501	2.703	4.561	10.026	18.269
CFR	-	1,2	2,34	3,46	4,51	5,97
Ηλικία κρουσμάτων (έτη)	41,23 (2,43)	38	39	40,5	44	44
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	71,53 (12,01)	50,46	59,72	78,7	80,56	84,26
Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ	147.292,4 (43.888,92)	76.242	105.999,8	161.123	181.129,2	207.815
Αριθμός διασωληνωμένων ατόμων	281,81 (203,39)	38,57	85,71	284,71	472,28	605,29

Τέλος, στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται ποικίλα περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών κατά την τρίτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο (από Φεβρουάριο 2021 έως Ιανουάριο 2022). Αξίζει να αναφερθεί ότι στην εν λόγω χρονική περίοδο, ο εμβολιασμός του πληθυσμού ήταν σε εξέλιξη και έως τη δεύτερη εβδομάδα του 2022 είχε εμβολιαστεί το 64,8% του πληθυσμού, ενώ το 40,3% είχε λάβει και αναμνηστική δόση. Ειδικότερα, έως τη δεύτερη εβδομάδα του 2022 είχε εμβολιαστεί το 80,9% των ατόμων ηλικίας 50-59, το 87% των ατόμων ηλικίας 60-69 και το 85,1% των ατόμων ηλικίας 70+. Επιπρόσθετα, έως τη δεύτερη εβδομάδα του 2022 είχε λάβει αναμνηστική δόση το 55% των ατόμων ηλικίας 50-59, το 68,5% των ατόμων ηλικίας 60-69 και το 69,4% των ατόμων ηλικίας 70+ (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Ποσοστά εμβολιασμού κατά της νόσου COVID-19 έως τη 2^η εβδομάδα του 2022

Μεταβλητές	Ποσοστό %	
	Πλήρης εμβολιασμός	Λήψη αναμνηστικής δόσης
Σύνολο του πληθυσμού	64,8%	40,3%
Ανά ηλικιακή ομάδα		
50-59	80,9%	55%
60-69	87%	68,5%
70+	85,1%	69,4%

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6, παρατηρείται ότι ο μέσος αριθμός κρουσμάτων είχε αυξηθεί σημαντικά, με την τιμή του να είναι 29.010, με τυπική απόκλιση 4.2313,74 (διάμεση τιμή: 17.683). Ωστόσο, ο μέσος αριθμός θανάτων που καταγράφονταν σε μια εβδομάδα ήταν 319,3, με τυπική απόκλιση 177,86 (διάμεση τιμή: 268). Να σημειωθεί ότι σημαντικό ρόλο στην αύξηση των καταγεγραμμένων κρουσμάτων διαδραμάτισε ο αυξημένος αριθμός διαγνωστικών τεστ που διεξάγονταν κατά την εν λόγω περίοδο, σε σχέση με τις προηγούμενες περιόδους, ο οποίος συνέβαλλε στον εντοπισμό των νοσούντων ατόμων. Ειδικότερα, κατά το διάστημα αυτό, εκτός από την καταγραφή του αριθμού των Rapid Test και των PCR Test που διεξάγονταν, καταγραφόταν και ο αριθμός των Self-test. Πιο συγκεκριμένα, ο μέσος αριθμός διαγνωστικών τεστ ήταν 2.348.964,5 ανά εβδομάδα, με τυπική απόκλιση 1.671.777 (διάμεση τιμή: 1.745.725). Ως εκ τούτου, συμπεραίνεται ότι κατά την εξεταζόμενη χρονική περίοδο, υπήρχε εκτεταμένος έλεγχος για τον εντοπισμό των κρουσμάτων.

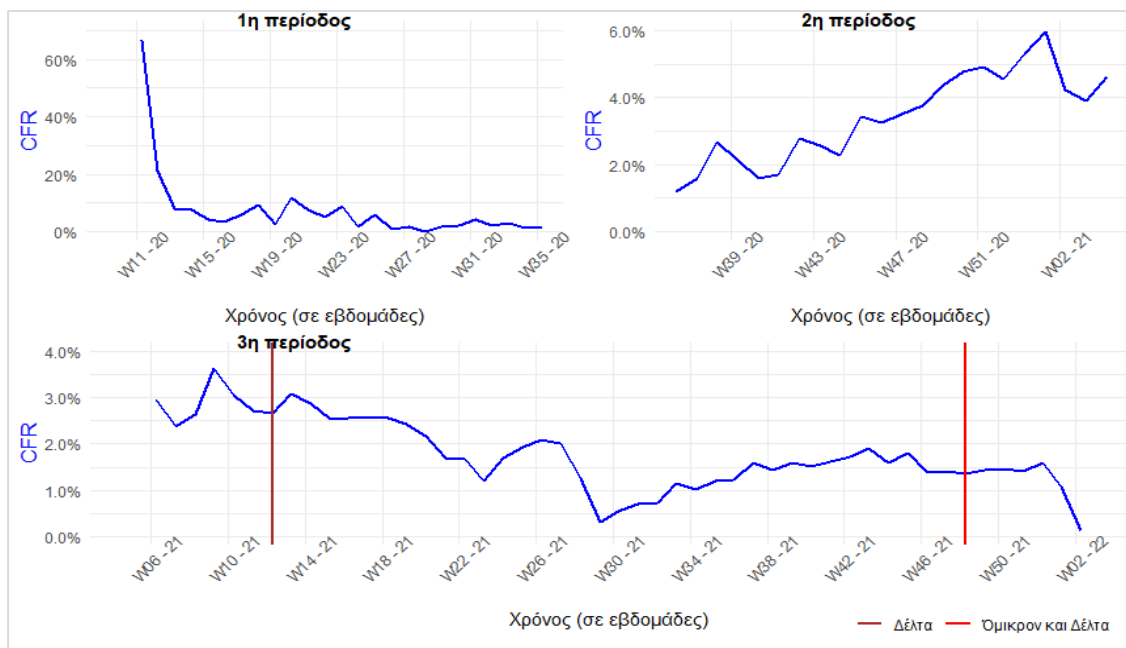
Ακόμα, η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων κυμαίνονταν σε ανάλογα επίπεδα με πριν, καθώς η τιμή της ήταν 41 έτη, με ενδοτεταρτημοριακό εύρος 5 έτη (25^ο, 75^ο: 39, 44). Επίσης, η μέση τιμή του δείκτη αυστηρότητας μέτρων ήταν 74,41, με τυπική απόκλιση 12,15 (διάμεση τιμή: 80,09), υποδηλώνοντας έτσι ότι η αυστηρότητα των μέτρων που λαμβάνονταν κυμαίνονταν σε ανάλογα επίπεδα με την προηγούμενη περίοδο. Επιπρόσθετα, ο μέσος εβδομαδιαίος αριθμός διασωληνωμένων ατόμων ήταν 465,2, με τυπική απόκλιση 206,26, ελάχιστη τιμή 127,43 και μέγιστη 825,57 (διάμεση τιμή: 414,71). Τέλος, η ελάχιστη τιμή του εβδομαδιαίου CFR ήταν 0,13 και η μέγιστη ήταν 5,11.

Πίνακας 6: Περιγραφικά μέτρα για το σύνολο των υπό μελέτη ποσοτικών μεταβλητών για το χρονικό διάστημα από Φεβρουάριο 2021 έως Ιανουάριο 2022

Μεταβλητές	Μέση τιμή (Τυπική απόκλιση)	Ελάχιστη τιμή	Εκατοστημόρια			Μέγιστη τιμή
			25 ^ο	50 ^ο	75 ^ο	
Αριθμός θανάτων	319,3 (177,86)	42	183,8	268	492,2	658
Αριθμός κρουσμάτων	29.010 (4.2313,74)	2.573	14.203,75	17.683	22.617,5	240.470
CFR	1,85 (0,89)	0,13	1,35	1,63	2,5	5,11
Ηλικία κρουσμάτων (έτη)	41,06 (2,71)	36	39	41	44	44
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	74,41 (12,15)	41,67	71,05	80,09	80,09	88,89
Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ	2.348.964,5 (1.671.777)	228.585	1.100.016,5	1.745.725	3.623.749	6.302.223
Αριθμός διασωληνωμένων ατόμων	465,22 (206,26)	127,43	322,86	414,71	642,39	825,57

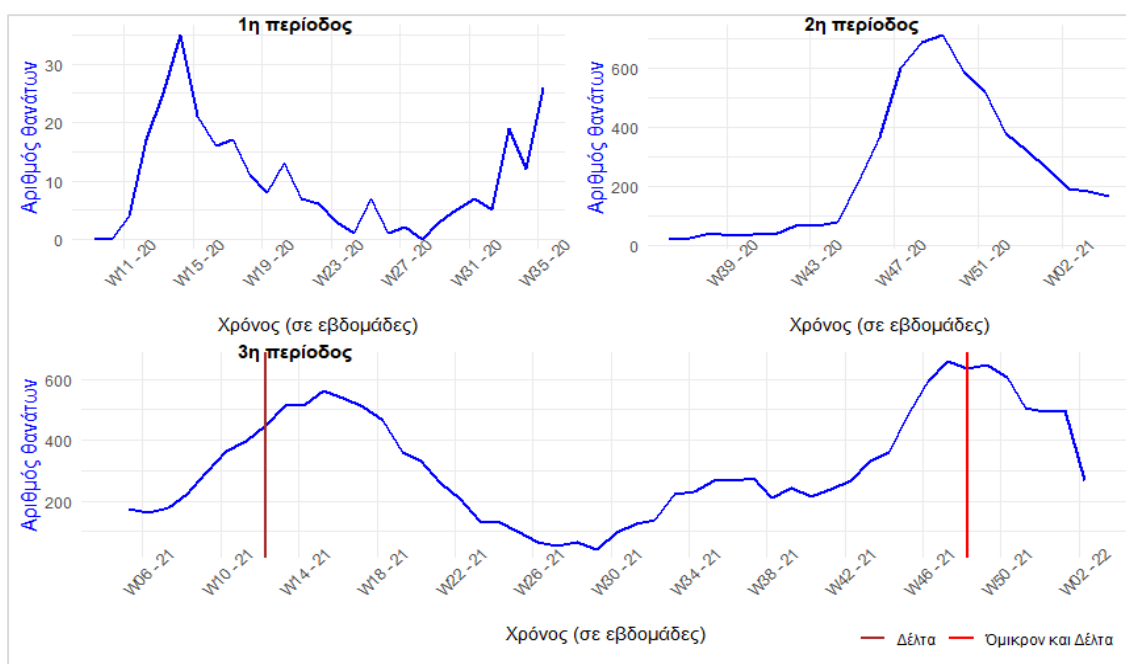
Στη συνέχεια, στο Διάγραμμα 11 παρουσιάζεται η εξέλιξη του CFR ανά εξεταζόμενη περίοδο, καθώς επίσης οι εβδομάδες κατά τις οποίες εντοπίστηκαν τα πρώτα κρούσματα των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον. Όπως προαναφέρθηκε, σύμφωνα με τα δεδομένα του ECDC, το πρώτο κρούσμα της παραλλαγής Δέλτα στην Ελλάδα καταγράφηκε κατά τη 12^η εβδομάδα του 2021, ενώ το πρώτο κρούσμα της παραλλαγής Όμικρον καταγράφηκε κατά τη 48^η εβδομάδα του 2021. Από το εν λόγω διάγραμμα, δεν εντοπίζεται κάποια αξιοσημείωτη αύξηση του CFR με την εμφάνιση των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον.

Όπως προαναφέρθηκε, η παρούσα μελέτη διερευνά τη θνητότητα από τη νόσο COVID-19 από την εβδομάδα που καταγράφηκε το πρώτο κρούσμα στην Ελλάδα έως τη δεύτερη εβδομάδα του Ιανουαρίου 2022. Έτσι, καθώς τα δεδομένα που συλλέχθηκαν αναφορικά με την παραλλαγή Όμικρον περιλάμβαναν 7 εβδομάδες από την εμφάνισή της, η εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με την επίδρασή της στη θνητότητα δεν είναι εφικτή.



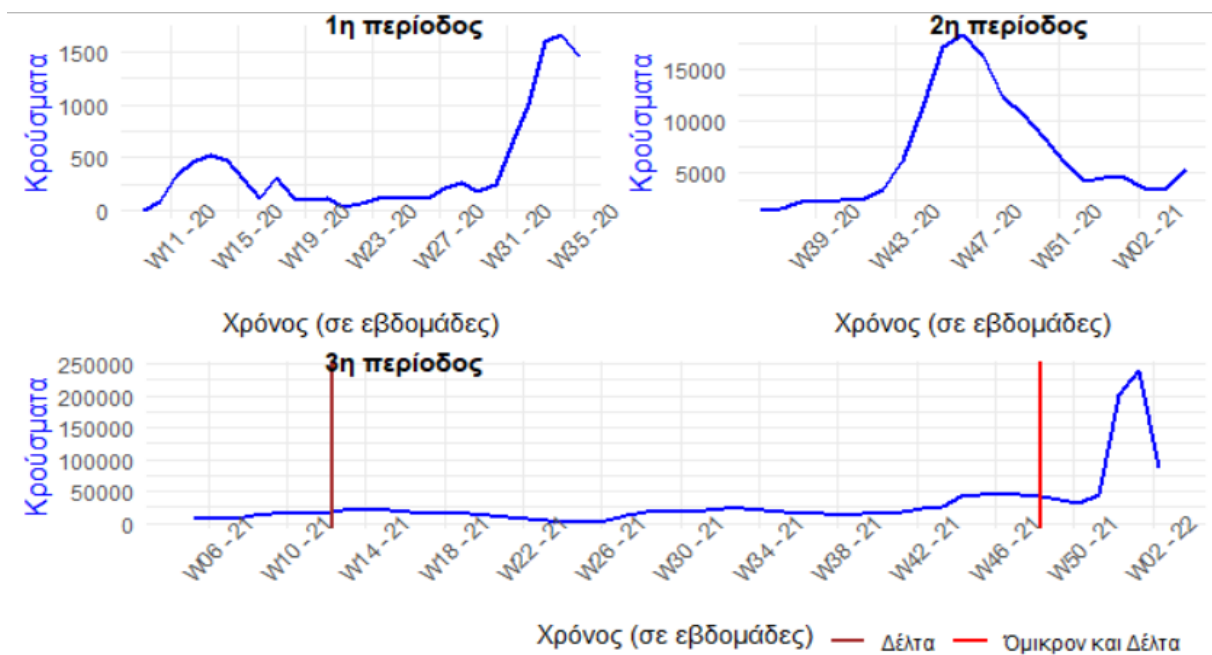
Διάγραμμα 11: Εξέλιξη του εβδομαδιαίου CFR στην Ελλάδα ανά εξεταζόμενη περίοδο

Στο Διάγραμμα 12 παρουσιάζεται η εξέλιξη των θανάτων ανά εξεταζόμενη περίοδο, καθώς επίσης οι εβδομάδες κατά τις οποίες εντοπίστηκαν τα πρώτα κρούσματα των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον. Παρατηρώντας το εν λόγω διάγραμμα, διαπιστώνεται σημαντική αύξηση του εβδομαδιαίου αριθμού των θανάτων ύστερα από την εμφάνιση της παραλλαγής Δέλτα, ενώ παρατηρείται μείωσή του ορισμένες εβδομάδες μετά από την εμφάνιση της παραλλαγής Όμικρον.



Διάγραμμα 12: Εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού θανάτων στην Ελλάδα ανά εξεταζόμενη περίοδο

Τέλος, στο Διάγραμμα 13 παρουσιάζεται η εξέλιξη των κρουσμάτων ανά εξεταζόμενη περίοδο, και οι εβδομάδες κατά τις οποίες εντοπίστηκαν τα πρώτα κρούσματα των παραλλαγών Δέλτα και Όμικρον. Από το εν λόγω διάγραμμα, διαπιστώνεται σημαντική αύξηση του εβδομαδιαίου αριθμού των κρουσμάτων ύστερα από την εμφάνιση της παραλλαγής Όμικρον, με τον αριθμό του εβδομαδιαίου αριθμού των κρουσμάτων να φτάνει στην υψηλότερη τιμή του κατά την τελευταία εβδομάδα του 2021 και την πρώτη εβδομάδα του 2022 (περίοδος Χριστουγέννων).



Διάγραμμα 13: Εξέλιξη του εβδομαδιαίου αριθμού κρουσμάτων στην Ελλάδα ανά εξεταζόμενη περίοδο

Ολοκληρώνοντας, διαπιστώνεται ότι ο μέσος αριθμός κρουσμάτων και διασωληνωμένων ατόμων που καταγράφονταν σε μια εβδομάδα ήταν εξαιρετικά υψηλός στην τρίτη περίοδο, ενώ ο μέσος αριθμός θανάτων ήταν ανάλογος του αριθμού των θανάτων κατά τη δεύτερη περίοδο. Το εύρημα αυτό εκτιμάται ότι είναι απόρροια των αυξημένων ποσοστών εμβολιασμού και του μεγάλου αριθμού διαγνωστικών τεστ που πραγματοποιούνταν κατά την τρίτη περίοδο, σε σχέση με τη δεύτερη περίοδο.

5.2 Διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με τη θνητότητα (CFR) από τη νόσο COVID-19

Αρχικά, κρίθηκε σκόπιμο να διερευνηθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών. Για τον λόγο αυτό και ελέγχοντας την προϋπόθεση της κανονικότητας, υπολογίστηκε ο συντελεστής Spearman για κάθε ζεύγος μεταβλητών. Από τον Πίνακα 7, εντοπίζονται υψηλές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών που αφορούσαν κυρίως τον εμβολιασμό και τη λήψη αναμνηστικής δόσης στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες. Για τη δημιουργία του τελικού μοντέλου, αποφεύχθηκε η ταυτόχρονη εισαγωγή μεταβλητών που παρουσίαζαν υψηλή συσχέτιση, προκειμένου να αποτραπούν εσφαλμένες εκτιμήσεις.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα συντελεστή Spearman για το σύνολο των εξεταζόμενων μεταβλητών

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)
Κρούσματα (1)	1,00																
Θάνατοι (2)	0,88	1															
Εμβολιασμός στους 50-59 (3)	0,81	0,55	1														
Αναμνηστική δόση στους 50-59 (4)	0,60	0,45	0,74	1													
Εμβολιασμός στους 60-69 (5)	0,81	0,55	1	0,74	1												
Αναμνηστική δόση στους 60-69 (6)	0,70	0,42	0,83	0,89	0,83	1											
Εμβολιασμός στους 60+ (7)	0,81	0,55	1	0,74	1	0,83	1										
Αναμνηστική δόση στους 60+ (8)	0,70	0,42	0,83	0,88	0,83	1	0,83	1									
Εμβολιασμός στους 70+ (9)	0,81	0,55	1,00	0,74	1,00	0,83	1,00	0,83	1								
Αναμνηστική δόση στους 70+ (10)	0,70	0,43	0,82	0,89	0,82	0,98	0,82	0,98	0,82	1							
Εμβολιασμός στον πληθυσμό (11)	0,81	0,55	1	0,74	1	0,83	1	0,83	1,00	0,82	1						
Αναμνηστική δόση στον πληθυσμό (12)	0,66	0,46	0,78	0,94	0,78	0,94	0,78	0,93	0,79	0,95	0,78	1					
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων (13)	0,35	0,52	0,18	0,23	0,18	0,14	0,18	0,13	0,17	0,16	0,18	0,21	1				

Διασωληνωμένοι ασθενείς (14)	0,78	0,86	0,61	0,39	0,61	0,33	0,61	0,33	0,60	0,34	0,61	0,37	0,56	1			
Διάμεση ηλικία κρουσμάτων (15)	-0,70	-0,58	-0,58	-0,65	-0,58	-0,67	-0,58	-0,67	-0,58	-0,67	-0,58	-0,66	0,05	-0,39	1		
Διαγνωστικά τεστ (16)	0,84	0,67	0,91	0,63	0,91	0,69	0,91	0,69	0,91	0,67	0,91	0,64	0,15	0,73	-0,65	1	
CFR (17)	-0,43	-0,05	-0,62	-0,43	-0,62	-0,61	-0,62	-0,61	-0,63	-0,58	-0,62	-0,51	0,34	-0,09	0,50	-0,54	1

*p<0,05, ** p<0,01

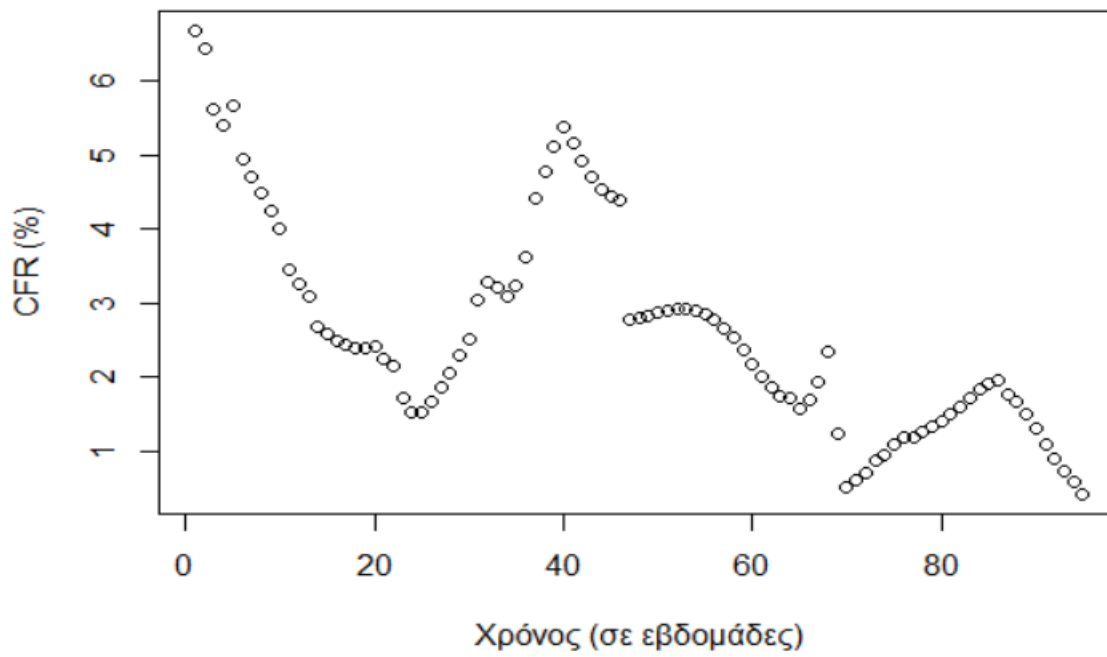
Έτσι, στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που εξήχθησαν με τη χρήση GAM μοντέλων, με εξαρτημένη μεταβλητή τους θανάτους, offset τα κρούσματα και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων, τον εμβολιασμό σε άτομα ηλικίας 70+ και τη λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+. Να αναφερθεί ότι η διάμεση ηλικία των κρουσμάτων παρουσίαζε γραμμική σχέση με το CFR και γι' αυτό εισήχθη ως συνεχής μεταβλητή στο μοντέλο. Ακόμα, ο εμβολιασμός στους 70+ κατηγοριοποιήθηκε σε τρεις κατηγορίες, με βάση τη διάμεση τιμή των μη μηδενικών ποσοστών εμβολιασμού. Τέλος, καθώς η λήψη αναμνηστικής δόσης ξεκίνησε προς το τέλος του υπό μελέτη χρονικού διαστήματος, εισήχθη ως δίτιμη κατηγορική μεταβλητή στο μοντέλο.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 8, διαπιστώνεται ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της διάμεσης ηλικίας των κρουσμάτων, το CFR αυξάνεται κατά 9,8% (95% ΔΕ -0,1%, 20,7%, p=0,055). Επίσης, το CFR ήταν μειωμένο κατά 73% όταν είχε εμβολιαστεί τουλάχιστον το 70% των ατόμων ηλικίας 70+, σε σχέση με την απουσία εμβολιασμού (95% ΔΕ -93%, 4,9%, p=0,062). Τέλος, το CFR παρουσίασε μείωση κατά 67,3% όταν έχουν λάβει αναμνηστική δόση τα άτομα ηλικίας 60+, σε σχέση με την απουσία λήψης αναμνηστικής δόσης (95% ΔΕ -89,9%, 6,5%, p=0,067).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα μοντέλου Quasi – Poisson με εξαρτημένη μεταβλητή τους θανάτους, offset τα κρούσματα και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία των κρουσμάτων, τον εμβολιασμό σε άτομα ηλικίας 70+ και τη λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+

Μεταβλητές:	β	95% ΔΕ	p
Σταθερός όρος	-7.012	(-11,079, -2,945)	0,001
Διάμεση ηλικία κρουσμάτων	0,093	(0,001, 0,189)	0,055
Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 70+			
Απουσία εμβολιασμού (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό <70%	-0,452	(-1,114, 0,210)	0,185
Σε ποσοστό 70+%	-1,307	(-2,664, 0,048)	0,062
Λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+			
Όχι (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Ναι	-1,117	(-2,297, 0,063)	0,067

Τέλος, στο Διάγραμμα 14 απεικονίζεται η εξέλιξη του CFR στην πάροδο του χρόνου συναρτήσει των κύριων επιδράσεων των μεταβλητών του μοντέλου. Από το διάγραμμα αυτό, καθίσταται σαφές ότι με την πάροδο του χρόνου και την εκκίνηση του εμβολιασμού κατά της νόσου και της λήψης της αναμνηστικής δόσης, το CFR μειώθηκε σημαντικά.



Διάγραμμα 14: Εξέλιξη του CFR στην πάροδο του χρόνου συναρτήσει των κύριων επιδράσεων των μεταβλητών του μοντέλου

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα ανάλυσης για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Στο κεφάλαιο αυτό πρόκειται να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση που διεξήχθη για το σύνολο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αρχικά, θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που εξήχθησαν μέσω περιγραφικής στατιστικής και έπειτα τα αποτελέσματα που αφορούσαν το σύνολο των παραγόντων που συμβάλλουν στην ετερογένεια του CFR στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες τέσσερις εξεταζόμενες χρονικές περιόδους: από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021 και από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, κρίθηκε σκόπιμη η μελέτη των παραγόντων ετερογένειας του CFR κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας και έπειτα κατά το διάστημα από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, όπου μόλις είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός κατά της νόσου. Κατά την τρίτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, ο εμβολιασμός πλέον κυμαίνονταν σε υψηλά επίπεδα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είχε εμφανιστεί η παραλλαγή Δέλτα. Κατά την τέταρτη χρονική περίοδο, είχε πλέον εμφανιστεί η παραλλαγή Όμικρον και τα ποσοστά των υπό μελέτη πληθυσμών που είχαν λάβει αναμνηστική δόση, κυμαίνονταν σε υψηλά επίπεδα.

6.1 Περιγραφική Στατιστική

Αρχικά, στον Πίνακα 9 και στο Διάγραμμα 15 αναπαρίστανται οι τιμές του CFR ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στο τέλος κάθε εξεταζόμενης χρονικής περιόδου. Πιο αναλυτικά, διαπιστώνεται ότι στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης από τον Φεβρουάριο 2020 έως τον Ιούνιο 2020, το CFR κυμαίνονταν από 1,46% έως 18,97%, ενώ το εύρος τιμών του από τον Ιούλιο 2020 έως τον Φεβρουάριο 2021 ήταν 0,67% έως 4,11%. Κατά την τρίτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, δηλαδή από τον Μάρτιο 2021 έως τον Νοέμβριο 2021, το CFR κυμαίνονταν από 0,19% έως 4,05%, ενώ από τον Δεκέμβριο 2021 έως τον Μάιο 2022, κυμαίνονταν από 0,05% έως 1,87%. Συνεπώς, με την πάροδο του χρόνου, η θνητότητα από τη νόσο COVID-19 μειώθηκε σημαντικά.

Αναφορικά με την πρώτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, παρατηρείται ότι την υψηλότερη θνητότητα από τη νόσο COVID-19 σημείωσε η Γαλλία (18,97%), ακολουθούμενη από το Βέλγιο (16,03%), την Ιταλία (14,34%), την Ουγγαρία (13,57%), την Ολλανδία (12,82%), τη Σουηδία (11,95%) και την Ισπανία (11,65%). Κατά τη δεύτερη εξεταζόμενη χρονική περίοδο,

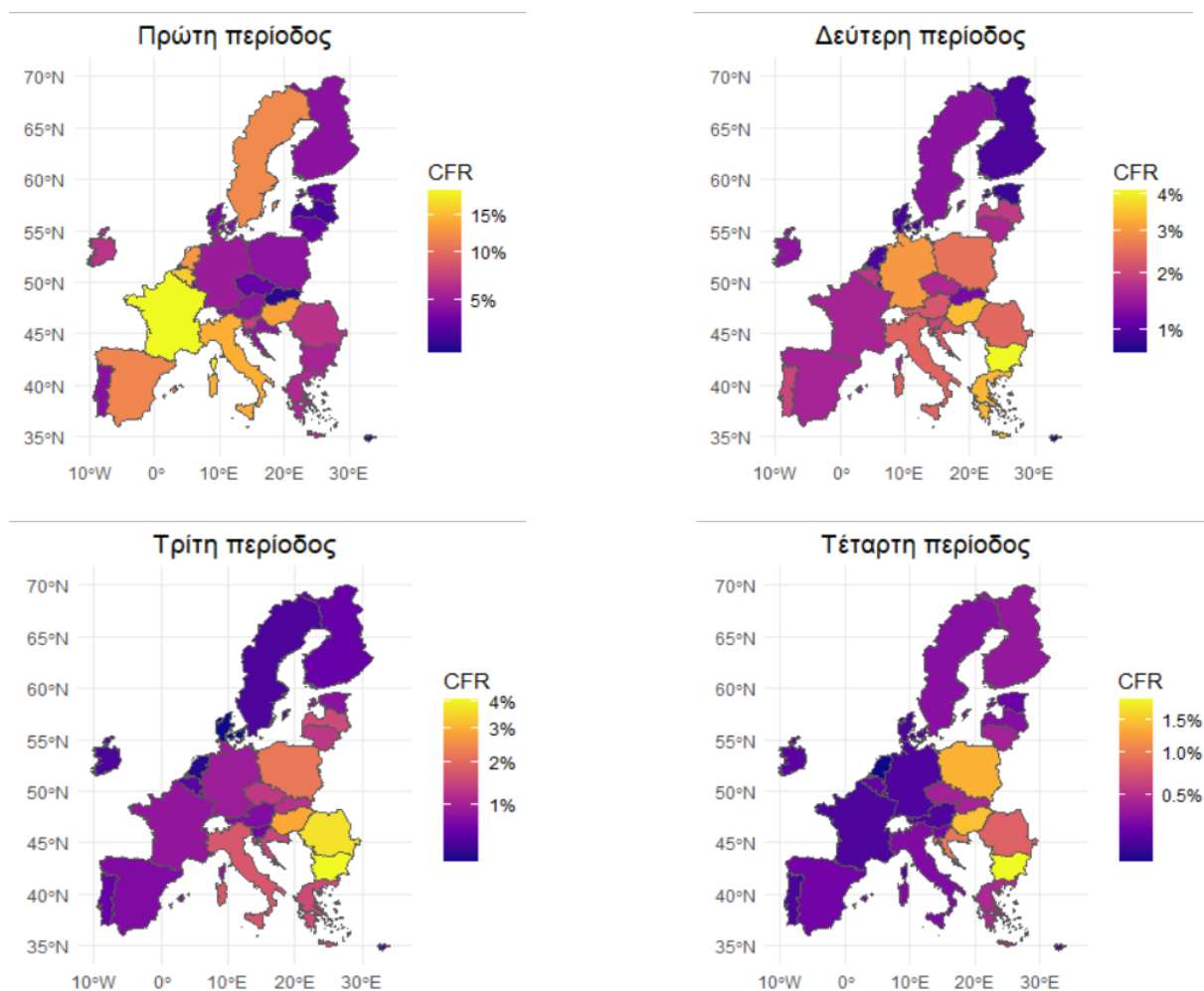
την υψηλότερη θνητότητα από τη νόσο COVID-19 σημείωσε η Ουγγαρία (3,4%), ακολουθούμενη από την Ελλάδα (3,36%), τη Γερμανία (3,01%), την Πολωνία (2,54%), τη Ρουμανία (2,44%), την Ιταλία (2,39%) και την Κροατία (2,25%).

Ωστόσο, κατά την τρίτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, η τιμή του CFR μειώθηκε σημαντικά για την πλειονότητα των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με τη Βουλγαρία να σημειώνει την υψηλότερη θνητότητα από την εν λόγω νόσο (4,05%), ακολουθούμενη από τη Ρουμανία (3,7%), την Ουγγαρία (2,9%) και την Πολωνία (2,17%). Τέλος, κατά την τέταρτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, διαπιστώθηκε ότι το εύρος τιμών του CFR ήταν εξαιρετικά χαμηλό, με τη Βουλγαρία (1,87%), την Ουγγαρία (1,47%) και την Πολωνία (1,38%) να σημειώνουν την υψηλότερη θνητότητα. Ολοκληρώνοντας, αξίζει να σημειωθεί η περίπτωση της Ελλάδας στην πάροδο του χρόνου, με το CFR της να είναι 6% στην πρώτη περίοδο, 3,36% στη δεύτερη, 1,53% στην τρίτη και 0,45% στην τέταρτη υπό μελέτη περίοδο.

Πίνακας 9: CFR ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στο τέλος κάθε εξεταζόμενης χρονικής περιόδου

Ευρωπαϊκές χώρες	CFR %			
	Φεβρουάριος 2020 έως Ιούνιος 2020	Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021	Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021	Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022
Αυστρία	4,47	2,22	0,71	0,14
Βέλγιο	16,03	1,82	0,47	0,19
Βουλγαρία	5,56	4,1	4,05	1,87
Γαλλία	18,97	1,6	0,83	0,13
Γερμανία	5,01	3,01	0,92	0,15
Δανία	3,89	0,9	0,19	0,13
Ελλάδα	6	3,36	1,53	0,45
Εσθονία	3,27	0,83	0,77	0,21
Ιρλανδία	6,61	1,37	0,38	0,17
Ισπανία	11,65	1,58	0,7	0,23
Ιταλία	14,34	2,39	1,72	0,27
Κροατία	4,59	2,25	1,47	0,96

Κύπρος	1,8	0,67	0,4	0,12
Λετονία	2,34	1,87	1,53	0,29
Λιθουανία	3,41	1,62	1,29	0,4
Λουξεμβούργο	3,43	1,02	0,68	0,13
Μάλτα	1,46	1,4	0,9	0,46
Ολλανδία	12,82	0,92	0,25	0,05
Ουγγαρία	13,57	3,4	2,9	1,47
Πολωνία	4,47	2,54	2,17	1,38
Πορτογαλία	4,34	1,93	0,62	0,13
Ρουμανία	6,57	2,44	3,7	0,81
Σλοβακία	1,84	1,23	1,22	0,41
Σλοβενία	7,33	1,98	0,59	0,23
Σουηδία	11,95	1,34	0,39	0,29
Τσεχία	3,41	1,68	1,32	0,4
Φιλανδία	4,36	0,93	0,53	0,34



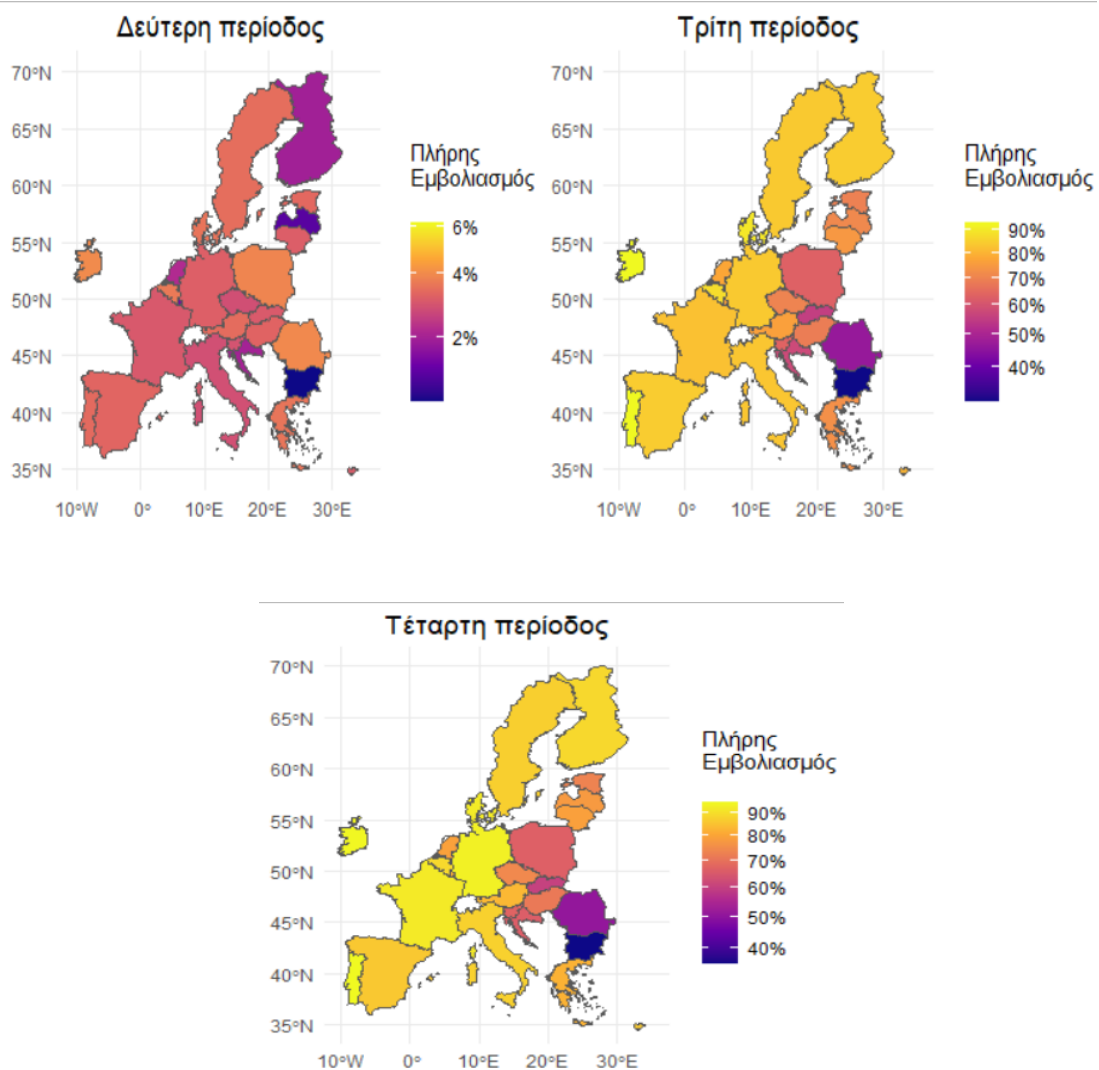
Διάγραμμα 15: CFR στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους: Φεβρουάριος 2020 έως Ιούνιος 2020, Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η θνητότητα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης φαίνεται να μειώνεται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου, με τη μεγαλύτερη μείωση στο εύρος τιμών του CFR να εντοπίζεται στη δεύτερη εξεταζόμενη περίοδο. Όπως φαίνεται και από το Διάγραμμα 16, κατά τη δεύτερη υπό μελέτη περίοδο, ξεκίνησε ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπου έως τον Φεβρουάριο 2021, το ποσοστό εμβολιασμού στους ενήλικες κυμαίνονταν από 0,65% έως 6,14%. Με το πέρας του Νοεμβρίου 2021, το ποσοστό εμβολιασμού στους ενήλικες κυμαίνονταν από 30,41% έως 92,72%, ενώ με το πέρας του Μαΐου 2022, το ποσοστό εμβολιασμού κυμαίνονταν από 35,53% έως 94,41%.

Πιο συγκεκριμένα, τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού που καταγράφηκαν έως τον Φεβρουάριο 2021 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αφορούσαν το 6,14% των ενήλικων κατοίκων της Μάλτας, το 4,01% των ενήλικων κατοίκων της Ιρλανδίας, το 3,97% των ενήλικων κατοίκων της Ρουμανίας, το 3,89% των ενήλικων κατοίκων της Πολωνίας και το 3,68% των ενήλικων κατοίκων του Βελγίου. Ενδεικτικά να αναφερθεί ότι με το πέρας της δεύτερης εξεταζόμενης χρονικής περιόδου, το ποσοστό εμβολιασμού των ενήλικων στην Ελλάδα ήταν 3,58%.

Ακολούθως, με το πέρας του Νοεμβρίου 2021, είχε εμβολιαστεί το 92,72% των ενήλικων κατοίκων της Ιρλανδίας, το 92,72% των ενήλικων κατοίκων της Πορτογαλίας, το 91,94% των ενήλικων κατοίκων της Μάλτας, το 89,17% των ενήλικων κατοίκων της Δανίας και το 87,27% των ενήλικων κατοίκων του Βελγίου, με το αντίστοιχο ποσοστό στην Ελλάδα να είναι 72,74%. Τα χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού εντοπίστηκαν στη Βουλγαρία (30,41%), στη Ρουμανία (46,4%) και στη Σλοβακία (55,26%).

Τέλος, τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού που καταγράφηκαν έως τον Μάιο 2022 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης αφορούσαν την Πορτογαλία (94,41%), την Ιρλανδία (94,03%), τη Μάλτα (93,83%), τη Γερμανία (92,93%), τη Δανία (91,97%), τη Γαλλία (91,8%), το Βέλγιο (88,71%) και τη Φιλανδία (88,63%), με το ποσοστό των ενήλικων κατοίκων της Ελλάδας που είχε εμβολιαστεί έως τότε να είναι 82,29%. Τα χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού στον ενήλικο πληθυσμό, εντοπίστηκαν στη Βουλγαρία (35,53%), στη Ρουμανία (50,56%) και στη Σλοβακία (60,16%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακες 19-21).



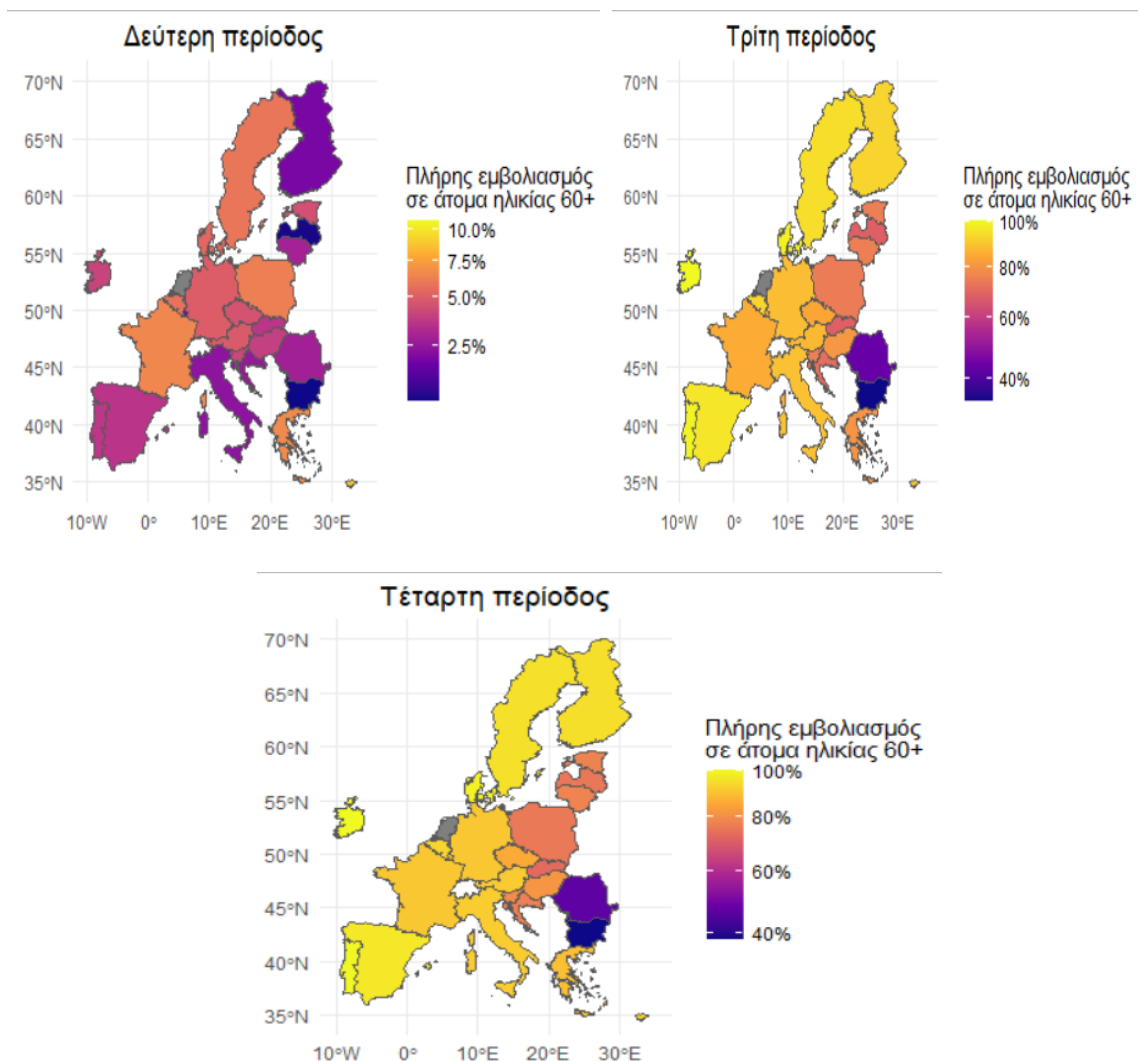
Διάγραμμα 16: Ποσοστά πλήρους εμβολιασμού στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022

Ακολούθως, στο Διάγραμμα 17 παρουσιάζονται τα ποσοστά εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+ στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης για κάθε εξεταζόμενη χρονική περίοδο. Αναλυτικότερα, τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+ που καταγράφηκαν έως τον Φεβρουάριο 2021, αφορούσαν τη Μάλτα (10,66%), την Κύπρο (8,91%), την Ελλάδα (6,62%) και τη Γαλλία (6,47%), με τα χαμηλότερα ποσοστά να εντοπίζονται στη Βουλγαρία (0,01%).

Επίσης, με το πέρας του Νοεμβρίου 2021 και αναφορικά με τα άτομα ηλικίας 60+, είχε εμβολιαστεί το 100% της Ιρλανδίας, το 98,9% της Πορτογαλίας, το 98,19% της Δανίας, το 96,84% της Μάλτας και το 96% της Ισπανίας, με το αντίστοιχο ποσοστό στην Ελλάδα να

είναι 79,57%. Τα χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+ εντοπίστηκαν στη Βουλγαρία (33,72%), τη Ρουμανία (43,67%) και τη Λετονία (68,15%).

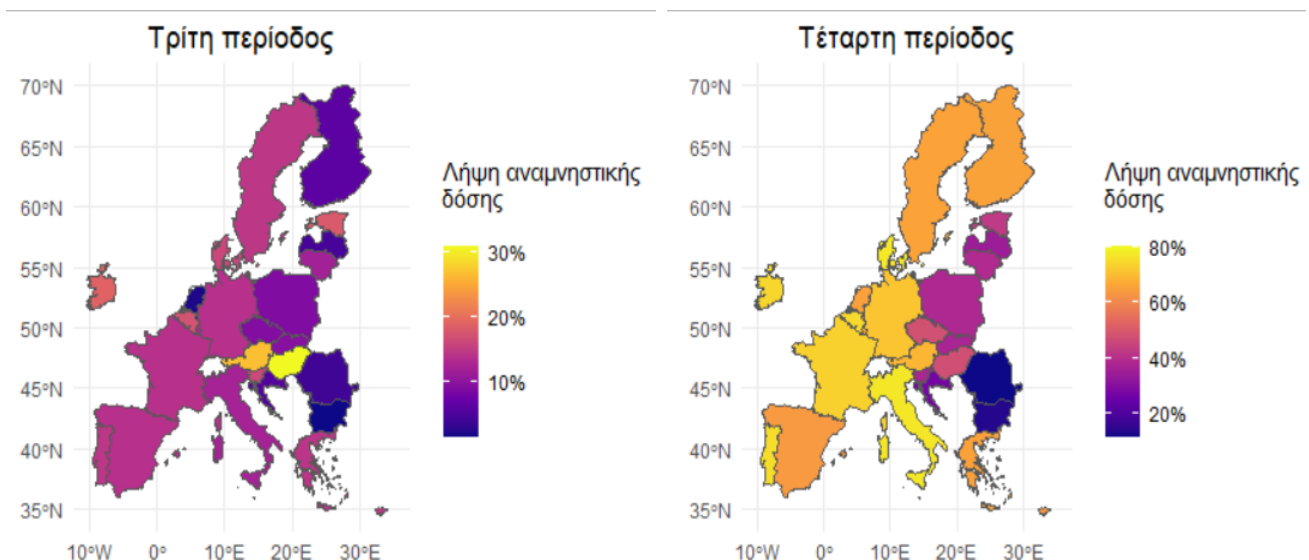
Τέλος, τα υψηλότερα ποσοστά εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+ που καταγράφηκαν έως τον Μάιο 2022 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αφορούσαν την Ιρλανδία (100%), την Πορτογαλία (99,63%), τη Δανία (98,7%), τη Μάλτα (97,28%) και την Ισπανία (96,74%). Τα χαμηλότερα ποσοστά εμβολιασμού στον ενήλικο πληθυσμό, εντοπίστηκαν στη Βουλγαρία (38,23%), τη Ρουμανία (46,7%) και τη Σλοβακία (72,92%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακες 19-21). Ολοκληρώνοντας, να σημειωθεί ότι για την Ολλανδία δεν υπάρχουν δεδομένα εμβολιασμού για την εν λόγω ηλικιακή ομάδα.



Διάγραμμα 17: Ποσοστά πλήρους εμβολιασμού των ατόμων ηλικίας 60+ στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022

Ακολούθως, μελετώνται τα ποσοστά των ενήλικων ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 18, η χορήγηση αναμνηστικής δόσης ξεκίνησε κατά τη δεύτερη υπό μελέτη περίοδο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με την Εσθονία να προηγείται των λοιπών χωρών (0,001%). Ειδικότερα, οι τιμές του ποσοστού των ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση κατά τη δεύτερη περίοδο κυμαίνονταν από 0% έως 0,001%, κατά την τρίτη περίοδο κυμαίνονταν από 1,53% έως 30,75%, ενώ κατά την τέταρτη περίοδο κυμαίνονταν από 11,11% έως 80,38%. Πιο συγκεκριμένα, με το πέρας του Νοεμβρίου 2021, είχε λάβει αναμνηστική δόση το 30,75% των κατοίκων της Ουγγαρίας, το 26,64% των κατοίκων της Αυστρίας και το 25,43% των κατοίκων της Μάλτας, με το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα να είναι 14,26%.

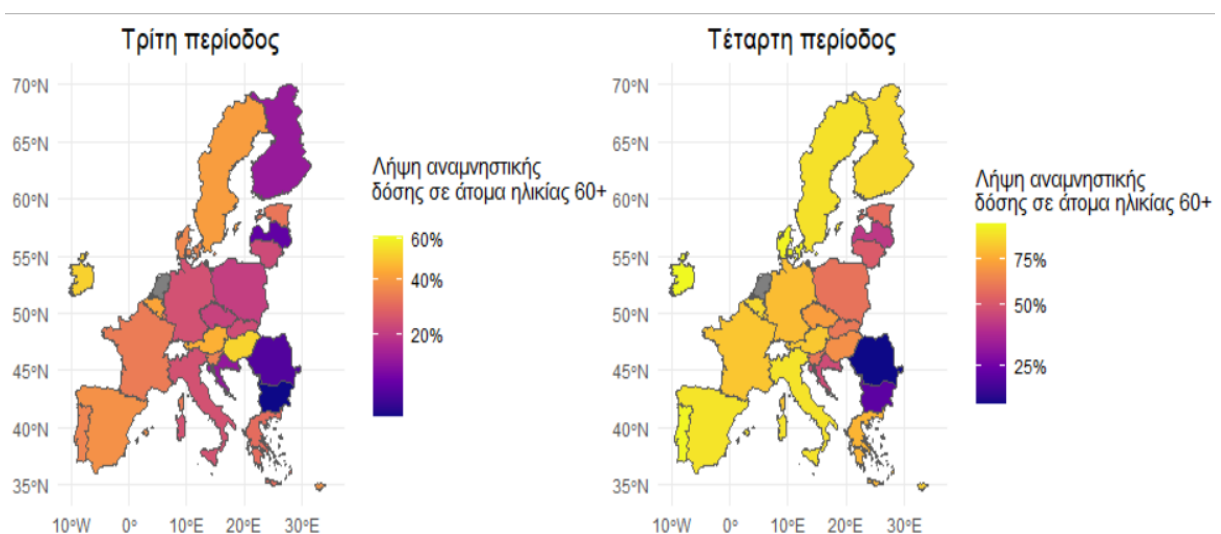
Τα υψηλότερα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση καταγράφηκαν κατά την τέταρτη υπό μελέτη χρονική περίοδο, όπου με το πέρας του Μαΐου 2022 είχε εμβολιαστεί το 80,38% των ενήλικων κατοίκων της Μάλτας, το 77,51% των ενήλικων κατοίκων της Δανίας, το 77,25% των ενήλικων κατοίκων της Ιταλίας, το 75,65% των ενήλικων κατοίκων της Πορτογαλίας και το 75,02% των ενήλικων κατοίκων του Βελγίου, με το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα να είναι 65,38%. Τα χαμηλότερα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση παρατηρήθηκαν στη Ρουμανία (11,11%), τη Βουλγαρία (13,16%) και την Κροατία (26,8%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακες 20-21).



Διάγραμμα 18: Ποσοστά ατόμων που έλαβαν αναμνηστική δόση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022

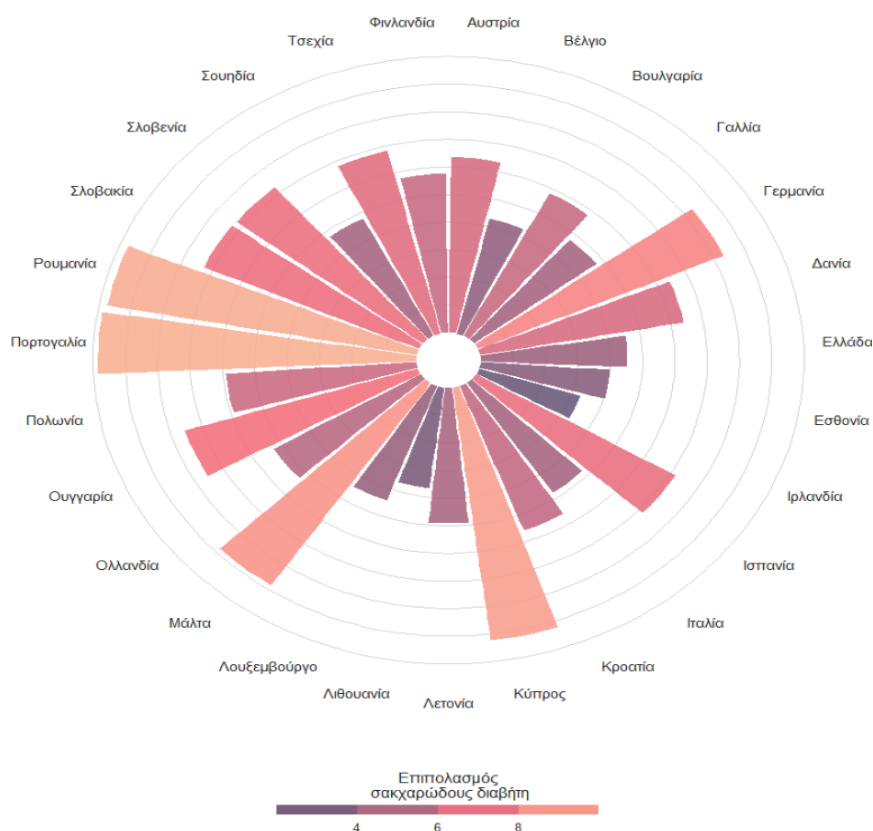
Επιπρόσθετα, μελετήθηκαν τα ποσοστά των ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβαν αναμνηστική δόση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Όπως φαίνεται από το Διάγραμμα 19, η χορήγηση αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+ ξεκίνησε κατά τη δεύτερη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, με την Εσθονία να προηγείται και πάλι των λοιπών χωρών (0,001%). Αναλυτικότερα, το εύρος τιμών του ποσοστού των ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβε αναμνηστική δόση κατά τη δεύτερη περίοδο ήταν 0% έως 0,001%, κατά την τρίτη κυμαίνονταν από 2,79% έως 61,07%, ενώ κατά την τέταρτη κυμαίνονταν από 13,38% έως 97,04%. Ειδικότερα, με το πέρας του Νοεμβρίου 2021, από το σύνολο των ατόμων ηλικίας 60+, είχε λάβει αναμνηστική δόση το 61,07% των κατοίκων της Μάλτας, το 52,74% των κατοίκων της Ουγγαρίας και το 51,97% των κατοίκων της Ιρλανδίας, με το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα να είναι 30,22%.

Τα υψηλότερα ποσοστά των ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβαν αναμνηστική δόση παρατηρήθηκαν κατά την τέταρτη υπό μελέτη περίοδο, όπου με το πέρας του Μαΐου 2022 είχε εμβολιαστεί το 97,04% των κατοίκων της Ιρλανδίας, το 95,99% των κατοίκων της Πορτογαλίας, το 95,98% των κατοίκων της Δανίας, το 90,95% των κατοίκων της Ισπανίας και το 90,48% των κατοίκων της Ιταλίας, με το αντίστοιχο ποσοστό για την Ελλάδα να είναι 77,87%. Τα χαμηλότερα ποσοστά των ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβαν αναμνηστική δόση παρατηρήθηκαν στη Ρουμανία (13,38%), τη Βουλγαρία (21,72%) και τη Λετονία (41,23%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακες 20-21). Ολοκληρώνοντας, να σημειωθεί ότι για την Ολλανδία δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη λήψη αναμνηστικής δόσης για την εν λόγω ηλικιακή ομάδα.



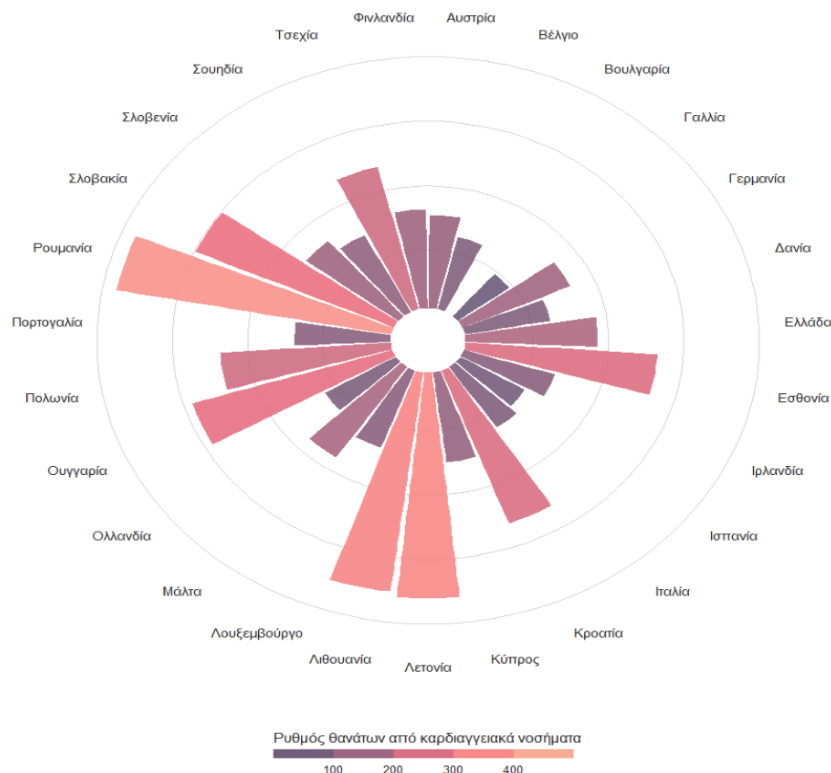
Διάγραμμα 19: Ποσοστά ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβαν αναμνηστική δόση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους, όπου ο εμβολιασμός ήταν διαθέσιμος: Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022

Στη συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψη ότι η θνητότητα από τη νόσο COVID-19 έχει συσχετιστεί με την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων, κρίθηκε σκόπιμο να διερευνηθεί ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και το ποσοστό καπνιστών στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ως εκ τούτου, στο Διάγραμμα 20 παρουσιάζεται ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη για κάθε χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ειδικότερα, προκύπτει ότι ο υψηλότερος επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη εντοπίζεται στην Πορτογαλία (9,85%), τη Ρουμανία (9,74%), την Κύπρο (9,24%), τη Μάλτα (8,83%) και τη Γερμανία (8,31%). Ωστόσο, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη στην Ελλάδα φαίνεται να κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα σε σχέση με τις λοιπές ευρωπαϊκές χώρες (4,55%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 22).



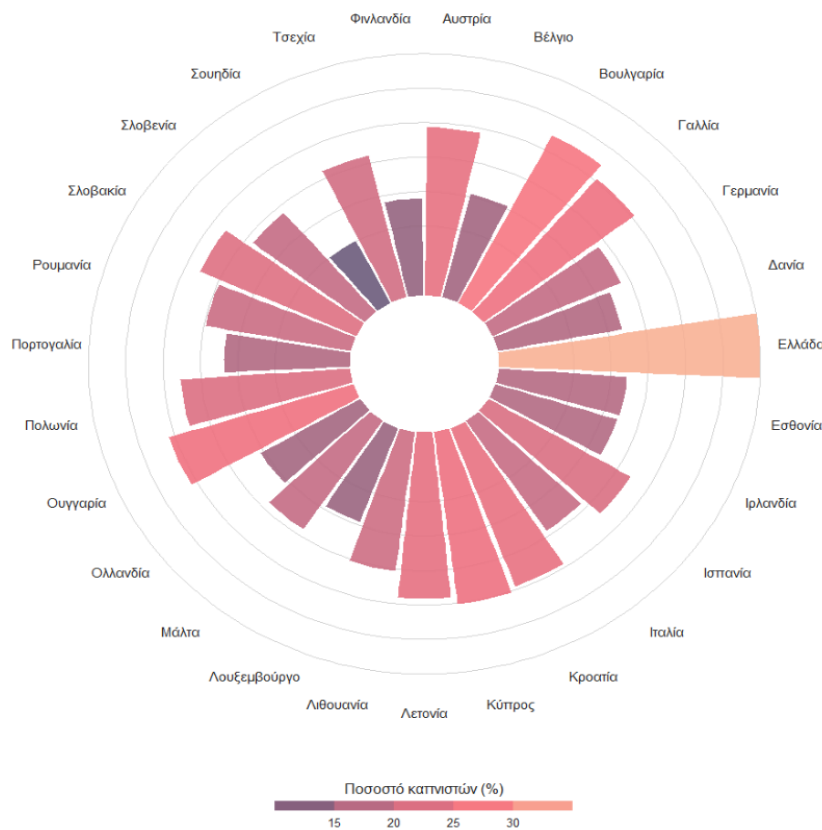
Διάγραμμα 20: Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Επιπρόσθετα, εξετάστηκε η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Σύμφωνα με το Διάγραμμα 21, εξάγεται το συμπέρασμα ότι η υψηλότερη θνησιμότητα εντοπίζεται στη Ρουμανία (370,95/100.000 άτομα), τη Λετονία (350,06/100.000 άτομα) και τη Λιθουανία (342,99/100.000 άτομα). Εν τούτοις, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα, φαίνεται να κυμαίνεται σε μέτρια επίπεδα, εν συγκρίσει με τις λοιπές ευρωπαϊκές χώρες (175,69/100.000 άτομα) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 22).



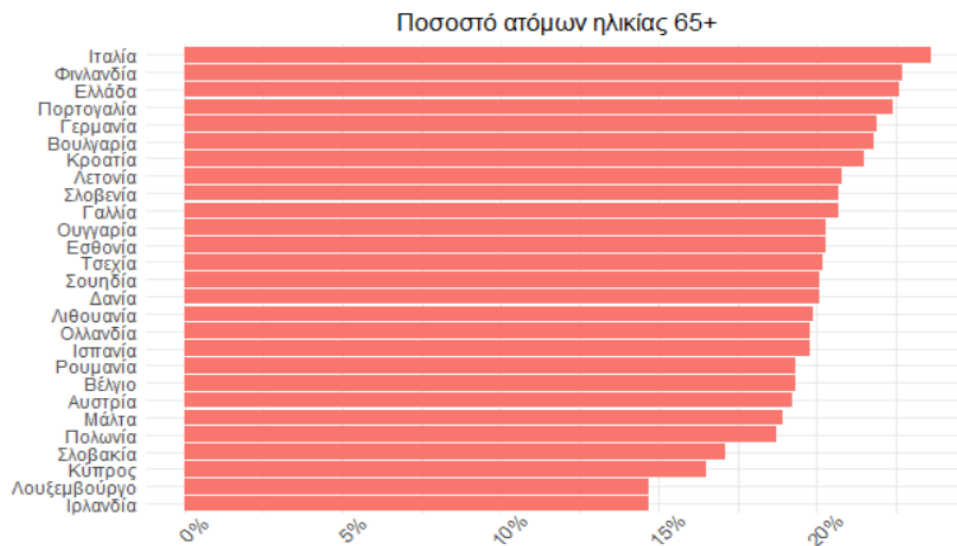
Διάγραμμα 21: Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανά 100.000 άτομα

Εν συνεχεία, διερευνήθηκε το ποσοστό των καπνιστών ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Παρατηρώντας το Διάγραμμα 22, καθίσταται σαφές ότι η Ελλάδα παρουσιάζει το υψηλότερο ποσοστό καπνιστών (35%), ακολουθούμενη από τη Βουλγαρία (27,3%), την Ουγγαρία (25,8%), τη Γαλλία (25,4%) και την Κροατία (25,2%). Το ποσοστό των καπνιστών για τις λοιπές εξεταζόμενες χώρες κυμαίνονταν από 10% έως 24,5% (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 22).

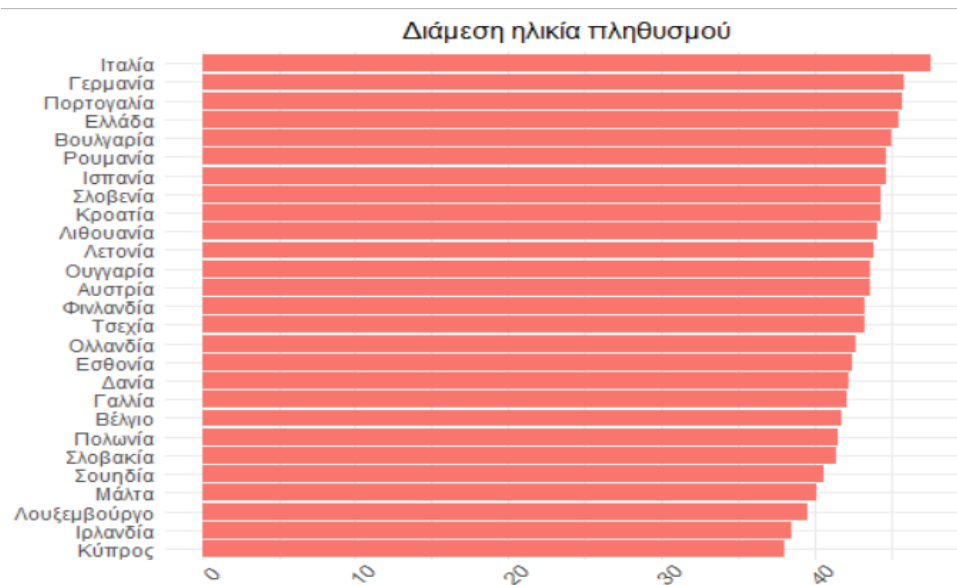


Διάγραμμα 22: Ποσοστό καπνιστών ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Επιπρόσθετα, στα Διαγράμματα 23 και 24 απεικονίζονται η διάμεση ηλικία του πληθυσμού και το ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων (65+) για κάθε χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Αρχικά, αναφορικά με τη διάμεση ηλικία των πληθυσμών, να σημειωθεί ότι δεν εντοπίζονται σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, με τη διάμεση ηλικία να κυμαίνεται από 40,1 έως 47,6 έτη. Να αναφερθεί ότι η Ιταλία φαίνεται να σημειώνει την υψηλότερη διάμεση ηλικία πληθυσμού (47,6 έτη) και η Μάλτα να σημειώνει τη χαμηλότερη. Ακόμα, το χαμηλότερο ποσοστό ηλικιωμένων ατόμων εντοπίζεται στην Ιρλανδία (14,7%), ενώ το υψηλότερο καταγράφεται στην Ιταλία (23,6%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 22).



Διάγραμμα 23: Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης



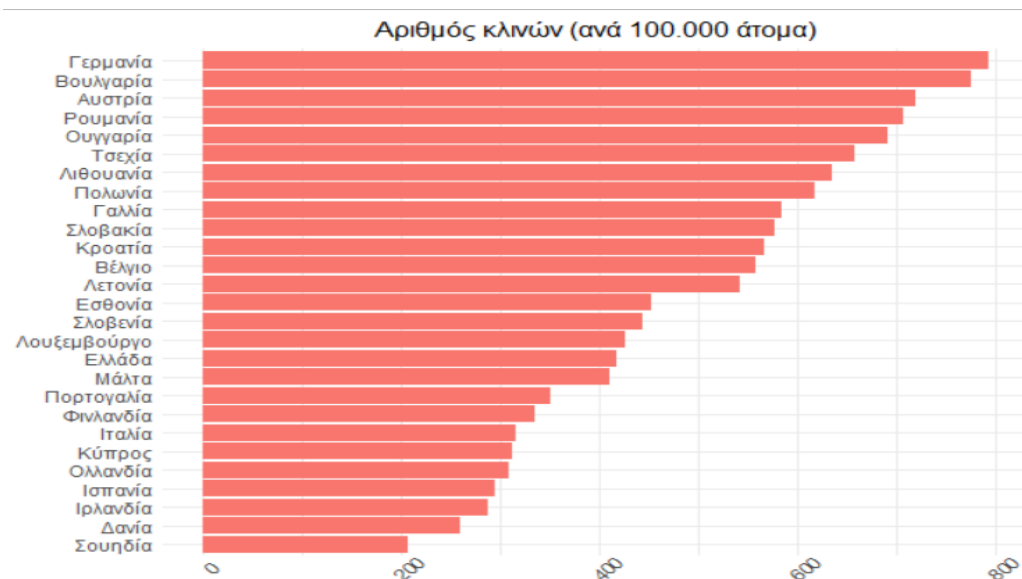
Διάγραμμα 24: Διάμεση ηλικία πληθυσμού ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Στη συνέχεια, μελετήθηκε το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων ατόμων ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Μολονότι δεν υπάρχουν δεδομένα για το σύνολο των 27 χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, εντοπίζονται χρήσιμα για την παρούσα έρευνα στοιχεία. Ειδικότερα, από το Διάγραμμα 25 προκύπτει ότι το υψηλότερο ποσοστό ηλικιωμένων ατόμων (ηλικίας 65+) που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας, εντοπίζεται στη Λιθουανία (12,6%), ακολουθούμενη από το Βέλγιο (8,8%), τη Σλοβενία (7,2%) και την Ολλανδία (5,4%) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 22).



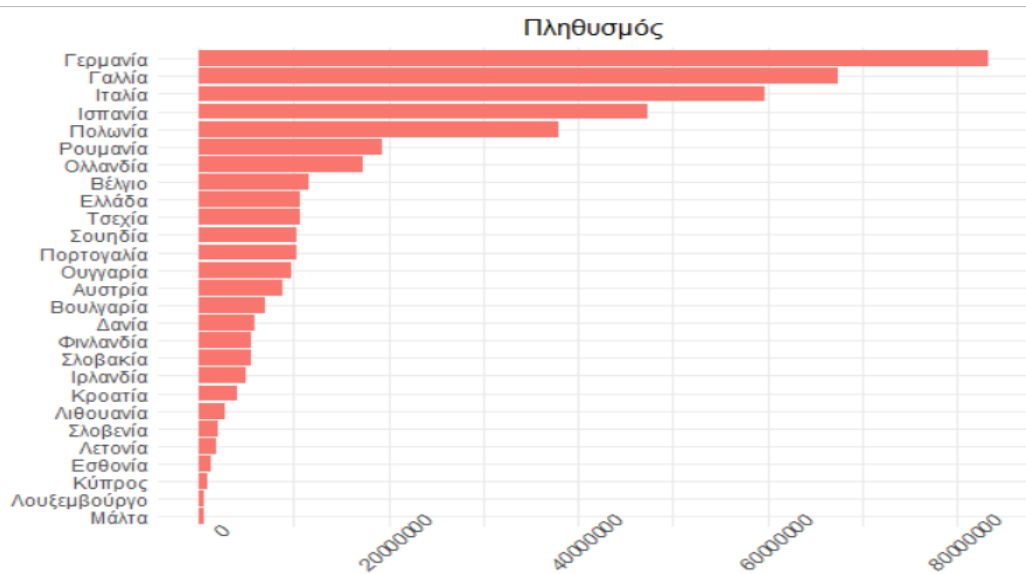
Διάγραμμα 25: Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Ακολούθως, διερευνήθηκε ο αριθμός κλινών (/100.000 πληθυσμού) ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Διάγραμμα 26). Ειδικότερα, οι υψηλότεροι αριθμοί κλινών καταγράφονται στη Γερμανία (791.48/100.000), τη Βουλγαρία (774.07/100.000), την Αυστρία (718.9/100.000) και τη Ρουμανία (705.75/100.000). Αντιθέτως, ο χαμηλότερος αριθμός κλινών σημειώνεται στη Σουηδία (207.1 ανά 100.000 άτομα). Συμπερασματικά, από το εν λόγω διάγραμμα εντοπίζεται ετερογένεια των διαθέσιμων κλινών μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (βλ. Παράρτημα).



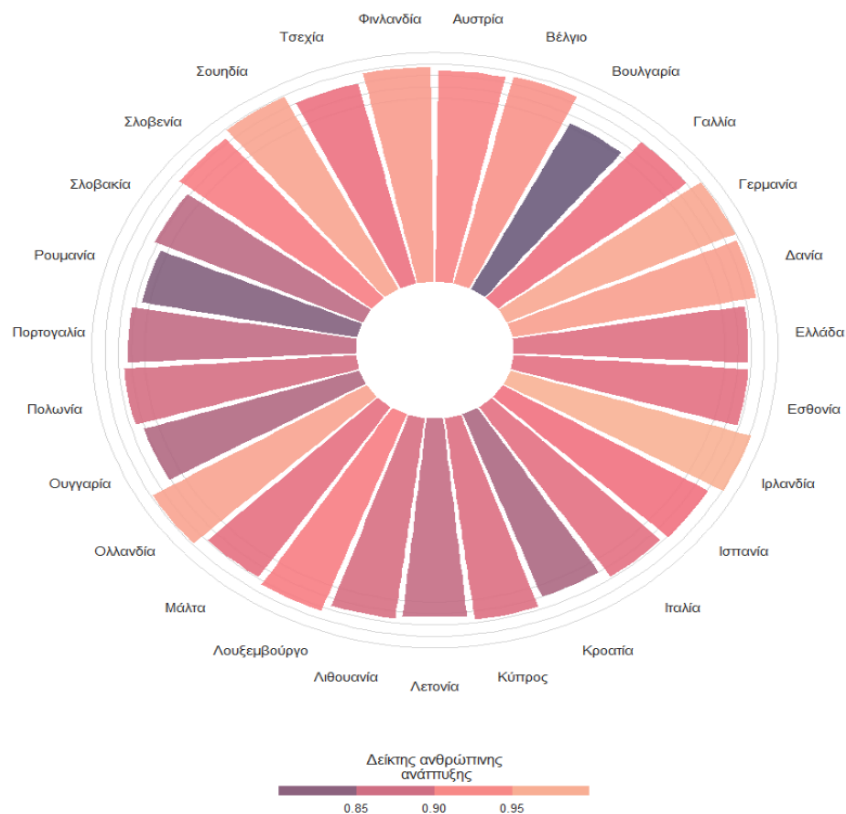
Διάγραμμα 26: Αριθμός κλινών (ανά 100.000 άτομα) ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Ακόμα, στο Διάγραμμα 27 παρουσιάζεται ο πληθυσμός των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, βάσει δεδομένων του έτους 2020. Τον μεγαλύτερο πληθυσμό διαθέτει η Γερμανία (83.166.711), ακολουθούμενη από τη Γαλλία (67.320.216), την Ιταλία (59.641.488) και την Ισπανία (47.332.614). Αντιθέτως, ο χαμηλότερος πληθυσμός εντοπίζεται στη Μάλτα (514.564), το Λουξεμβούργο (626.108) και την Κύπρο (888.005) (βλ. Παράρτημα).



Διάγραμμα 27: Πληθυσμός ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (δεδομένα του 2020)

Επίσης, για την παρούσα ανάλυση λήφθηκε υπόψη ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Από το Διάγραμμα 28 διαφαίνεται ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιμέρους χωρών ως προς τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης. Ωστόσο, παρατηρείται ότι η Ιρλανδία (0,96), η Σουηδία (0,95), η Γερμανία (0,95), η Ολλανδία (0,94) και η Δανία (0,94) φαίνεται να παρουσιάζουν τις υψηλότερες τιμές στον εν λόγω δείκτη (βλ. Παράρτημα).



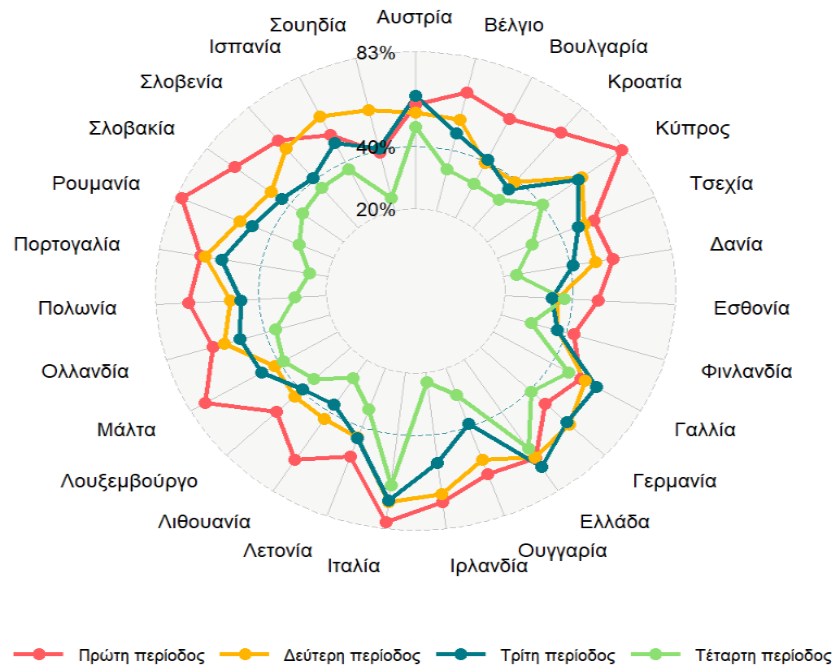
Διάγραμμα 28: Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Στη συνέχεια, στο Διάγραμμα 29 απεικονίζονται οι τιμές του δείκτη αυστηρότητας των μέτρων που λήφθηκαν σε κάθε χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τον έλεγχο της διασποράς της νόσου, ανά εξεταζόμενη χρονική περίοδο. Αρχικά, παρατηρείται ότι κατά την πρώτη και τη δεύτερη περίοδο, τα μέτρα που λαμβάνονταν στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ήταν περισσότερο αυστηρά σε σχέση με τα αντίστοιχα μέτρα κατά την τρίτη και την τέταρτη περίοδο. Ειδικότερα, το εύρος τιμών του εν λόγω δείκτη ήταν 44% έως 81,84% στην πρώτη περίοδο, 39,49% έως 72,2% στη δεύτερη περίοδο, 37,42% έως 71,72% στην τρίτη περίοδο και 23,89% έως 65,59% στην τέταρτη περίοδο.

Αναφορικά με το διάστημα από τον Φεβρουάριο 2020 έως τον Ιούνιο 2020, διαφαίνεται ότι τα πιο αυστηρά μέτρα λήφθηκαν στην Κύπρο (81,84%), τη Ρουμανία (81,19%), την Ιταλία (80,52%) και τη Μάλτα (76,72%). Κατά το διάστημα από τον Ιούλιο 2020 έως τον Φεβρουάριο 2021, τα πιο αυστηρά μέτρα λήφθηκαν στην Ιταλία (72,7%), την Ιρλανδία (68,98%), την Ελλάδα (66,95%), την Πορτογαλία (65,77%) και την Ισπανία (65,53%). Κατά το διάστημα που αφορούσε από τον Μάρτιο 2021 έως τον Νοέμβριο 2021, τα πιο αυστηρά μέτρα λήφθηκαν στην Ιταλία (71,72%), την Ελλάδα (71,53%), την Αυστρία (65,22%), τη

Γαλλία (64%) και τη Γερμανία (63,94%), ενώ κατά το διάστημα από τον Δεκέμβριο 2021 έως τον Μάιο 2022, τα πιο αυστηρά μέτρα λήφθηκαν στην Ιταλία (65,59%) και την Ελλάδα (62,86%). Λαμβάνοντας υπόψη όσα προαναφέρθηκαν, καθίσταται σαφές ότι η Ιταλία και η Ελλάδα έλαβαν πιο αυστηρά μέτρα κατά τη διάρκεια και των τεσσάρων κυμάτων της πανδημίας της νόσου COVID-19 (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 18).

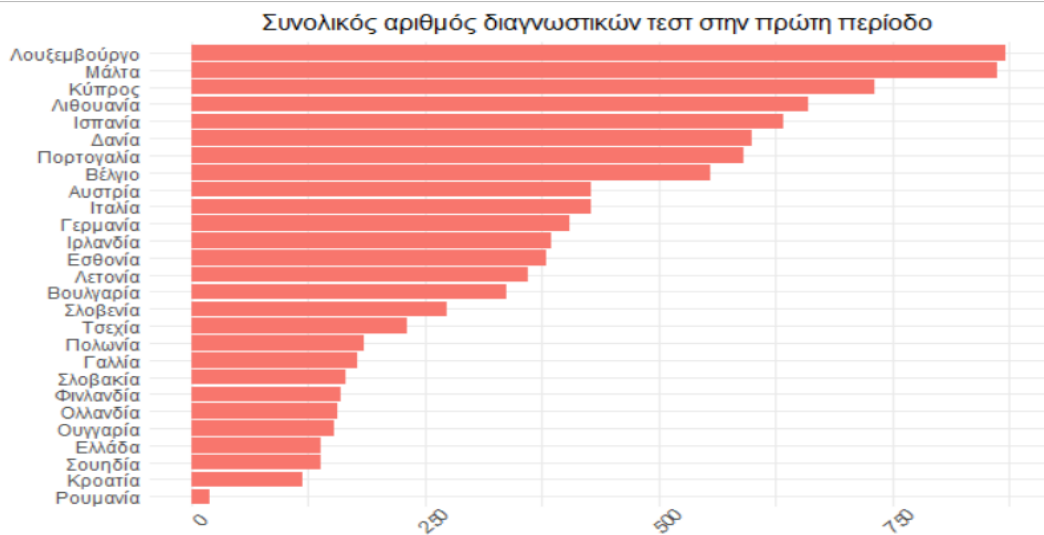
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων



Διάγραμμα 29: Δείκτης αυστηρότητας μέτρων ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις ακόλουθες χρονικές περιόδους: Φεβρουάριος 2020 έως Ιούνιος 2020, Ιούλιος 2020 έως Φεβρουάριος 2021, Μάρτιος 2021 έως Νοέμβριος 2021, Δεκέμβριος 2021 έως Μάιος 2022

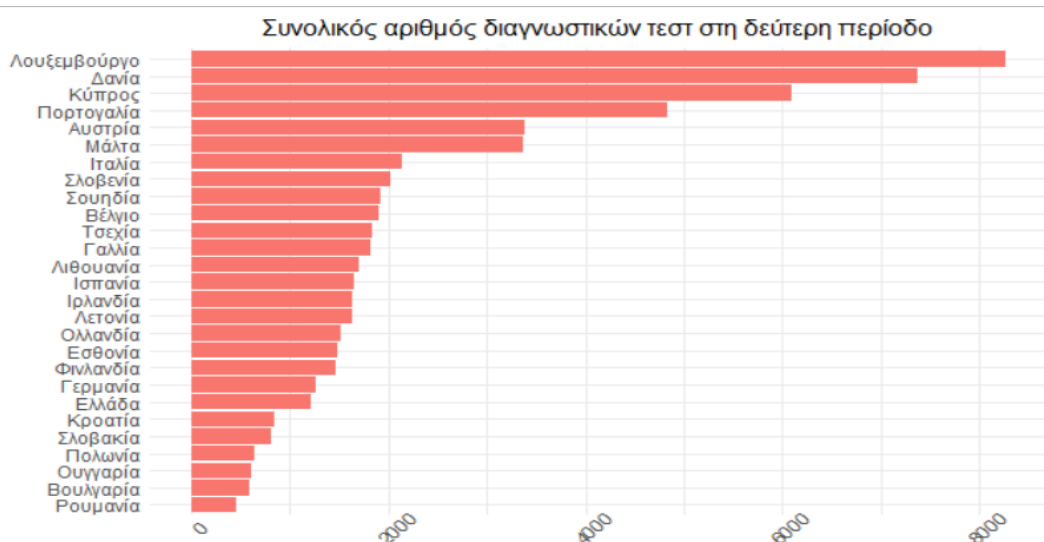
Ολοκληρώνοντας, για τη συγκριτική ανάλυση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19 στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μελετήθηκε το πλήθος των διαγνωστικών τεστ που διεξάγονταν ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και εξεταζόμενη χρονική περίοδο της πανδημίας, ανά 100.000 άτομα πληθυσμού. Ωστόσο, να αναφερθεί ότι και πάλι δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για όλες τις χώρες κατά την πρώτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο.

Αρχικά, αναφορικά με το χρονικό διάστημα από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, από το Διάγραμμα 30 διαπιστώνεται ότι το Λουξεμβούργο (870,54), η Μάλτα (862,15) και η Κύπρος (730,98) αποτελούν τις χώρες στις οποίες υπήρχε αυξημένος διαγνωστικός έλεγχος, ενώ στη Ρουμανία (20,11) καταγράφηκαν τα λιγότερα διαγνωστικά τεστ (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 18).



Διάγραμμα 30: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Όσον αφορά τη χρονική περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, από το Διάγραμμα 31 προκύπτει ότι το Λουξεμβούργο (8.260,09), η Δανία (7.367,53), η Κύπρος (6.100,63) και η Πορτογαλία (4.827,12) συμπεριλαμβάνονται στις χώρες που διεξήγαγαν τα περισσότερα διαγνωστικά τεστ, ενώ στη Ρουμανία (452,61) καταγράφηκαν τα λιγότερα διαγνωστικά τεστ (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 18).



Διάγραμμα 31: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Προχωρώντας τώρα στην τρίτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο που αφορούσε το διάστημα από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, από το Διάγραμμα 32 παρατηρείται ότι στην Αυστρία

(40.615,33), την Κύπρο (37.918,71), τη Δανία (32.536,05) και την Ελλάδα (19.470,94) καταγράφηκαν τα περισσότερα διαγνωστικά τεστ. Αντιθέτως, ο διαγνωστικός έλεγχος φαίνεται να ήταν περιορισμένος στην Πολωνία (980) και την Ουγγαρία (1.039,61) (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 18).



Διάγραμμα 32: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Τέλος, κατά την τέταρτη χρονική περίοδο που αφορούσε το διάστημα από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, από το Διάγραμμα 33 διαπιστώνεται ότι η Αυστρία (52.136,48), η Κύπρος (34.958,92) και η Ελλάδα (34.028,78), αποτελούν τις χώρες, στις οποίες υπήρχε αυξημένος διαγνωστικός έλεγχος, ενώ στην Ουγγαρία (1.210,41) και την Πολωνία (1.219,92) καταγράφηκαν τα λιγότερα διαγνωστικά τεστ (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 18).



Διάγραμμα 33: Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού) από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022 ανά χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης

6.2 Διερεύνηση παραγόντων που συμβάλλουν στην ετερογένεια του CFR στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης

6.2.1 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020

Αρχικά, πρόκειται να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που εξήχθησαν και αφορούσαν το διάστημα από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, με εξαρτημένη μεταβλητή τον συνολικό αριθμό θανάτων που καταγράφονταν κατά την εν λόγω χρονική περίοδο, offset τον αριθμό των κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις αναγραφόμενες στον Πίνακα 2 μεταβλητές. Να σημειωθεί ότι κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, δεν είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός κατά της νόσου και δεν είχαν εμφανιστεί οι παραλλαγές Δέλτα και Όμικρον.

Εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο του Collet για τον εντοπισμό του βέλτιστου μοντέλου, αρχικά πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντικός έλεγχος σε επίπεδο $p \leq 0,20$, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Ειδικότερα, παρατηρείται ότι το ποσοστό των καπνιστών, ο αριθμός κλινών, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική σχέση με το CFR σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 20%.

Πίνακας 10: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	0,009	(-0,005, 0,024)	0,229
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	-0,024	(-0,094, 0,045)	0,499
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+	0,027	(-0,628, 0,117)	0,560
Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test ανά 100.000.00 άτομα)	0,001	(-0,001, 0,001)	0,372
Ποσοστό καπνιστών	0,034	(-0,010, 0,079)	0,145
Αριθμός κλινών ανά 100.000 άτομα	-0,001	(-0,002, 0,000)	0,084
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	-0,009	(-0,014, -0,004)	0,014
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	-0,193	(-0,272, -0,115)	<0,001
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης	-4,12	(-9,991, 1,753)	0,281
Πληθυσμός (ανά 1.000.000 άτομα)	0,001	(-0,005, 0,008)	0,686
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας	0,063	(-0,038, 0,164)	0,237

Προχωρώντας στο 2^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “backward selection” σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, το οποίο περιελάμβανε τις μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές μεταβλητές στο 1^ο βήμα, με πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal} \leq 0,10$. Να αναφερθεί ότι λόγω του γεγονότος ότι ο αριθμός κλινών και η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 23), δεν εισήχθησαν ταυτοχρόνως στο μοντέλο και διερευνήθηκαν ξεχωριστά σε δύο πολυπαραγοντικά μοντέλα με τις λοιπές μεταβλητές που βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές στο 1^ο βήμα. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η επίδραση του αριθμού κλινών ήταν μεγαλύτερη από αυτή της θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και η εισαγωγή της στο μοντέλο, έκανε καλύτερο fit στα δεδομένα. Για τον λόγο αυτό, αξιοποιήθηκε το πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιλάμβανε τον αριθμό κλινών. Να σημειωθεί ότι κατά το βήμα αυτό, δεν αφαιρέθηκαν άλλες μεταβλητές από το μοντέλο.

Εν συνεχεία, κατά το 3^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “forward selection” στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που προέκυψε από το 2^ο βήμα, με πιθανότητα προσθήκης των μη στατιστικά σημαντικών μεταβλητών από το 1^ο βήμα να είναι $p\text{-entrance}=0,10$. Διερευνώντας τη σημαντικότητα των μεταβλητών από το 1^ο βήμα, προστέθηκαν οι μεταβλητές «Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας» ($p = 0,024$) και «Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+» ($p = 0,022$).

Τέλος, στο 4^ο βήμα του αλγορίθμου, πραγματοποιήθηκε η διαδικασία “stepwise selection” και διερευνήθηκαν τυχόν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών του μοντέλου, με πιθανότητα προσθήκης των μεταβλητών $p\text{-entrance}\leq 0,05$ και πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal}\leq 0,10$. Κατά το βήμα αυτό, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών και δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στη σύσταση του μοντέλου που είχε προκύψει από το 3^ο βήμα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τη χρονική περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι για κάθε μια μονάδα αύξησης του ποσοστού των ατόμων ηλικίας 65+, το CFR αυξάνεται κατά 15,2% (95% ΔΕ 3,2%, 28,5%, $p=0,022$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Επίσης, για κάθε μια μονάδα αύξησης του ποσοστού των ατόμων ηλικίας 65+ σε μονάδες φροντίδας, το CFR αυξάνεται κατά 13,3% (95% ΔΕ 2,0%, 25,7%, $p=0,032$), ενώ για κάθε μια μονάδα αύξησης του ποσοστού των καπνιστών, το CFR αυξάνεται κατά 7,9% (95% ΔΕ 4,1%, 12,0%, $p=0,001$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Επίσης, για κάθε μια μονάδα αύξησης του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη, το CFR μειώνεται κατά 14,5% (95% ΔΕ -23,3%, -4,6%, $p=0,012$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Τέλος, για κάθε μια μονάδα αύξησης των διαθέσιμων κλινών (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού), το CFR μειώνεται κατά 0,2% (95% ΔΕ -0,3%, -0,1%, $p=0,001$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές.

Πίνακας 11: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές το ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+, το ποσοστό καπνιστών, τον αριθμό κλινών, τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη και το ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Σταθερός όρος	-5,279	(-7,551, -3,007)	<0,001
Ποσοστό ηλικιωμένων (ηλικίας 65+)	0,141	(0,031, 0,251)	0,022
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ σε μονάδες φροντίδας	0,124	(0,020, 0,229)	0,032
Ποσοστό καπνιστών	0,077	(0,040, 0,113)	0,001
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	-0,156	(-0,266, -0,047)	0,012
Αριθμός κλινών	-0,002	(-0,003, -0,001)	0,001

6.2.2 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021

Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προέκυψαν και αφορούσαν το διάστημα από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον συνολικό αριθμό θανάτων που καταγράφονταν κατά την εν λόγω χρονική περίοδο, offset τον αριθμό των κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις αναγραφόμενες στον Πίνακα 2 μεταβλητές. Να σημειωθεί ότι κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, είχε ξεκινήσει ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 σε μικρό ποσοστό και είχε εμφανιστεί η παραλλαγή Δέλτα. Επίσης, λόγω του γεγονότος ότι η μεταβλητή «Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test ανά 100.000.00 άτομα)» παρουσίαζε ασύμμετρη κατανομή, κατηγοριοποιήθηκε στις ομάδες «Μη εκτενής διαγνωστικός έλεγχος» και «Εκτενής διαγνωστικός έλεγχος», με βάση τη διάμεση τιμή της.

Αρχικά, εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο του Collet για τον εντοπισμό του βέλτιστου μοντέλου, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντικός έλεγχος σε επίπεδο $p \leq 0,20$, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι η διάμεση ηλικία του πληθυσμού, το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+, τα διαγνωστικά τεστ, ο αριθμός κλινών, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων, ο πληθυσμός και ο επιπολασμός του

σακχαρώδους διαβήτη, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική σχέση με το CFR σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 20%.

Πίνακας 12: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων	4,059	(-20,484, 28,602)	0,749
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 60+	0,776	(-6,406, 7,957)	0,834
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	0,008	(-0,012, 0,028)	0,465
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	0,076	(0,024, 0,129)	0,008
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+	0,082	(0,012, 0,152)	0,031
Διαγνωστικά τεστ			
Μη εκτενής έλεγχος (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Εκτενής έλεγχος	-0,292	(-0,513, -0,071)	0,016
Ποσοστό καπνιστών	0,015	(-0,018, 0,047)	0,384
Αριθμός κλινών ανά 100.000 άτομα	0,001	(0,000, 0,001)	0,004
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	0,001	(0,000, 0,003)	0,034
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	0,060	(-0,013, 0,132)	0,123
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης	-2,266	(-6,317, 1,786)	0,283
Παραλλαγές			
Καμία (κατηγορία αναφοράς)	-	--	
Δέλτα	-0,247	(-0,705, 0,211)	0,301
Πληθυσμός (ανά 1.000.000 άτομα)	0,003	(-0,001, 0,008)	0,155
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας	-0,025	(-0,107, 0,056)	0,547

Προχωρώντας στο 2^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “backward selection” σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, το οποίο περιελάμβανε τις μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές μεταβλητές στο 1^ο βήμα, με πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal} \leq 0,10$. Να

αναφερθεί ότι λόγω του γεγονότος ότι η διάμεση ηλικία του πληθυσμού και το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+ παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 24), δεν εισήχθησαν ταυτοχρόνως στο μοντέλο και διερευνήθηκαν ξεχωριστά σε δύο πολυπαραγοντικά μοντέλα με τις λοιπές μεταβλητές που βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές στο 1^ο βήμα. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι η επίδραση της διάμεσης ηλικίας ήταν μεγαλύτερη από αυτή του ποσοστού των ηλικιωμένων ατόμων, καθώς επίσης, η τελευταία έχανε την επίδρασή της στα επόμενα στάδια. Για τον λόγο αυτό, αξιοποιήθηκε το πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιλάμβανε τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού. Ολοκληρώνοντας, κατά το βήμα αυτό, αφαιρέθηκαν οι μεταβλητές «Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων» ($p = 0,822$) και η μεταβλητή «Πληθυσμός» ($p = 0,524$).

Εν συνεχεία, κατά το 3^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “forward selection” στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που προέκυψε από το 2^ο βήμα, με πιθανότητα προσθήκης των μη στατιστικά σημαντικών μεταβλητών από το 1^ο βήμα να είναι $p\text{-entrance}=0,10$. Διερευνώντας τη σημαντικότητα των μεταβλητών από το 1^ο βήμα, δεν προστέθηκε καμία μεταβλητή εξ αυτών που δεν ήταν στατιστικά σημαντικές στο 1^ο βήμα.

Τέλος, στο 4^ο βήμα του αλγορίθμου, πραγματοποιήθηκε η διαδικασία “stepwise selection” και διερευνήθηκαν τυχόν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών του μοντέλου, με πιθανότητα προσθήκης των μεταβλητών $p\text{-entrance}\leq 0,05$ και πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal}\leq 0,10$. Κατά το βήμα αυτό, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών και δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στη σύσταση του μοντέλου που είχε προκύψει από το 3^ο βήμα. Συνεπώς, τα στατιστικά αποτελέσματα που προέκυψαν για τη χρονική περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της διάμεσης ηλικίας του πληθυσμού, το CFR αυξάνεται κατά 9,8% (95% ΔΕ 3,9%, 13%, $p<0,001$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Ακόμα, για κάθε μια μονάδα αύξησης των διαθέσιμων κλινών (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού), το CFR αυξάνεται κατά (95% ΔΕ 0,1%, 0,2%, $p=0,024$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι το CFR ήταν μικρότερο κατά 29,8% (95% ΔΕ -31,6%, 0,8%, $p=0,002$) στις χώρες που πραγματοποιούσαν εκτενή διαγνωστικό έλεγχο, εν συγκρίσει με τις χώρες που δεν πραγματοποιούσαν εκτενή διαγνωστικό έλεγχο, λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι για κάθε μια μονάδα αύξησης του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη, το CFR μειώνεται κατά 4,6% (95% ΔΕ -7,4%, 3,1%, $p=0,066$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές.

Πίνακας 13: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού, τον αριθμό κλινών, τον επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη και τα διαγνωστικά τεστ

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Σταθερός όρος	-7,841	(-9,336, -6,345)	<0,001
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	0,094	(0,061, 0,127)	<0,001
Αριθμός κλινών	0,001	(0,000, 0,001)	0,024
Διαγνωστικά τεστ	0,077	(-9,336, -6,345)	<0,001
Μη εκτενής έλεγχος (κατηγορία αναφοράς)			
Εκτενής έλεγχος	-0,354	(-0,549, -0,159)	0,002
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	-0,047	(-0,095, 0,001)	0,066

6.2.3 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021

Ακολούθως, παρατίθενται τα αποτελέσματα που προέκυψαν και αφορούσαν το διάστημα από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον συνολικό αριθμό θανάτων που καταγράφονταν κατά την εν λόγω χρονική περίοδο, offset τον αριθμό των κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις αναγραφόμενες στον Πίνακα 2 μεταβλητές. Να σημειωθεί ότι κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 κυμαινόταν σε υψηλά επίπεδα και η λήψη αναμνηστικής δόσης σε χαμηλά επίπεδα, καθώς επίσης, είχε εμφανιστεί η παραλλαγή Όμικρον σε ορισμένες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ομοίως με την προηγούμενη εξεταζόμενη χρονική περίοδο, λόγω του γεγονότος ότι η μεταβλητή «Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test ανά 100.000.00 άτομα)» παρουσίαζε ασύμμετρη κατανομή, κατηγοριοποιήθηκε στις ομάδες «Μη εκτενής διαγνωστικός έλεγχος» και «Εκτενής διαγνωστικός έλεγχος», με βάση τη διάμεση τιμή της. Επιπρόσθετα, η μεταβλητή «Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό» κατηγοριοποιήθηκε σε δύο ομάδες («Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό σε ποσοστό <75%», «Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό σε ποσοστό 75+%»), βάσει της διάμεσης τιμής της εν λόγω μεταβλητής. Τέλος, η μεταβλητή «Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 60+» κατηγοριοποιήθηκε σε δύο ομάδες («Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 60+ σε ποσοστό <86%», «Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 60+ σε ποσοστό 86+%»), βάσει της διάμεσης τιμής της εν λόγω μεταβλητής.

Αρχικά, εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο του Collet για τον εντοπισμό του βέλτιστου μοντέλου, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντικός έλεγχος σε επίπεδο $p \leq 0,20$, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Ειδικότερα, παρατηρείται ότι το ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό, το ποσοστό εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+, το ποσοστό ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβε αναμνηστική δόση, το ποσοστό των καπνιστών, ο αριθμός των κλινών, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη, ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης, οι παραλλαγές και το ποσοστό των ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική σχέση με το CFR σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 20%.

Πίνακας 14: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό			
Σε ποσοστό <75% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό 75+%	-0,962	(-1,334, -0,589)	<0,001
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 60+			
Σε ποσοστό <86% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό 86+%	-0,638	(-7,393, 2,441)	0,014
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση	-2,476	(-7,393, 2,441)	0,333
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση ηλικίας 60+	-3,596	(-5,706, -2,807)	0,003
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	-0,014	(-0,045, 0,018)	0,402
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	0,081	(-0,052, 0,214)	0,244
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+	0,029	(-0,143, 0,201)	0,744
Διαγνωστικά τεστ			
Μη εκτενής έλεγχος (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Εκτενής έλεγχος	-0,179	(-0,738, 0,380)	0,536
Ποσοστό καπνιστών	0,049	(-0,008, 0,106)	0,103

Αριθμός κλινών ανά 100.000 άτομα	0,001	(0,000, 0,003)	0,061
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	0,005	(0,004, 0,007)	<0,001
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	0,110	(-0,044, 0,264)	0,174
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης	-15,336	(-19,106, -11,566)	<0,001
Παραλλαγές			
Δέλτα (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Όμικρον	-0,878	(-1,340, -0,416)	0,001
Πληθυσμός (ανά 1.000.000 άτομα)	-0,004	(-0,013, 0,005)	0,425
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας	-0,224	(-0,404, -0,043)	0,024

Προχωρώντας στο 2^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “backward selection” σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, το οποίο περιελάμβανε τις μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές μεταβλητές στο 1^ο βήμα, με πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal} \leq 0,10$. Να αναφερθεί ότι λόγω του γεγονότος ότι ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης και η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 25), δεν εισήχθησαν ταυτόχρονα στο μοντέλο και διερευνήθηκαν ξεχωριστά σε δύο πολυπαραγοντικά μοντέλα με τις λοιπές μεταβλητές που βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές στο 1^ο βήμα. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σχετιζόταν ισχυρότερα με το CFR και το πολυπαραγοντικό μοντέλο που προέκυψε έκανε καλύτερο fit στα δεδομένα σε σχέση με το αντίστοιχο μοντέλο που περιλάμβανε τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης. Οπότε, για τα επόμενα βήματα, αξιοποιήθηκε το πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιλάμβανε τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Αντιστοίχως, το ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό βρέθηκε να παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με το ποσοστό εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+ (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 25), με τη μεγαλύτερη επίδραση στο CFR να διαδραματίζει το ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό. Οπότε, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο παρέμεινε το ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό.

Ολοκληρώνοντας, κατά το βήμα αυτό, αφαιρέθηκαν οι μεταβλητές «Ποσοστό ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβε αναμνηστική δόση» ($p = 0,657$), «Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ σε μονάδες φροντίδας» ($p = 0,171$), «Αριθμός κλινών» ($p = 0,696$), «Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη» ($p = 0,360$), «Παραλλαγές» ($p = 0,428$) και «Ποσοστό καπνιστών» ($p = 0,176$).

Κατά το βήμα αυτό, μολονότι βάσει του αλγορίθμου έπρεπε να αφαιρεθεί η μεταβλητή «Ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό», από κατάλληλα διαγράμματα, παρατηρήθηκε ότι η παραμονή του στο τελικό μοντέλο έκανε καλύτερο fit στα δεδομένα και βελτίωνε το AIC του.

Εν συνεχεία, κατά το 3^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “forward selection” στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που προέκυψε από το 2^ο βήμα, με πιθανότητα προσθήκης των μη στατιστικά σημαντικών μεταβλητών από το 1^ο βήμα να είναι $p\text{-entrance}=0,10$. Διερευνώντας τη σημαντικότητα των μεταβλητών από το 1^ο βήμα, η μοναδική μεταβλητή που προστέθηκε ήταν η διάμεση ηλικία του πληθυσμού ($p = 0,001$).

Τέλος, στο 4^ο βήμα του αλγορίθμου, πραγματοποιήθηκε η διαδικασία “stepwise selection” και διερευνήθηκαν τυχόν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών του μοντέλου, με πιθανότητα προσθήκης των μεταβλητών $p\text{-entrance}\leq 0,05$ και πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal}\leq 0,10$. Κατά το βήμα αυτό, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών και δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στη σύσταση του μοντέλου που είχε προκύψει από το 3^ο βήμα. Συνεπώς, τα στατιστικά αποτελέσματα που προέκυψαν για τη χρονική περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Αναλυτικότερα, διαπιστώνεται ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της διάμεσης ηλικίας του πληθυσμού, το CFR αυξάνεται κατά 12,4% (95% ΔΕ 3,6%, 21,9%, $p=0,010$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Επιπρόσθετα, το CFR ήταν μικρότερο κατά 45,1% (95% ΔΕ - 67,2%, -8,1%, $p=0,032$) στις χώρες που έχει εμβολιαστεί το 75+% του πληθυσμού, σε σχέση με τις χώρες που έχει εμβολιαστεί <75% του πληθυσμού. Τέλος, για κάθε μια μονάδα αύξησης του ετήσιου αριθμού θανάτων λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά 100.000 άτομα πληθυσμού, το CFR αυξάνεται κατά 0,3% (95% ΔΕ 0,1%, 0,5%, $p=0,032$), λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές.

Πίνακας 15: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τη διάμεση ηλικία του πληθυσμού, τον εμβολιασμό στον γενικό πληθυσμό και τη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Σταθερός όρος	-9,707	(-13,133, -6,281)	<0,001
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	0,117	(0,004, 0,198)	0,010
Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό			
Σε ποσοστό <75% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό 75+%	-0,600	(-1,115, -0,086)	0,032
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	0,003	(0,000, 0,005)	0,032

6.2.4 Αποτελέσματα για τη χρονική περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022

Τέλος, ακολουθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν και αφορούσαν το διάστημα από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, με εξαρτημένη μεταβλητή τον συνολικό αριθμό θανάτων που καταγράφονταν κατά την εν λόγω χρονική περίοδο, offset τον αριθμό των κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις αναγραφόμενες στον Πίνακα 2 μεταβλητές. Να σημειωθεί ότι κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο, ο εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 και η λήψη αναμνηστικής δόσης κυμαίνονταν σε υψηλά ποσοστά στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης καθώς επίσης, η παραλλαγή Όμικρον πλέον είχε εμφανιστεί σε όλες τις εν προκειμένω χώρες. Αντιστοίχως με τις προηγούμενες εξεταζόμενες χρονικές περιόδους, λόγω του γεγονότος ότι η μεταβλητή «Συνολικός αριθμός διαγνωστικών τεστ (Rapid test, PCR test και Self-Test ανά 100.000.00 άτομα)» παρουσίαζε ασύμμετρη κατανομή, κατηγοριοποιήθηκε στις ομάδες «Μη εκτενής διαγνωστικός έλεγχος» και «Εκτενής διαγνωστικός έλεγχος», με βάση τη διάμεση τιμή της. Ακόμα, οι μεταβλητές «Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό» και «Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 60+» κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ((«Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό σε ποσοστό <83%», «Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό σε ποσοστό 83+%), («Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 60+ σε ποσοστό <90%», «Εμβολιασμός σε άτομα ηλικίας 60+ σε ποσοστό 90+%»)), βάσει των διάμεσων τιμών τους. Τέλος, οι μεταβλητές «Λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό» και «Λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+» κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ((«Λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό

πληθυσμό σε ποσοστό <65%», «Λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό σε ποσοστό 65+%»), («Λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+ σε ποσοστό <81%», «Λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+ σε ποσοστό 81+%»)), βάσει των διάμεσων τιμών τους.

Αρχικά, εφαρμόζοντας τον αλγόριθμο του Collet για τον εντοπισμό του βέλτιστου μοντέλου, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντικός έλεγχος σε επίπεδο $p \leq 0,20$, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Ειδικότερα, παρατηρείται ότι το ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό, το ποσοστό εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+, το ποσοστό του γενικού πληθυσμού που έλαβε αναμνηστική δόση, το ποσοστό ατόμων ηλικίας 60+ που έλαβε αναμνηστική δόση, τα διαγνωστικά τεστ, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων, ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης και ο πληθυσμός, παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική σχέση με το CFR σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 20%.

Πίνακας 16: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες τις υπό μελέτη μεταβλητές

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό			
Σε ποσοστό <83% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό 83+%	-1,133	(-1,661, -0,604)	<0,001
Ποσοστό εμβολιασμένων ατόμων ηλικίας 60+			
Σε ποσοστό <86% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό 86+%	-1,500	(-1,910, -1,091)	<0,001
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση			
Σε ποσοστό <65%	-	-	-
Σε ποσοστό 65+ %	-1,216	(-1,741, -0,690)	<0,001
Ποσοστό ατόμων που έλαβε αναμνηστική δόση ηλικίας 60+			
Σε ποσοστό <81+ %	--	-	-
Σε ποσοστό 81+ %	-0,727	(-1,410, -0,045)	0,0475

Δείκτης αυστηρότητας μέτρων	-0,021	(-0,055, 0,013)	0,228
Διάμεση ηλικία πληθυσμού	-0,017	(-0,216, 0,183)	0,872
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+	-0,082	(-0,329, 0,165)	0,523
Διαγνωστικά τεστ			
Μη εκτενής έλεγχος (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Εκτενής έλεγχος	-0,572	(-1,329, 0,185)	0,151
Ποσοστό καπνιστών	0,050	(-0,038, 0,137)	0,280
Αριθμός κλινών ανά 100.000 άτομα	0,001	(-0,001, 0,003)	0,738
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	0,007	(0,005, 0,010)	<0,001
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	0,001	(-0,257, 0,258)	0,966
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης	-18,477	(-27,157, -9,800)	<0,001
Πληθυσμός (ανά 1.000.000 άτομα)	-0,010	(-0,023, 0,002)	0,125
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας	-0,150	(-0,504, 0,204)	0,416

Προχωρώντας στο 2^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “backward selection” σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, το οποίο περιελάμβανε τις μεταβλητές που ήταν στατιστικά σημαντικές μεταβλητές στο 1^ο βήμα, με πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal} \leq 0,10$. Να σημειωθεί ότι καθώς ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης και η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων παρουσίασαν υψηλή συσχέτιση (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 26), δεν εισήχθησαν ταυτοχρόνως στο μοντέλο και διερευνήθηκαν ξεχωριστά σε δύο πολυπαραγοντικά μοντέλα με τις λοιπές μεταβλητές που βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές στο 1^ο βήμα. Επίσης, στην υπό μελέτη χρονική περίοδο, διαπιστώθηκε ότι ο εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (βλ. Παράρτημα/ Πίνακας 26). Έτσι, ο δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης δε συμπεριλήφθηκε στο πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Ακόμα, το ποσοστό εμβολιασμού στον γενικό πληθυσμό βρέθηκε να παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με το ποσοστό εμβολιασμού σε άτομα ηλικίας 60+ και αντιστοίχως το ποσοστό λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό, παρουσίασε ισχυρή θετική συσχέτιση με το ποσοστό λήψης αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+, με τη μεγαλύτερη επίδραση στο CFR να διαδραματίζουν τα ποσοστά εμβολιασμού και λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό. Έτσι, στο πολυπαραγοντικό μοντέλο παρέμεινε

το ποσοστό εμβολιασμού και το ποσοστό λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό. Ολοκληρώνοντας, κατά το βήμα αυτό, αφαιρέθηκαν οι μεταβλητές «Πληθυσμός» ($p = 0,801$) και «Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών» ($p = 0,185$).

Εν συνεχεία, κατά το 3^ο βήμα του αλγορίθμου, εφαρμόστηκε η διαδικασία “forward selection” στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που προέκυψε από το 2^ο βήμα, με πιθανότητα προσθήκης των μη στατιστικά σημαντικών μεταβλητών από το 1^ο βήμα να είναι $p\text{-entrance}=0,10$. Διερευνώντας τη σημαντικότητα των μεταβλητών από το 1^ο βήμα, δεν προστέθηκε καμία μεταβλητή εξ αυτών που δεν ήταν στατιστικά σημαντικές στο 1^ο βήμα.

Τέλος, στο 4^ο βήμα του αλγορίθμου, πραγματοποιήθηκε η διαδικασία “stepwise selection” και διερευνήθηκαν τυχόν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών του μοντέλου, με πιθανότητα προσθήκης των μεταβλητών $p\text{-entrance}\leq 0,05$ και πιθανότητα αφαίρεσης $p\text{-removal}\leq 0,10$. Κατά το βήμα αυτό, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών και δεν πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στη σύσταση του μοντέλου που είχε προκύψει από το 3^ο βήμα. Συνεπώς, τα στατιστικά αποτελέσματα που προέκυψαν για τη χρονική περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

Πιο συγκεκριμένα, διαφαίνεται ότι το CFR ήταν μικρότερο κατά 34,6% (95% ΔΕ -59,9%, 6,5%, $p=0,091$) στις χώρες που πραγματοποιούσαν εκτενή διαγνωστικό έλεγχο, σε σχέση με χώρες που δεν πραγματοποιούσαν, λαμβάνοντας υπόψη τις λοιπές μεταβλητές. Επίσης, το CFR ήταν μικρότερο κατά 57% (95% ΔΕ -75,2%, -25,7%, $p=0,006$) στις χώρες που έχει εμβολιαστεί το 83+% του πληθυσμού, σε σχέση με τις χώρες που έχει εμβολιαστεί <83% του πληθυσμού. Τέλος, το CFR ήταν μικρότερο κατά 45,6% (95% ΔΕ -69,8%, -2,1%, $p=0,054$) στις χώρες που έχει λάβει αναμνηστική δόση το 65+% του πληθυσμού, σε σχέση με τις χώρες που έχει λάβει αναμνηστική δόση <65% του πληθυσμού.

Πίνακας 17: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την περίοδο από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022, με εξαρτημένη μεταβλητή τον αριθμό θανάτων, offset τον αριθμό κρουσμάτων και ανεξάρτητες μεταβλητές τα διαγνωστικά τεστ, τον εμβολιασμό στον γενικό πληθυσμό και τη λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό

Μεταβλητές	β	95% ΔΕ	p
Σταθερός όρος	-4,774	(-5,157, -4,391)	<0,001
Διαγνωστικά τεστ			
Μη εκτενής έλεγχος (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Εκτενής έλεγχος	-0,425	(-0,913, 0,063)	0,091
Εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό			
Σε ποσοστό <83% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό 83+%	-0,845	(-1,392, -0,297)	0,006
Λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό			
Σε ποσοστό <65% (κατηγορία αναφοράς)	-	-	-
Σε ποσοστό >65%	-0,609	(-1,197, -0,021)	0,054

Κεφάλαιο 7: Συζήτηση

7.1 Ανασκόπηση αποτελεσμάτων

Όπως προαναφέρθηκε, σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν αρχικά η εκτίμηση της θνητότητας της νόσου COVID-19 στην Ελλάδα διαχρονικά και η διερεύνηση των σχετιζόμενων παραγόντων, καθώς επίσης, η διερεύνηση των παραγόντων που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Αρχικά, αναφορικά με τη διαχρονική μελέτη του CFR στην Ελλάδα, διαπιστώθηκε ότι το CFR σχετίζεται με τη διάμεση ηλικία των διαγνωσμένων κρουσμάτων, τον εμβολιασμό σε άτομα ηλικίας 70+ και τη λήψη αναμνηστικής δόσης σε άτομα ηλικίας 60+, με όλα τα αποτελέσματα να είναι οριακά στατιστικά σημαντικά. Μολονότι ο εμβολιασμός συστήνεται για τον γενικό πληθυσμό, ανεξαρτήτως ηλικίας, στην Ελλάδα θεωρείται ιδιαίτερος σημαντικός για τα ηλικιωμένα άτομα λόγω του υψηλού ποσοστού ηλικιωμένων ατόμων στον πληθυσμό και των συννοσηροτήτων που παρουσιάζουν (Panagiotakos & Tsiampalis, 2021; Touloumi *et al.*, 2020). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η λήψη αναμνηστικής δόσης σε ηλικιωμένα άτομα είναι ιδιαίτερος σημαντική για τη μείωση της θνητότητας από τη νόσο COVID-19, αλλά και τη διατήρηση των αντισωμάτων κατά του ιού (Arbel *et al.*, 2022).

Εν συνεχεία, αναφορικά με την ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, διαπιστώθηκε ότι οι παράγοντες που σχετίζονταν με αυξημένο CFR κατά την πρώτη εξεταζόμενη χρονική περίοδο (Φεβρουάριος 2020 - Ιούνιος 2020) ήταν το μεγαλύτερο ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων στον πληθυσμό, το ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ σε μονάδες φροντίδας και το ποσοστό των καπνιστών. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με προγενέστερες έρευνες, στις οποίες έχει φανεί θετική σχέση μεταξύ του CFR και των προαναφερόμενων μεταβλητών (Hoffman and Wolf, 2020; Liang *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2021; Sorci, Faivre and Morand, 2020). Επίσης, ανευρέθηκε αρνητική σχέση μεταξύ του CFR και του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη και του αριθμού των διαθέσιμων κλινών, ευρήματα που έχουν εντοπιστεί και σε προγενέστερες έρευνες (Cao, Hiyoshin and Montgomery, 2020; Ergeonül *et al.*, 2020; Liang *et al.*, 2020; Sorci, Faivre and Morand, 2020). Η αρνητική σχέση μεταξύ του CFR και του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των θανάτων καταγράφονταν σε ηλικιωμένα άτομα, τα οποία συνήθως έχουν και άλλα υποκείμενα νοσήματα, από τα οποία εν

τέλει φαίνεται να αποβιώνουν, δημιουργώντας τελικά μια μη αναμενόμενη αρνητική σχέση μεταξύ CFR – σακχαρώδους διαβήτη (Cao, Hiyoshin and Montgomery, 2020).

Ακολούθως, αναφορικά με το διάστημα από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη διάμεση ηλικία του πληθυσμού και ο αυξημένος αριθμός των κλινών σχετίζονταν με μεγαλύτερη θνητότητα, ενώ η διεξαγωγή διαγνωστικών τεστ και ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη σχετίζονταν αρνητικά με το CFR. Ειδικότερα, καθώς με το πέρασ της εν λόγω περιόδου έχει ξεκινήσει ο εμβολιασμός στα ηλικιωμένα άτομα, διαφαίνεται ότι πλέον διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η διάμεση ηλικία του πληθυσμού και όχι το ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων, ένα εύρημα που έχει εντοπιστεί και στη μελέτη των Orlewska *et al.* (2021). Ωστόσο, η μη αναμενόμενη σχέση που ανευρέθηκε μεταξύ του αριθμού των κλινών και του CFR, ενδεχομένως αντικατοπτρίζει την επιβάρυνση του συστήματος υγείας των χωρών, καθώς διαφάνηκε ότι οι χώρες που διέθεταν υψηλό αριθμό κλινών, παρουσίαζαν υψηλή θνητότητα κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Εν τούτοις, το εν λόγω εύρημα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς αναφέρεται σε δεδομένα διαθέσιμων κλινών προ πανδημίας. Τέλος, βάσει των ευρημάτων προγενέστερων ερευνών, η διεξαγωγή εκτενούς διαγνωστικού ελέγχου έχει βρεθεί να συνδέεται με μειωμένο CFR (Ergeonül *et al.*, 2020; Liang *et al.*, 2020; Sorci, Faivre and Morand, 2020).

Επίσης, αναφορικά με το διάστημα από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021, παρατηρήθηκε ότι η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων και η διάμεση ηλικία του πληθυσμού σχετίζονταν θετικά με το CFR, ενώ ο εμβολιασμός στον γενικό πληθυσμό συνδέονταν με μειωμένο CFR. Από τα αποτελέσματα αυτά, καθίσταται σαφές ότι μολονότι έχει εμβολιαστεί σημαντικό μέρος του πληθυσμού των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ακόμα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των χωρών, όπως είναι η διάμεση ηλικία του πληθυσμού και η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθούν τα ευρήματα της έρευνας των Liang *et al.* (2021), στην οποία παρατηρήθηκε μείωση του CFR κατά 7,6% για αύξηση 10% στην κάλυψη του εμβολίου, με τη μείωση του CFR να είναι μεγαλύτερη σε χώρες με πιο αποτελεσματικές κυβερνήσεις, υψηλότερη ποιότητα υποδομής μεταφορών και νεότερους πληθυσμούς.

Εν τούτοις, οι παράγοντες που βρέθηκε να σχετίζονται με το CFR κατά την τέταρτη υπό μελέτη περίοδο (Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022), κατά την οποία είχε πλέον εμφανιστεί η παραλλαγή Όμικρον σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες, ήταν τα διαγνωστικά τεστ, ο εμβολιασμός και η λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό. Όπως απορρέει εύλογα, με τη σημαντική αύξηση του εμβολιασμού και τη λήψη αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό,

πλέον φαίνεται να μη διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο τα πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των χωρών. Ολοκληρώνοντας, σημαντικά είναι τα ευρήματα της έρευνας των Accorsi *et al.* (2022), στην οποία διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που έχουν λάβει αναμνηστική δόση, έχουν υψηλότερη προστασία ενάντια στις παραλλαγές Όμικρον και Δέλτα, εν συγκρίσει με τα ανεμβολίαστα άτομα και τα άτομα που είναι πλήρως εμβολιασμένα, αλλά δεν έχουν λάβει αναμνηστική δόση.

Συνοψίζοντας, καθίσταται σαφές ότι οι παράγοντες που συντελούν στην ετερογένεια του CFR παρουσιάζουν εξαιρετική ποικιλομορφία. Με την εμφάνιση της πανδημίας, οι κύριοι παράγοντες που σχετίζονταν με το CFR αφορούσαν κυρίως πληθυσμιακά χαρακτηριστικά των χωρών και ήταν άμεση συνάρτηση της μειωμένης ετοιμότητας των συστημάτων υγείας και των κυβερνήσεων για την αντιμετώπιση της διασποράς του ιού. Με την πάροδο του χρόνου, καθίσταται σαφές ότι ο εμβολιασμός του γενικού πληθυσμού κατά της νόσου COVID-19 και ιδιαιτέρως των ηλικιωμένων ατόμων, αποτελεί μονόδρομο για τη μείωση της θνητότητας.

7.2 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα έρευνας

Η παρούσα έρευνα διακρίνεται από ορισμένους περιορισμούς. Ειδικότερα, όσον αφορά την ανάλυση στην Ελλάδα, υπήρχε έλλειψη αναλυτικών δεδομένων σχετικά με την επιβάρυνση του συστήματος υγείας (π.χ. πληρότητα ΜΕΘ ανά εβδομάδα). Επίσης, τα δεδομένα που αξιοποιήθηκαν αφορούσαν δεδομένα σε επίπεδο πληθυσμού, καθώς δεδομένα σε ατομικό επίπεδο δεν ήταν διαθέσιμα. Τέλος, το μέγεθος δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στη διαχρονική ανάλυση θεωρείται μικρό, καθώς αποτελούνταν από 95 παρατηρήσεις.

Όσον αφορά τους περιορισμούς που αφορούν την ανάλυση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αρχικά να σημειωθεί ότι η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε επίπεδο χώρας, μη λαμβάνοντας υπόψη πιθανές διαφοροποιήσεις ανά επιμέρους περιοχές της. Ακόμα, υπάρχουν ελλιπή στοιχεία σχετικά με τα χαρακτηριστικά του συστήματος υγείας κάθε χώρας και τις αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν κατά την εξέλιξη της πανδημίας. Τέλος, να αναφερθεί ότι ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές στην καταγραφή της αιτίας θανάτου μεταξύ των επιμέρους χωρών.

Μολονότι η έρευνα διακρίνεται από ορισμένους περιορισμούς, αποτελεί μια πρώτη προσπάθεια αποτύπωσης της διαχρονικής εξέλιξης του CFR στην Ελλάδα και των παραγόντων που σχετίζονται με αυτό. Επίσης, συμπεριλαμβάνεται στις ελάχιστες έρευνες

που επεδίωξαν να διερευνήσουν τους παράγοντες ετερογένειας του CFR στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης σε τέσσερις διαφορετικές χρονικές περιόδους.

7.3 Προτάσεις μελλοντικής έρευνας

Ολοκληρώνοντας, ακολουθούν ορισμένες προτάσεις μελλοντικής έρευνας. Αρχικά, προτείνεται η διερεύνηση των σχετιζόμενων με τη θνητότητα από τη νόσο COVID-19 παραγόντων ανά ήπειρο, προκειμένου να ανευρεθούν επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ετερογένεια του CFR. Επίσης, προτείνεται η διερεύνηση της επίδρασης κοινωνικοοικονομικών παραγόντων και επιπρόσθετων υποκείμενων νοσημάτων που πιθανώς συνδέονται με αυξημένη θνητότητα από τη νόσο COVID-19. Τέλος, η διαχρονική μελέτη του CFR στην Ελλάδα, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους περιοχών της, θεωρείται ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η πανδημία COVID-19 αποτέλεσε το επίκεντρο του ενδιαφέροντος των ερευνητών παγκοσμίως, λόγω της απουσίας ανοσίας στον πληθυσμό και της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας που παρατηρείται από αυτήν. Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η εκτίμηση της θνητότητας (Case Fatality Rate, CFR) της νόσου COVID-19 στην Ελλάδα διαχρονικά και η διερεύνηση των σχετιζόμενων παραγόντων, καθώς και η διερεύνηση των παραγόντων που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Μέθοδος: Για τη διαχρονική μελέτη του CFR στην Ελλάδα χρησιμοποιήθηκαν Γενικευμένα Προσθετικά Μοντέλα, με τη χρήση ενός πολυωνόμου παρεμβολής με περιορισμό για τον έλεγχο της εποχικότητας και την εφαρμογή χρονοϋστέρησης 14 ημερών για το σύνολο των ανεξάρτητων μεταβλητών και τον αριθμό των κρουσμάτων. Η ανάλυση βασίστηκε σε εβδομαδιαία δεδομένα που αφορούσαν το διάστημα από 26 Φεβρουαρίου 2020 έως 12 Ιανουαρίου 2022.

Για τη διερεύνηση των παραγόντων που εξηγούν την ετερογένεια της θνητότητας μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, χρησιμοποιήθηκαν Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις χρονικές περιόδους: από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020, από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021, από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021 και από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022.

Αποτελέσματα: Όσον αφορά την ανάλυση στην Ελλάδα, διαπιστώθηκε ότι για κάθε ένα έτος αύξησης της διάμεσης ηλικίας των κρουσμάτων, το CFR αυξάνεται κατά 9,8% (95% ΔΕ -0,1%, 20,7%, $p=0,055$). Το CFR ήταν μειωμένο κατά 73%, όταν είχε εμβολιαστεί τουλάχιστον το 70% των ατόμων ηλικίας 70+, σε σχέση με την απουσία εμβολιασμού (95% ΔΕ -93%, 4,9%, $p=0,062$) και κατά 67,3%, όταν έχουν λάβει αναμνηστική δόση τα άτομα ηλικίας 60+, σε σχέση με την απουσία λήψης αναμνηστικής δόσης (95% ΔΕ -89,9%, 6,5%, $p=0,067$).

Όσον αφορά την ανάλυση στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, παρατηρήθηκε ότι κατά την πρώτη περίοδο, για κάθε μια μονάδα αύξησης του ποσοστού των ατόμων ηλικίας 65+, των ατόμων ηλικίας 65+ σε μονάδες φροντίδας και των καπνιστών, το CFR αυξάνεται κατά 15,2% (95% ΔΕ 3,2%, 28,5%, $p=0,022$), 13,3% (95% ΔΕ 2,0%, 25,7%, $p=0,032$) και 7,9% (95% ΔΕ 4,1%, 12,0%, $p=0,001$), αντιστοίχως. Για κάθε μια μονάδα αύξησης του επιπολασμού του

σακχαρώδους διαβήτη και των διαθέσιμων κλινών (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού), το CFR μειώνεται κατά 14,5% (95% ΔΕ -23,3%, -4,6%, $p=0,012$) και 0,2% (95% ΔΕ -0,3%, -0,1%, $p=0,001$), αντιστοίχως. Όσον αφορά τη δεύτερη περίοδο, παρατηρήθηκε ότι για κάθε μια μονάδα αύξησης της διάμεσης ηλικίας του πληθυσμού και των διαθέσιμων κλινών (ανά 100.000 άτομα πληθυσμού), το CFR αυξάνεται κατά 9,8% (95% ΔΕ 3,9%, 13%, $p<0,001$) και κατά 0,1% (95% ΔΕ 0,1%, 0,2%, $p=0,024$), αντιστοίχως, ενώ για κάθε μια μονάδα αύξησης του επιπολασμού του σακχαρώδους διαβήτη, το CFR μειώνεται κατά 4,6% (95% ΔΕ -7,4%, 3,1%, $p=0,066$). Το CFR ήταν μικρότερο κατά 29,8% (95% ΔΕ -31,6%, 0,8%, $p=0,002$) στις χώρες που πραγματοποιούσαν εκτενή διαγνωστικό έλεγχο, σε σχέση με τις χώρες που δεν πραγματοποιούσαν.

Όσον αφορά την τρίτη περίοδο, για κάθε μια μονάδα αύξησης της διάμεσης ηλικίας του πληθυσμού και του ετήσιου αριθμού θανάτων λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά 100.000 άτομα πληθυσμού, το CFR αυξάνεται κατά 12,4% (95% ΔΕ 3,6%, 21,9%, $p=0,010$) και κατά 0,3% (95% ΔΕ 0,1%, 0,5%, $p=0,032$), αντιστοίχως. Το CFR ήταν μικρότερο κατά 45,1% (95% ΔΕ -67,2%, -8,1%, $p=0,032$) στις χώρες που έχει εμβολιαστεί το 75+% του πληθυσμού, σε σχέση με τις χώρες που έχει εμβολιαστεί <75% του πληθυσμού.

Τέλος, αναφορικά με την τέταρτη περίοδο, παρατηρήθηκε ότι το CFR ήταν μικρότερο κατά 34,6% (95% ΔΕ -59,9%, 6,5%, $p=0,091$) στις χώρες που πραγματοποιούσαν εκτενή διαγνωστικό έλεγχο, σε σχέση με χώρες που δεν πραγματοποιούσαν. Ακόμα, το CFR ήταν μικρότερο κατά 57% (95% ΔΕ -75,2%, -25,7%, $p=0,006$) στις χώρες που είχε εμβολιαστεί το 83+% του πληθυσμού, σε σχέση με τις χώρες που έχει εμβολιαστεί <83% του πληθυσμού και κατά 45,6% (95% ΔΕ -69,8%, -2,1%, $p=0,054$) μικρότερο στις χώρες που είχε λάβει αναμνηστική δόση το 65+% του πληθυσμού, σε σχέση με τις χώρες που είχε λάβει <65% του πληθυσμού.

Συμπεράσματα: Ο πλήρης εμβολιασμός κατά της νόσου COVID-19 και η λήψη αναμνηστικής δόσης, κρίνονται βαρύνουσας σημασίας για τον γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερας για τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας στην Ελλάδα, αλλά και στις λοιπές ευρωπαϊκές χώρες. Οι παράγοντες που εξηγούν την ετερογένεια του CFR μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά τις δύο πρώτες περιόδους σχετίζονταν με πληθυσμιακά χαρακτηριστικά, ενώ με την πάροδο του χρόνου, αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο η σημασία του πλήρους εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης.

Abstract

Introduction: The emergence of COVID-19 disease has caused the concern of researchers worldwide, due to the lack of immunity and the associated morbidity and mortality. The aim of this study was to estimate the Case Fatality Rate (CFR) of COVID-19 in Greece over time, to assess the related factors as well as to investigate the factors that explain the variability of CFR between the countries of the European Union.

Methodology: For the study of factors associated with CFR over time in Greece, Generalized Additive Models were used with a penalized spline to control for seasonality. A 14-day time lag was applied for the set of independent variables and the number of cases. The analysis was based on weekly data, covering the period from February 26, 2020, to January 12, 2022.

Generalized Linear Models were used to investigate the factors explaining the variability of CFR between European countries. The analysis was carried out over four time periods: from February 2020 to June 2020, from July 2020 to February 2021, from March 2021 to November 2021 and from December 2021 to May 2022.

Results: Regarding the analysis of CFR in Greece, it was found that for every one-year increase in the median age of cases, the CFR increases by 9.8% (95% CI -0.1%, 20.7%, $p=0.055$). The CFR was reduced by 73%, when at least 70% of people aged 70+ were vaccinated, compared to no vaccination (95% CI -93%, 4.9%, $p=0.062$) and by 67.3%, when people aged 60+ received a booster dose, compared to no booster dose (95% CI -89.9%, 6.5%, $p=0.067$).

Regarding the analysis of CFR in European countries, it was observed that in the first period, for each one unit increase in the proportion of people aged 65+, people aged 65+ in care facilities and smokers, the CFR increases by 15.2% (95% CI 3.2%, 28.5%, $p=0.022$), 13.3% (95% CI 2.0%, 25.7%, $p=0.032$) and 7.9% (95% CI 4.1%, 12.0%, $p=0.001$), respectively. For each unit increase in the prevalence of diabetes mellitus and number of beds (per 100,000 population), the CFR decreases by 14.5% (95% CI -23.3%, -4.6%, $p=0.012$) and by 0.2% (95% CI -0.3%, -0.1%, $p=0.001$), respectively. Regarding the second period, it was observed that for each unit of increase in the median age of the population and number of beds (per 100,000 population), the CFR increases by 9.8% (95% CI 3.9%, 13%, $p<0.001$) and by 0.1% (95% CI 0.1%, 0.2%, $p=0.024$), respectively, while for each unit increase in the prevalence of diabetes mellitus, the CFR decreases by 4.6% (95% CI -7.4%, 3.1%, $p=0.002$). The CFR was 29.8%

(95% CI -31.6%, 0.8%, $p=0.066$) in countries that performed extensive screening than in countries that did not. Regarding the third period, it was found that for each unit increase in the median age of the population and the annual number of deaths due to cardiovascular diseases per 100,000 population, the CFR increases by 12.4% (95% CI 3.6%, 21.9%, $p=0.010$) and by 0.3% (95% CI 0.1%, 0.5%, $p=0.032$), respectively. The CFR was lower by 45.1% (95% CI -67.2%, -8.1%, $p=0.032$) in countries with 75+% of the population vaccinated than in countries with <75% of the population vaccinated.

Finally, regarding the fourth period, it was observed that the CFR was lower by 34.6% (95% CI -59.9%, 6.5%, $p=0.091$) in the countries that performed extensive diagnostic screening, compared to countries that did not. Also, the CFR was lower by 57% (95% CI -75.2%, -25.7%, $p=0.006$) in countries where 83+% of the population had been vaccinated, than in countries where <83% of the population had been vaccinated and by 45.6% (95% CI -69.8%, -2.1%, $p=0.054$) in countries where 65+% of the population had received a booster dose than in countries where <65% of the population had received a booster dose.

Conclusions: Complete vaccination against COVID-19 and receipt of booster dose are considered of great importance for the general population and mainly for older people in Greece, but also in the other European countries. Factors that explained the variability in CFR between countries during the first two periods, were related to population characteristics, while over time, complete vaccination and receipt of booster dose were the most important predictors.

Παράρτημα

Πίνακας 18: Σύνολο διαγνωστικών τεστ και δείκτης αυστηρότητας μέτρων ανά χώρα και περίοδο

Χώρα	Συνολικός αριθμός τεστ (ανά 100.000)				Δείκτης αυστηρότητας μέτρων			
	1 ^η περίοδος	2 ^η περίοδος	3 ^η περίοδος	4 ^η περίοδος	1 ^η περίοδος	2 ^η περίοδος	3 ^η περίοδος	4 ^η περίοδος
Αυστρία	426,87	3390,71	40615,33	52136,48	61,70	58,65	65,22	52,91
Βέλγιο	556,17	1905,36	3351,73	3150,42	68,95	57,49	51,92	37,31
Βουλγαρία	337,89	589,62	1793,56	1941,11	64,24	44,48	46,06	35,26
Γαλλία	178,41	1824,16	3950,65	5635,75	57,58	59,20	64,00	52,37
Γερμανία	403,84	1260,30	1258,34	2039,00	52,75	64,97	63,94	45,86
Δανία	599,36	7367,53	32536,05	22039,10	61,16	54,42	45,90	24,83
Ελλάδα	139,26	1211,53	19470,94	34028,78	65,30	58,95	43,82	31,40
Εσθονία	380,19	1485,61	2688,10	3005,84	54,45	39,49	37,42	42,10
Ιρλανδία	384,98	1639,97	2748,91	2513,78	72,24	68,98	56,47	23,89
Ισπανία	633,23	1652,63	1627,64	2136,30	57,17	65,53	53,33	41,74
Ιταλία	426,85	2133,98	3385,16	6652,05	80,52	72,20	71,72	65,60
Κροατία	118,78	842,52	2428,26	3380,80	70,23	44,16	40,28	34,74
Κύπρος	730,98	6100,63	37918,71	34958,92	81,84	63,44	61,77	45,28
Λετονία	360,07	1628,49	5511,66	3936,73	57,71	49,43	49,80	37,53
Λιθουανία	659,37	1707,08	3773,72	3175,20	68,09	48,31	41,64	29,06
Λουξεμβούργο	870,54	8260,09	6313,83	3523,17	57,49	48,50	44,31	38,43
Μάλτα	862,15	3365,35	3089,00	4300,61	76,79	47,22	52,53	43,21
Ολλανδία	157,00	1513,76	3337,19	3558,86	65,03	60,82	54,57	41,00
Ουγγαρία	152,48	611,51	1039,61	1210,41	67,38	66,95	71,53	62,86
Πολωνία	184,62	643,26	980,00	1219,92	70,85	55,55	51,64	31,64
Πορτογαλία	591,06	4827,12	7561,70	7567,86	67,67	65,77	59,61	26,90
Ρουμανία	20,11	452,61	1297,03	1426,93	81,19	57,70	52,73	33,91
Σλοβακία	164,37	808,15	4143,45	4393,88	70,36	53,47	48,75	39,11
Σλοβενία	272,98	2029,60	10193,21	15417,99	65,90	61,61	45,97	41,03
Σουηδία	138,98	1927,42	1823,40	1772,83	44,00	61,63	45,63	25,30
Τσεχία	230,30	1842,56	8491,66	3693,52	58,69	54,70	52,24	33,78
Φιλανδία	158,97	1468,40	2121,73	2072,54	47,86	41,64	41,67	31,54

Πίνακας 19: Μέγιστη τιμή του ποσοστού εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό και στα άτομα ηλικίας 60+ με το πέρας του Φεβρουαρίου 2021

Ευρωπαϊκές χώρες	Ποσοστό εμβολιασμού στους 60+ (%)	Λήψη αναμνηστική δόσης στους 60+ (%)	Ποσοστό εμβολιασμού (%)	Λήψη αναμνηστική δόσης (%)
Αυστρία	4,86%	0,00%	3,41%	0,00%
Βέλγιο	5,74%	0,00%	3,68%	0,00%
Βουλγαρία	0,70%	0,00%	0,65%	0,00%
Γαλλία	6,47%	0,00%	3,04%	0,00%
Γερμανία	4,99%	0,00%	3,16%	0,00%
Δανία	5,36%	0,00%	3,56%	0,00%
Ελλάδα	6,62%	0,00%	3,58%	0,00%
Εσθονία	4,47%	0,14%	3,34%	0,11%
Ιρλανδία	4,07%	0,00%	4,01%	0,00%
Ισπανία	3,56%	0,00%	3,29%	0,00%
Ιταλία	2,36%	0,00%	2,85%	0,00%
Κροατία	2,56%	0,00%	1,97%	0,00%
Κύπρος	8,91%	0,00%	3,11%	0,00%
Λετονία	0,75%	0,00%	1,12%	0,00%
Λιθουανία	2,92%	0,00%	3,13%	0,00%
Λουξεμβούργο	1,90%	0,00%	1,44%	0,00%
Μάλτα	10,66%	0,00%	6,14%	0,00%
Ολλανδία	-	-	2,17%	0,00%
Ουγγαρία	3,90%	0,00%	3,24%	0,00%
Πολωνία	6,19%	0,00%	3,89%	0,00%
Πορτογαλία	3,64%	0,00%	3,37%	0,00%
Ρουμανία	2,85%	0,00%	3,97%	0,00%
Σλοβακία	3,59%	0,00%	3,05%	0,00%
Σλοβενία	4,23%	0,00%	2,92%	0,00%
Σουηδία	5,86%	0,00%	3,45%	0,00%
Τσεχία	4,58%	0,00%	2,83%	0,00%
Φινλανδία	1,98%	0,00%	1,93%	0,00%

Πίνακας 20: Μέγιστη τιμή του ποσοστού εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό και στα άτομα ηλικίας 60+ με το πέρας του Νοεμβρίου 2021

Ευρωπαϊκές χώρες	Ποσοστό εμβολιασμού στους 60+ (%)	Λήψη αναμνηστική δόσης στους 60+ (%)	Ποσοστό εμβολιασμού (%)	Λήψη αναμνηστική δόσης (%)
Αυστρία	87,25%	45,17%	76,26%	26,64%

Βέλγιο	92,70%	42,85%	87,27%	17,17%
Βουλγαρία	33,72%	2,79%	30,41%	1,53%
Γαλλία	84,94%	33,49%	82,17%	13,86%
Γερμανία	88,10%	24,39%	83,60%	13,71%
Δανία	98,19%	36,03%	89,17%	15,97%
Ελλάδα	79,57%	30,22%	72,74%	14,26%
Εσθονία	74,95%	32,19%	69,55%	17,98%
Ιρλανδία	100,00%	51,97%	92,72%	18,87%
Ισπανία	96,00%	38,22%	84,20%	13,76%
Ιταλία	88,82%	24,44%	83,09%	12,10%
Κροατία	71,33%	12,49%	57,65%	5,65%
Κύπρος	91,10%	38,80%	80,06%	14,67%
Λετονία	68,15%	7,50%	71,12%	4,56%
Λιθουανία	74,96%	22,87%	74,38%	11,85%
Λουξεμβούργο	87,36%	33,08%	76,30%	12,98%
Μάλτα	96,84%	61,07%	91,94%	25,43%
Ολλανδία	-	-	77,57%	2,08%
Ουγγαρία	80,48%	52,74%	68,59%	30,75%
Πολωνία	74,22%	20,62%	62,94%	9,00%
Πορτογαλία	98,90%	35,42%	92,72%	14,37%
Ρουμανία	43,67%	6,18%	46,40%	4,19%
Σλοβακία	68,32%	23,43%	55,26%	9,47%
Σλοβενία	75,22%	34,69%	63,44%	16,32%
Σουηδία	94,52%	41,04%	83,59%	14,43%
Τσεχία	83,72%	21,43%	70,07%	9,15%
Φινλανδία	92,62%	13,16%	84,19%	6,26%

Πίνακας 21: Μέγιστη τιμή του ποσοστού εμβολιασμού και της λήψης αναμνηστικής δόσης στον γενικό πληθυσμό και στα άτομα ηλικίας 60+ με το πέρας του Μαΐου 2022

Ευρωπαϊκές χώρες	Ποσοστό εμβολιασμού στους 60+ (%)	Λήψη αναμνηστική δόσης στους 60+ (%)	Ποσοστό εμβολιασμού (%)	Λήψη αναμνηστική δόσης (%)
Αυστρία	91,59%	82,94%	83,16%	69,27%
Βέλγιο	93,19%	87,40%	88,71%	75,02%
Βουλγαρία	38,23%	21,72%	35,53%	13,16%
Γαλλία	90,82%	82,50%	91,80%	73,51%
Γερμανία	90,89%	80,09%	92,93%	71,51%
Δανία	98,70%	95,98%	91,97%	77,51%

Ελλάδα	89,52%	77,87%	82,29%	65,38%
Εσθονία	77,83%	56,88%	73,28%	42,42%
Ιρλανδία	100,00%	97,04%	94,03%	74,47%
Ισπανία	96,74%	90,95%	85,86%	63,96%
Ιταλία	91,92%	90,48%	87,44%	77,25%
Κροατία	77,17%	46,74%	66,03%	26,80%
Κύπρος	92,87%	84,85%	86,23%	63,91%
Λετονία	75,53%	41,23%	77,85%	34,31%
Λιθουανία	78,05%	51,31%	79,17%	38,67%
Λουξεμβούργο	89,45%	82,68%	81,99%	66,92%
Μάλτα	97,28%	87,18%	93,83%	80,38%
Ολλανδία	-	-	79,32%	65,32%
Ουγγαρία	81,82%	67,16%	71,37%	47,21%
Πολωνία	75,90%	58,33%	66,62%	38,20%
Πορτογαλία	99,63%	95,99%	94,41%	75,64%
Ρουμανία	46,70%	13,38%	50,56%	11,11%
Σλοβακία	72,92%	60,19%	60,16%	37,10%
Σλοβενία	79,92%	59,68%	67,22%	37,35%
Σουηδία	95,44%	90,03%	87,01%	65,82%
Τσεχία	85,95%	71,30%	74,48%	47,71%
Φινλανδία	95,15%	87,61%	88,63%	65,63%

Πίνακας 22: Λοιπές εξεταζόμενες μεταβλητές με μη μεταβαλλόμενες τιμές μεταξύ των τεσσάρων εξεταζόμενων χρονικών διαστημάτων

Ευρωπαϊκές χώρες	Ποσοστό ηλικιωμένων ατόμων (65+)	Διάμεση ηλικία πληθυσμού	Ποσοστό καπνιστών	Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+, που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας	Αριθμός κλινών (ανά 100.000 άτομα)	Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη	Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων	Πληθυσμός
Αυστρία	19,2	43,6	24,3	4	718,9	6,35	145,18	8901064
Βέλγιο	19,3	41,8	15,4	8,8	556,72	4,29	114,90	11522440
Βουλγαρία	21,8	45	27,3	0,5	774,07	5,81	424,69	6951482
Γαλλία	20,7	42,1	25,4	4,1	583,79	4,77	86,06	67320216
Γερμανία	21,9	45,9	18,8	4,2	791,48	8,31	156,14	83166711
Δανία	20,1	42,2	16,9	3,4	259,29	6,41	114,77	5822763
Ελλάδα	22,6	45,5	35		418,01	4,55	175,70	10718565
Εσθονία	20,3	42,5	17,2	5,1	453,01	4,02	255,57	1328976
Ιρλανδία	14,7	38,5	17	3,2	288,04	3,28	126,46	4964440

Ισπανία	19,8	44,7	22,1	2,2	294,6	7,17	99,40	47332614
Ιταλία	23,6	47,6	19,2		316,28	4,78	113,15	59641488
Κροατία	21,5	44,4	24,5	3	566,48	5,59	253,78	4058165
Κύπρος	16,5	38	25,2		311,47	9,24	141,17	888005
Λετονία	20,8	43,9	24,1	0,4	542,32	4,91	350,06	1907675
Λιθουανία	19,9	44,1	20,3	12,6	634,65	3,67	342,99	2794090
Λουξεμβούργο	14,7	39,6	14,5	5,4	426,45	4,42	128,28	626108
Μάλτα	18,9	40,1	18,9		410,27	8,83	168,71	514564
Ολλανδία	19,8	42,7	15,5	5,4	307,84	5,29	109,36	17407585
Ουγγαρία	20,3	43,6	25,8	3	690,75	7,55	278,30	9769526
Πολωνία	18,7	41,6	22,7	4,1	617,45	5,91	227,33	37958138
Πορτογαλία	22,4	45,8	16,8	0,8	350,6	9,85	127,84	10295909
Ρουμανία	19,3	44,7	19,8	1,2	705,75	9,74	370,95	19328838
Σλοβακία	17,1	41,4	22,9	3,4	576,11	7,29	287,96	5457873
Σλοβενία	20,7	44,4	18,9	7,2	443,21	7,25	153,49	2095861
Σουηδία	20,1	40,6	10	4,2	207,1	4,79	133,98	10327589
Τσεχία	20,2	43,3	21,1	2,6	658,04	6,82	227,49	10693939
Φιλανδία	22,7	43,3	14	4,3	334,59	5,76	153,51	5525292

Πίνακας 23: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Φεβρουάριο 2020 έως Ιούνιο 2020

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Κρούσματα (1)	1													
Θάνατοι (2)	0,98**	1												
CFR (3)	0,71**	0,80**	1											
Διαγνωστικά τεστ (4)	-0,09	-0,14	-38	1										
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη (5)	-0,11	-0,11	-0,24	0,01	1									
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων (6)	-0,62**	-0,62**	-0,45*	-0,32	0,16	1								
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης (7)	0,43*	0,42*	0,26	0,21	-0,28	-0,67**	1							
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων (8)	-0,23	-0,17	-0,07	0,06	0,20	0,13	-0,43*	1						
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ (9)	0,14	0,16	0,24	-0,32	-0,01	0,09	-0,14	-0,32	1					
Διάμεση ηλικία πληθυσμού (10)	0,23	0,25	0,27	-0,18	0,19	0,19	-0,30	-0,07	0,75**	1				

Ποσοστό καπνιστών (11)	-0,30	-0,25	-0,03	-0,21	0,17	0,41*	-0,64**	0,27	0,12	0,25	1			
Ποσοστό ατόμων 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας (12)	-0,33	0,03	0,14	0,18	0,46**	-0,30	0,54**	-0,15	-0,21	-0,38	-0,52**	1		
Αριθμός κλινών (13)	-0,11	-0,1	-0,05	-0,20	0,17	0,63**	-0,45*	0,02	0,09	0,32	0,49**	-0,17	1	
Πληθυσμός (14)	0,86**	0,87**	0,66**	-0,32*	0,09	-0,33	0,13	-0,10	0,29	0,43	0,06	-0,15	0,18	1

*p<0,05, **p<0,01

Πίνακας 24: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Ιούλιο 2020 έως Φεβρουάριο 2021

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Κρούσματα (1)	1															
Θάνατοι (2)	0,95*	1														
CFR (3)	0,36	0,60**	1													
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη (4)	0,13	0,18	0,18	1												
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων (5)	-0,31	-0,17	0,38*	0,16	1											
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης (6)	0,04	-0,07	-0,45*	-0,28	-0,67**	1										
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων (7)	0,44*	0,46*	0,20	0,13	-0,55**	0,29	1									
Διαγνωστικά τεστ (8)	-0,18	-0,27	-0,47*	-0,02	-0,61**	0,45*	0,21	1								
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ (9)	0,14	0,26	0,42*	-0,01	0,09	-0,14	0,06	-0,20	1							
Διάμεση ηλικία πληθυσμού (10)	0,35	0,51**	0,68**	0,19	0,19	-0,30	0,22	-0,29	0,75**	1						
Ποσοστό καπνιστών (11)	0,07	0,20	0,50**	0,17	0,41*	-0,64**	0,01	-0,39*	0,12	0,25	1					
Ποσοστό ατόμων 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας (12)	-0,12	-0,28	-0,41	-0,46*	-0,29	0,53**	-0,10	0,31	-0,22	-0,39	-0,51*	1				
Αριθμός κλινών (13)	0,23	0,39*	0,63**	0,18	0,63**	-0,45*	-0,32	-0,49*	0,09	0,32	0,49**	-0,17	1			
Πληθυσμός (14)	0,91*	0,92**	0,44*	0,09	-0,33	0,13	0,52**	-0,27	0,29	0,43*	0,06	-0,15	0,18	1		

Εμβολιασμός στον πληθυσμό (15)	0,06	0,07	0,04	0,11	-0,13	0,17	0,31	0,06	-0,38*	-0,22	-0,14	0,03	-0,14	0,15	1
Εμβολιασμός στους 60+ (16)	-0,02	0,01	-0,06	0,14	-0,20	0,23	0,25	0,28	-0,22	-0,37	0,12	0,24	-0,06	0,07	0,65* *

*p<0,05, **p<0,01

Πίνακας 25: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Μάρτιο 2021 έως Νοέμβριο 2021

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Κρούσματα (1)	1																	
Θάνατοι (2)	0,86**	1																
CFR (3)	0,27	0,69**	1															
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη (4)	0,03	0,11	0,12	1														
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων (5)	-0,27	0,17	0,59**	0,16	1													
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης (6)	0,07	-0,35	-	0,65**	-0,28	-0,67**	1											
Δείκτης αυστηρότητας μέτρων (7)	0,54**	0,33	-0,01	0,19	-0,44*	0,17	1											
Διαγνωστικά τεστ (8)	-0,30	-0,44*	-0,34	-0,04	-0,24	0,12	0,27	1										
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ (9)	0,17	0,26	0,29	-0,01	0,09	-0,14	0,02	-0,07	1									
Διάμεση ηλικία πληθυσμού (10)	0,38*	0,51**	0,49**	0,19	0,19	-0,30	0,21	-0,12	0,75**	1								
Ποσοστό καπνιστών (11)	0,21	0,50**	0,66**	0,17	0,41*	-	0,64**	0,22	0,07	0,12	0,25	1						
Ποσοστό ατόμων 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας (12)	-0,13	-0,34	-0,46*	-	0,46*	-0,29	0,53**	-0,25	0,11	-0,22	-0,39	-0,51*	1					
Αριθμός κλινών (13)	0,28	0,57**	0,69**	0,18	0,63**	-0,45*	-0,05	-0,21	0,09	0,32	0,49**	-0,17	1					
Πληθυσμός (14)	0,96**	0,80**	0,19	0,09	-0,33	0,13	0,53**	-0,34	0,29	0,43*	0,06	-0,15	0,18	1				
Εμβολιασμός στον πληθυσμό (15)	-0,05	-0,43*	-	0,68**	-0,07	-0,73**	0,66**	0,33	0,14	-0,03	-0,20	-	0,56**	0,18	-	0,62**	0,09	1

Εμβολιασμός στους 60+ (16)	-0,08	-0,45*	-0,76**	0,04	-0,80**	0,68**	0,29	0,16	-0,13	-0,26	-0,57**	0,20	-0,68**	0,07	0,95**	1		
Αναμνηστική δόση στον πληθυσμό (17)	-0,20	-0,37	-0,38*	0,01	-0,32	0,35	0,10	0,24	-0,24	-0,31	-0,10	0,26	-0,21	-0,22	0,45*	0,57**	1	
Αναμνηστική δόση στους 60+ (18)	-0,09	-0,40*	-0,59*	0,05	-0,59**	0,49*	0,22	0,21	-0,39*	-0,42*	-0,22	0,25	-0,42*	-0,11	0,61**	0,72**	0,93**	1

*p<0,05, **p<0,01

Πίνακας 26: Συσχετίσεις με τη χρήση του ελέγχου Spearman για το διάστημα από Δεκέμβριο 2021 έως Μάιο 2022

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Κρούσματα (1)	1																	
Θάνατοι (2)	0,69**	1																
CFR (3)	-0,32	0,35	1															
Επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη (4)	0,07	0,17	0,10	1														
Θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων (5)	-0,56**	-0,02	0,73**	0,16	1													
Δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης (6)	0,34	-0,23	-0,61**	-0,28	-0,67**	1												
Δείκτης αστηρότητας μέτρων (7)	0,19	0,13	-0,19	0,03	-0,17	0,02	1											
Διαγνωστικά τεστ (8)	0,14	-0,27	-0,48*	0,07	-0,33	0,08	0,46*	1										
Ποσοστό ατόμων ηλικίας 65+ (9)	0,25	0,38	0,19	-0,01	0,09	-0,14	0,13	0,04	1									
Διάμεση ηλικία πληθυσμού (10)	0,36	0,53**	0,24	0,19	0,19	-0,30	0,20	-0,01	0,75**	1								
Ποσοστό καπνιστών (11)	-0,03	0,40*	0,44*	0,17	0,41*	-0,64**	0,36	0,16	0,12	0,25	1							
Ποσοστό ατόμων 65+ που κατοικεί σε μονάδες φροντίδας (12)	-0,03	-0,40	-0,32	-0,43*	-0,29	0,53**	0,19	0,07	-0,22	-0,39	-0,51*	1						
Αριθμός κλινικών (13)	-0,04	0,38	0,44*	0,18	0,63**	-0,45*	0,14	-0,25	0,09	0,32	0,49**	-0,17	1					
Πληθυσμός (14)	0,87**	0,86**	-0,01	0,09	-0,33	0,13	0,14	-0,23	0,29	0,43*	0,06	-0,15	0,18	1				
Εμβολιασμός στον πληθυσμό (15)	0,36	-0,12	-0,58**	-0,06	-0,70**	0,63**	0,02	0,28	0,04	-0,16	-0,46*	0,19	-0,50**	0,12	1			

Εμβολιασμός στους 60+ (16)	0,32	-0,18	-0,57**	0,02	-0,80**	0,68**	-0,12	0,25	-0,06	-0,22	-0,51**	0,16	-0,69**	0,08	0,91**	1		
Αναμνηστική δόση στον πληθυσμό (17)	0,40*	-0,05	-0,55**	-0,10	-0,74**	0,62**	0,11	0,33	-0,01	-0,19	-0,46*	0,26	-0,46*	0,17	0,92**	0,87**	1	
Αναμνηστική δόση στους 60+ (18)	0,41*	-0,07	0,59**	-0,01	0,85**	0,65**	-0,1	0,26	-0,09	-0,23	0,51**	0,13	0,72**	0,16	0,85**	0,96**	0,86**	1

*p<0,05, **p<0,01

Βιβλιογραφία

- Accorsi, E.K. *et al.* (2022) ‘Association Between 3 Doses of mRNA COVID-19 Vaccine and Symptomatic Infection Caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta Variants’, *JAMA*, 327(7), pp. 639–651. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470>.
- Andersen, K.G. *et al.* (2020) ‘The proximal origin of SARS-CoV-2’, *Nature Medicine*, 26(4), pp. 450–452. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.
- Angelopoulos, A.N. *et al.* (2020) ‘On Identifying and Mitigating Bias in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate’, *arXiv:2003.08592 [q-bio]* [Preprint]. Available at: <http://arxiv.org/abs/2003.08592> (Accessed: 9 November 2021).
- Arbel, R. *et al.* (2022) *Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old*. preprint. In Review. Available at: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1478439/v1>.
- Azizi, H., Esmaeili, E.D. and Fakhari, A. (2020) ‘Challenges and accurate estimates of mortality and case-fatality rates due to COVID-19’, *New Microbes and New Infections*, 38, p. 100775. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100775>.
- Bai, Y. and Tao, X. (2021) ‘Comparison of COVID-19 and influenza characteristics’, *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 22(2), pp. 87–98. Available at: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000479>.
- Baud, D. *et al.* (2020) ‘Real estimates of mortality following COVID-19 infection’, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7), p. 773. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X).
- Boccia, S., Ricciardi, W. and Ioannidis, J.P.A. (2020) ‘What Other Countries Can Learn From Italy During the COVID-19 Pandemic’, *JAMA Internal Medicine*, 180(7), pp. 927–928. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1447>.
- Bogogiannidou, Z. *et al.* (2020) ‘Repeated leftover serosurvey of SARS-CoV-2 IgG antibodies, Greece, March and April 2020’, *Eurosurveillance*, 25(31), p. 2001369. Available at: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.2001369>.
- Bonmarin, I. *et al.* (2015) ‘Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons’, *Eurosurveillance*, 20(46), p. 30066. Available at: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.46.30066>.
- Boson, B. *et al.* (2021) ‘The SARS-CoV-2 envelope and membrane proteins modulate maturation and retention of the spike protein, allowing assembly of virus-like particles’, *Journal of Biological Chemistry*, 296, p. 100111. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.016175>.
- Brazeau, N. *et al.* (2020) *Report 34: COVID-19 infection fatality ratio: estimates from seroprevalence*. Imperial College London. Available at: <https://doi.org/10.25561/83545>.

- Brehm, T.T. *et al.* (2021) ‘Comparison of clinical characteristics and disease outcome of COVID-19 and seasonal influenza’, *Scientific Reports*, 11(1), p. 5803. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85081-0>.
- Cai, H. (2020) ‘Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), p. e20. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X).
- Caldas, L.A. *et al.* (2020) ‘Ultrastructural analysis of SARS-CoV-2 interactions with the host cell via high resolution scanning electron microscopy’, *Scientific Reports*, 10(1), p. 16099. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73162-5>.
- Cao, Y., Hiyoshi, A. and Montgomery, S. (2020) ‘COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level data’, *BMJ open*, 10(11), p. e043560. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043560>.
- Casella, M. *et al.* (2021) ‘Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)’, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (Accessed: 26 September 2021).
- Chambers, J.M. (ed.) (1992) *Statistical models in S*. Reprint. London: Chapman & Hall (Chapman & Hall computer science series).
- Channappanavar, R., Zhao, J. and Perlman, S. (2014) ‘T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses’, *Immunologic Research*, 59(1), pp. 118–128. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8534-z>.
- Chen, N. *et al.* (2020) ‘Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study’, *The Lancet*, 395(10223), pp. 507–513. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Chin, T. *et al.* (2020) *U.S. county-level characteristics to inform equitable COVID-19 response*, p. 2020.04.08.20058248. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058248>.
- Christie, A. *et al.* (2021) ‘Guidance for Implementing COVID-19 Prevention Strategies in the Context of Varying Community Transmission Levels and Vaccination Coverage’, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(30), pp. 1044–1047. Available at: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7030e2>.
- Collett, D. (2015) *Modelling Survival Data in Medical Research*. 0 edn. Chapman and Hall/CRC. Available at: <https://doi.org/10.1201/b18041>.
- Coopersmith, C.M. *et al.* (2021) ‘The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness’, *Critical Care Medicine*, 49(4), pp. 598–622. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004895>.

- Cui, J., Li, F. and Shi, Z.-L. (2019) ‘Origin and evolution of pathogenic coronaviruses’, *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), pp. 181–192. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- Delinasios, G.J. *et al.* (2021) ‘The Experience of Greece as a Model to Contain COVID-19 Infection Spread’, *In Vivo (Athens, Greece)*, 35(2), pp. 1285–1294. Available at: <https://doi.org/10.21873/invivo.12380>.
- Dhar Chowdhury, S. and Oommen, A.M. (2020) ‘Epidemiology of COVID-19’, *Journal of Digestive Endoscopy*, 11(1), pp. 3–7. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712187>.
- Dhabaan, G.N., Al-Soneidar, W.A. and Al-Hebshi, N.N. (2020) ‘Challenges to testing COVID-19 in conflict zones: Yemen as an example’, *Journal of Global Health*, 10(1), p. 010375. Available at: <https://doi.org/10.7189/jogh.10.010375>.
- Dominici, F., Dermott, A. and Hastie, T. (2004) ‘Improved Semiparametric Time Series Models of Air Pollution and Mortality’, *Journal of the American Statistical Association*, 99, pp. 938–948. Available at: <https://doi.org/10.1198/016214504000000656>.
- Dudel, C. *et al.* (2020) ‘Monitoring trends and differences in COVID-19 case-fatality rates using decomposition methods: Contributions of age structure and age-specific fatality’, *PLOS ONE*, 15(9), p. e0238904. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238904>.
- Favresse, J. *et al.* (2021) ‘Head-to-Head Comparison of Rapid and Automated Antigen Detection Tests for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection’, *Journal of Clinical Medicine*, 10(2), p. 265. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10020265>.
- Félix-Cardoso, J. *et al.* (2020) *Excess mortality during COVID-19 in five European countries and a critique of mortality data analysis*. preprint. Epidemiology. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.04.28.20083147>.
- Gao, Z. *et al.* (2021) ‘A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19’, *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 54(1), pp. 12–16. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>.
- Gaudart, J. *et al.* (2021) ‘Factors associated with the spatial heterogeneity of the first wave of COVID-19 in France: a nationwide geo-epidemiological study’, *The Lancet Public Health*, 6(4), pp. e222–e231. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00006-2).
- Ghisolfi, S. *et al.* (2020) ‘Predicted COVID-19 fatality rates based on age, sex, comorbidities and health system capacity’, *BMJ Global Health*, 5(9), p. e003094. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003094>.
- Granger, C.W.J. and Newbold, P. (1986) *Forecasting economic time series*. 2nd ed. Orlando: Academic Press (Economic theory, econometrics, and mathematical economics).

- Grant, W. *et al.* (2020) ‘Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths’, *Nutrients*, 12(4), p. 988. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
- Guan, W.-J. *et al.* (2020) ‘Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis’, *The European Respiratory Journal*, 55(5), p. 2000547. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
- Gudbjartsson, D.F. *et al.* (2020) ‘Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population’, *The New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa2006100. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>.
- Güner, R., Hasanoğlu, İ. and Aktaş, F. (2020) ‘COVID-19: Prevention and control measures in community’, *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(3), pp. 571–577. Available at: <https://doi.org/10.3906/sag-2004-146>.
- Hale, T. *et al.* (2021) ‘A global panel database of pandemic policies (Oxford COVID-19 Government Response Tracker)’, *Nature Human Behaviour*, 5(4), pp. 529–538. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41562-021-01079-8>.
- Hastie, T. and Tibshirani, R. (1999) *Generalized additive models*. Boca Raton, Fla: Chapman & Hall/CRC.
- Hikmet, F. *et al.* (2020) ‘The protein expression profile of ACE2 in human tissues’, *Molecular Systems Biology*, 16(7). Available at: <https://doi.org/10.15252/msb.20209610>.
- Hoffmann, C. and Wolf, E. (2021) ‘Older age groups and country-specific case fatality rates of COVID-19 in Europe, USA and Canada’, *Infection*, 49(1), pp. 111–116. Available at: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01538-w>.
- Hoffmann, M. *et al.* (2020) ‘SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor’, *Cell*, 181(2), pp. 271–280.e8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Hu, B. *et al.* (2021) ‘Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19’, *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), pp. 141–154. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Huang, C. *et al.* (2020) ‘Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China’, *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Iacovou, M. and Skew, A. (2010) *Household structure in the EU*. Working Paper 2010–10. ISER Working Paper Series. Available at: <https://www.econstor.eu/handle/10419/65910> (Accessed: 18 November 2021).

- Ioannidis, J.P.A. (2021) ‘Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data’, *Bulletin of the World Health Organization*, 99(1), pp. 19-33F. Available at: <https://doi.org/10.2471/BLT.20.265892>.
- Ioannidis, J.P.A., Axfors, C. and Contopoulos-Ioannidis, D.G. (2020) ‘Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters’, *Environmental Research*, 188, p. 109890. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109890>.
- Jabłońska, K., Aballéa, S. and Toumi, M. (2021) ‘The real-life impact of vaccination on COVID-19 mortality in Europe and Israel’, *Public Health*, 198, pp. 230–237. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.07.037>.
- Karagiannidis, C. *et al.* (2020) ‘Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(9), pp. 853–862. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7).
- Khalil, A. *et al.* (2021) ‘Questioning the sex-specific differences in the association of smoking on the survival rate of hospitalized COVID-19 patients’, *PLOS ONE*, 16(8), p. e0255692. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255692>.
- Kourlaba, G. *et al.* (2021) ‘Willingness of Greek general population to get a COVID-19 vaccine’, *Global Health Research and Policy*, 6(1), p. 3. Available at: <https://doi.org/10.1186/s41256-021-00188-1>.
- Kousi, T., Mitsi, L.-C. and Simos, J. (2021) ‘The Early Stage of COVID-19 Outbreak in Greece: A Review of the National Response and the Socioeconomic Impact’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(1), p. 322. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph18010322>.
- Kraemer, M.U.G. *et al.* (2020) ‘The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China’, *Science (New York, N.Y.)*, 368(6490), pp. 493–497. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.abb4218>.
- Kreienbrinck, A., Zeeb, H. and Becher, H. (2021) ‘Associations between socioeconomic and public health indicators and the case-fatality rate of COVID-19 in sub-Saharan Africa’, *One Health & Implementation Research*, 1(2), pp. 66–79. Available at: <https://doi.org/10.20517/ohir.2021.08>.
- Ksiazek, T.G. *et al.* (2003) ‘A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome’, *New England Journal of Medicine*, 348(20), pp. 1953–1966. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>.

- Kucharski, A.J. and Edmunds, W.J. (2014) ‘Case fatality rate for Ebola virus disease in west Africa’, *Lancet (London, England)*, 384(9950), p. 1260. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61706-2).
- Kyrou, I. *et al.* (2021) ‘Not only ACE2—the quest for additional host cell mediators of SARS-CoV-2 infection: Neuropilin-1 (NRP1) as a novel SARS-CoV-2 host cell entry mediator implicated in COVID-19’, *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), pp. 1–3. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00460-9>.
- Leão, T., Severo, M. and Barros, H. (2021) ‘COVID-19 transmission and case fatality in long-term care facilities during the epidemic first wave’, *Journal of the American Geriatrics Society*, p. 10.1111/jgs.17427. Available at: <https://doi.org/10.1111/jgs.17427>.
- Lee, H. *et al.* (2014) ‘Longitudinal Associations Between Poverty and Obesity From Birth Through Adolescence’, *American Journal of Public Health*, 104(5), pp. e70–e76. Available at: <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301806>.
- Li, J. *et al.* (2021) ‘Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes’, *Journal of Medical Virology*, 93(3), pp. 1449–1458. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>.
- Li, Q. *et al.* (2020) ‘Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia’, *New England Journal of Medicine*, 382(13), pp. 1199–1207. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- Liang, L.-L. *et al.* (2020) ‘Covid-19 mortality is negatively associated with test number and government effectiveness’, *Scientific Reports*, 10(1), p. 12567. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68862-x>.
- Liang, L.-L. *et al.* (2021) ‘COVID-19 vaccinations are associated with reduced fatality rates: Evidence from cross-county quasi-experiments’, *Journal of Global Health*, 11, p. 05019. Available at: <https://doi.org/10.7189/jogh.11.05019>.
- López Seguí, F. *et al.* (2021) ‘A Cost-Benefit Analysis of the COVID-19 Asymptomatic Mass Testing Strategy in the North Metropolitan Area of Barcelona’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(13), p. 7028. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph18137028>.
- Lotfi, M., Hamblin, M.R. and Rezaei, N. (2020) ‘COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities’, *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 508, pp. 254–266. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>.
- Lu, R. *et al.* (2020) ‘Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding’, *The Lancet*, 395(10224), pp. 565–574. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).

- Luo, G. *et al.* (2021) ‘Infection fatality ratio and case fatality ratio of COVID-19’, *International Journal of Infectious Diseases*, 113, pp. 43–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.004>.
- Lytras, T. and Tsiodras, S. (2021) ‘Lockdowns and the COVID-19 pandemic: What is the endgame?’, *Scandinavian Journal of Public Health*, 49(1), pp. 37–40. Available at: <https://doi.org/10.1177/1403494820961293>.
- Martins-Filho, P.R. *et al.* (2021) ‘COVID-19 Mortality and Case-Fatality Rates in Sergipe State, Northeast Brazil, From April to June 2020’, *Frontiers in Public Health*, 9. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.581618> (Accessed: 10 March 2022).
- Marx, B.D. and Eilers, P.H.C. (1998) ‘Direct generalized additive modeling with penalized likelihood’, *Computational Statistics & Data Analysis*, 28(2), pp. 193–209.
- Mazumder, A. *et al.* (2020) ‘Geographical variation in case fatality rate and doubling time during the COVID-19 pandemic’, *Epidemiology and Infection*, 148, p. e163. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268820001685>.
- McCullagh, P. and Nelder, J.A. (1998) *Generalized linear models*. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC (Monographs on statistics and applied probability, 37).
- Nielsen, A. (2019) *Practical time series analysis: prediction with statistics and machine learning*. Sebastopol, CA: O’Reilly Media, Inc.
- Norheim, O.F. *et al.* (2021) ‘Difficult trade-offs in response to COVID-19: the case for open and inclusive decision making’, *Nature Medicine*, 27(1), pp. 10–13. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01204-6>.
- OECD (2019) *Long-term beds in facilities and hospitals*. Paris: OECD. Available at: <https://doi.org/10.1787/72c6727e-en>.
- Osuchowski, M.F. *et al.* (2021) ‘The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(6), pp. 622–642. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6).
- Pal, A. and Prakash, PKS (2017) *Practical time series analysis: master time series data processing, visualization, and modeling using Python*. Available at: <http://proxy.uqtr.ca/login.cgi?action=login&u=uqtr&db=ebSCO&ezurl=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&AN=1607850> (Accessed: 17 May 2022).
- Payne, S. (2017) ‘Family Coronaviridae’, in *Viruses*. Elsevier, pp. 149–158. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9>.
- Peng, R.D. and Dominici, F. (2008) *Statistical methods for environmental epidemiology with R: a case study in air pollution and health* ((Use R!). New York ; London: Springer.

- Peng, Z. *et al.* (2021) ‘Estimating Unreported COVID-19 Cases with a Time-Varying SIR Regression Model’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), p. 1090. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph18031090>.
- Petersen, E. *et al.* (2020) ‘Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics’, *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(9), pp. e238–e244. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30484-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9).
- Piroth, L. *et al.* (2021) ‘Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(3), pp. 251–259. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30527-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30527-0).
- Profillidis, V.A. and Botzoris, G.N. (2019) ‘Trend Projection and Time Series Methods’, in *Modeling of Transport Demand*. Elsevier, pp. 225–270. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811513-8.00006-6>.
- Qi, R. *et al.* (2020) *Case fatality rate of novel coronavirus disease 2019 in China*, p. 2020.02.26.20028076. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028076>.
- Rahmanian, V., Rabiee, M.H. and Sharifi, H. (2020) ‘Case fatality rate of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Iran-a term of caution’, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 13(7), p. 328. Available at: <https://doi.org/10.4103/1995-7645.281617>.
- Ramsay, T.O., Burnett, R.T. and Krewski, D. (2003) ‘The effect of concurvity in generalized additive models linking mortality to ambient particulate matter’, *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 14(1), pp. 18–23. Available at: <https://doi.org/10.1097/00001648-200301000-00009>.
- Rasmussen, S., Petersen, M.S. and Høiby, N. (2021) ‘SARS-CoV-2 infection dynamics in Denmark, February through October 2020: Nature of the past epidemic and how it may develop in the future’, *PLoS ONE*, 16(4), p. e0249733. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249733>.
- Roghani, A. (2021) ‘The Influence of COVID-19 Vaccination on Daily Cases, Hospitalization, and Death Rate in Tennessee, United States: Case Study’, *JMIRx med*, 2(3), p. e29324. Available at: <https://doi.org/10.2196/29324>.
- Rowe, E. *et al.* (2014) ‘Seasonal Human Influenza: Treatment Options’, *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 6(3), pp. 227–244. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40506-014-0019-z>.
- Russell, T.W. *et al.* (2020) ‘Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020’, *Eurosurveillance*, 25(12). Available at: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>.

- Sahin, A.R. (2020) '2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature', *Eurasian Journal of Medicine and Oncology* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.12220>.
- Scully, E.P. *et al.* (2020) 'Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes', *Nature Reviews Immunology*, 20(7), pp. 442–447. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>.
- Sethuraman, N., Jeremiah, S.S. and Ryo, A. (2020) 'Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2', *JAMA*, 323(22), pp. 2249–2251. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
- Shi, J. *et al.* (2020) 'Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2', *Science (New York, N.y.)*, 368(6494), pp. 1016–1020. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>.
- Siettos, C. *et al.* (2021) 'A bulletin from Greece: a health system under the pressure of the second COVID-19 wave', *Pathogens and Global Health*, 115(3), pp. 133–134. Available at: <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1881372>.
- Sliwa, K. *et al.* (2008) 'Spectrum of heart disease and risk factors in a black urban population in South Africa (the Heart of Soweto Study): a cohort study', *The Lancet*, 371(9616), pp. 915–922. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60417-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60417-1).
- Song, Q. *et al.* (2021) 'Point-of-care testing detection methods for COVID-19', *Lab on a Chip*, 21(9), pp. 1634–1660. Available at: <https://doi.org/10.1039/d0lc01156h>.
- Sorci, G., Faivre, B. and Morand, S. (2020) 'Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate', *Scientific Reports*, 10(1), p. 18909. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75848-2>.
- Σπάρος, Α. (2001). Εφαρμοσμένη Ιατρική Έρευνα. Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής, 18 (3), 303-311.
- Staerk, C., Wistuba, T. and Mayr, A. (2021) 'Estimating effective infection fatality rates during the course of the COVID-19 pandemic in Germany', *BMC Public Health*, 21(1), p. 1073. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11127-7>.
- Stafford, N. (2020) 'Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low', *BMJ*, p. m1395. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>.
- Suñer, C. *et al.* (2021) 'A retrospective cohort study of risk factors for mortality among nursing homes exposed to COVID-19 in Spain', *Nature Aging*, 1(7), pp. 579–584. Available at: <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00079-7>.
- Surendra, H. *et al.* (2021) 'Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study', *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, 9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100108>.

- Sypsa, V. *et al.* (2021) ‘Effects of Social Distancing Measures during the First Epidemic Wave of Severe Acute Respiratory Syndrome Infection, Greece’, *Emerging Infectious Diseases*, 27(2), pp. 452–462. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2702.203412>.
- Tanne, J.H. *et al.* (2020) ‘Covid-19: how doctors and healthcare systems are tackling coronavirus worldwide’, *BMJ*, 368, p. m1090. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1090>.
- Terriau, A. *et al.* (2021) ‘Estimating the impact of virus testing strategies on the COVID-19 case fatality rate using fixed-effects models’, *Scientific Reports*, 11(1), p. 21650. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01034-7>.
- Thomas, B.S. and Marks, N.A. (2021) ‘Estimating the case fatality ratio for COVID-19 using a time-shifted distribution analysis’, *Epidemiology and Infection*, 149, p. e197. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0950268821001436>.
- Thomson, S. and Ip, E.C. (2020) ‘COVID-19 emergency measures and the impending authoritarian pandemic’, *Journal of Law and the Biosciences*, 7(1), p. lsa064. Available at: <https://doi.org/10.1093/jlb/lsa064>.
- Touloumi, G. *et al.* (2006) ‘Seasonal confounding in air pollution and health time-series studies: effect on air pollution effect estimates’, *Statistics in Medicine*, 25(24), pp. 4164–4178. Available at: <https://doi.org/10.1002/sim.2681>.
- Verity, R. *et al.* (2020) ‘Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis’, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp. 669–677. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
- Wang, B. *et al.* (2020) ‘Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis’, *Aging*, 12(7), pp. 6049–6057. Available at: <https://doi.org/10.18632/aging.103000>.
- Wang, D. *et al.* (2020) ‘Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China’, *JAMA*, 323(11), p. 1061. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Wang, X.-L. *et al.* (2012) ‘Model Selection in Time Series Studies of Influenza-Associated Mortality’, *PLoS ONE*. Edited by A.R. Cook, 7(6), p. e39423. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039423>.
- Wilson, N. *et al.* (2020) ‘Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality’, *Emerging Infectious Diseases*, 26(6), pp. 1339–1441. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200320>.
- Wölfel, R. *et al.* (2020) ‘Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019’, *Nature*, 581(7809), pp. 465–469. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.

- Wood, S.N. (2017) *Generalized additive models: an introduction with R*. Second edition. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group (Chapman & Hall/CRC texts in statistical science).
- Yang, J. *et al.* (2020) ‘Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis’, *International Journal of Infectious Diseases*, 94, pp. 91–95. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- Ye, Z.-W. *et al.* (2020) ‘Zoonotic origins of human coronaviruses’, *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), pp. 1686–1697. Available at: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>.
- Zhang, J. *et al.* (2020) ‘Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China’, *Science (New York, N.Y.)*, 368(6498), pp. 1481–1486. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>.
- Zhou, F. *et al.* (2020) ‘Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study’, *The Lancet*, 395(10229), pp. 1054–1062. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Zhou, P. *et al.* (2020) ‘A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin’, *Nature*, 579(7798), pp. 270–273. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.

Ιστοσελίδες

- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments. Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>. (Ανακτήθηκε 1 Απριλίου, 2021).
- Comas-Herrera A, Zalakaín J, Lemmon E, Henderson D, Litwin C, Hsu AT, Schmidt AE, Arling G, Kruse F and Fernández J-L. (2021). Mortality associated with COVID-19 in care homes: inter-tio-l evidence. Article in LTCcovid.org, Inter-tio-l Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE. Διαθέσιμο στο: <https://ltccovid.org/2020/04/12/mortality-associated-with-covid-19-outbreaks-in-care-homes-early-international-evidence/>. (Ανακτήθηκε 16 Νοεμβρίου, 2021). Estimating mortality from COVID-19 (no date). Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/estimating-mortality-from-covid-19> (Ανακτήθηκε 25 Μαΐου, 2021).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical Distribution of 2019-nCov Cases Globally 2020. ECDC; Stockholm, Sweden: 2020. Διαθέσιμο στο: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. (Ανακτήθηκε 23 Οκτωβρίου, 2021).

- Organisation for Economic Co-operation and Development. Beyond containment: health systems responses to COVID-19 in the OECD. 2020. Διαθέσιμο στο: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/beyond-containment-health-systems-responses-to-covid-19-in-the-oecd-6ab740c0/>. (Ανακτήθηκε 26 Νοεμβρίου, 2021).
- Serology and Early Investigation protocols. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>. (Ανακτήθηκε 23 Οκτωβρίου, 2021).
- Wang, J., Zhu, E., and Umlauf, T. (2020a). How Chi- built two Coro-virus hospitals in just over a week. The Wall Street Jour-l. Διαθέσιμο στο: <https://www.wsj.com/articles/how-chi--can-build-a-coro-virus-hospital-in-10-days-11580397751>. (Ανακτήθηκε 23 Οκτωβρίου, 2021).