



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ιατρική Σχολή Αθηνών

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Π. Λάγιου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

Σαπουνάς Σπυρίδων

Ιατρός-Ενδοκρινολόγος

Επιβλέπων: Αν. Καθηγητής Γκ. Μαγιορκίνης

ΑΘΗΝΑ 2024

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

Σπυρίδων Θ. Σαπουνάς

Μέλη 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Γκίκας Μαγιορκίνης: Αναπληρώτης Καθηγητής Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημήτρης Παρασκευής: Καθηγητής Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παγόνα Λάγιου: Διευθύντρια-Καθηγήτρια Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία κατάθεσης διδακτορικής διατριβής: 25/04/2024

Ευχαριστίες

Για την παρούσα διδακτορική διατριβή ευχαριστώ τον πατέρα μου Θεμιστοκλή Σαπουνά, χωρίς το παράδειγμα του οποίου δεν θα έβρισκα τη δύναμη να ανταποκριθώ στις προκλήσεις οι οποίες μου παρουσιάστηκαν.

Ελπίζω να μπορέσω να φανώ αντάξιος και εξίσου καλό παράδειγμα για τον εγγονό του, Θεμιστοκλή.

Ιπποκρατικός όρκος

Αρχαία Ελληνική

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λουπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλω δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χηρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνώως δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χηρὴ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ χηρχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Ιπποκρατικός Όρκος

Κοινή Νεολληνική

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέλφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Curriculum Vitae-Βιογραφικό Σημείωμα

Προσωπικά Στοιχεία

Όνομα/Επώνυμο: Σπυρίδων (Σπύρος) Θ. Σαπουνάς

Email: ssapounas@gmail.com

Ημ. Γέννησης: 13/02/1980

Εργασιακή Εμπειρία

11/2023-τώρα Β' Αντιπρόεδρος, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)

11/2022-11/2023 Αντιπρόεδρος, Αρμόδιος για τα Μη Μεταδοτικά Νοσήματα, Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ)

02/2020–11/2022 Προϊστάμενος Διεύθυνσης Ετοιμότητας και Απόκρισης, Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ)

11/2019–τώρα Επιστημονικά Υπεύθυνος Προγράμματος “PHILOS – Emergency health response to refugee crisis” το οποίο εκπονείται από το Υπουργείο Υγείας. Φορέας Υλοποίησης είναι ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας υγείας και χρηματοδοτείται από το Ταμείου Ασύλου και Μετανάστευσης

07/2019-11/2022 Επιστημονικά Υπεύθυνος Ενδοκρινολογικού Τμήματος της “Laser Touch” clinic Athens

01/2015-01/2019 Ειδικευόμενος Ενδοκρινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»

04/2009-04/2011 Ειδικευόμενος Παθολογίας Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Σισμανόγλειο»

05/2005-02/2020 Υπάλληλος με σχέση εργασίας Ιδιωτικού Δικαίου Αορίστου Χρόνου (ΙΔΑΧ), Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ)

- Ιατρικό Προσωπικό με εκατοντάδες συμμετοχές σε παρεμβάσεις Δημόσιας Υγείας.

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

- Ιατρικός Συντονιστής Προγράμματος του Ευρωπαϊκού Ταμείου Προσφύγων “Implementation of Actions for the Health and Psychosocial Coverage of third country nationals who may be in need of International Protection in the E.E. Evros, Rodopi and Xanthi”

2004-2005 Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης με συμμετοχή σε ερευνητικό έργο, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

2002-2004 Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης με συμμετοχή σε ερευνητικό έργο, Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Εκπαίδευση

04/2021

- Υποψήφιος Διδάκτωρ Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

06/2018

- Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Διεθνής Ιατρική-Διαχείριση Κρίσεων Υγείας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

08/2006

- Αποφοίτηση, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

06/1997

- Αποφοίτηση, Ιδιωτικά Εκπαιδευτήρια Αθηνών «Κωστέα-Γείτονα»

Ξένες Γλώσσες: Αγγλικά: Proficiency of Cambridge

Γερμανικά: Zertifikat Deutsch als Fremdsprache

Ηλ. Υπολογιστές: Πολύ καλή γνώση Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint), Internet and Social Media

Λοιπή εκπαίδευση:

- 1/11/2006-27/11/2006 (125 ώρες εκπαίδευσης)

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

Monitoring a training action-, 8.1 entitled "Zoonoses – most recent data on the immunopathogenesis and their diagnosis" Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

- Φυλογενετική Ανάλυση-Μοριακή Επιδημιολογία, Επεξεργασία Νουκλεοτιδίων

Ερευνητικό Έργο:

Παρουσιάσεις-Προφορικές ανακοινώσεις

- The standards for recombinant strains of HIV-1 present more complexity from their original description. 15th Annual National Conference for AIDS. 2003 25-28 September. Rhodes, 2003.
Magiorkinis C., Friday D., Magiorkinis E., **S. Sapounas**., Margaritis E., Chatzakis A
- A newly identified recombinant and unclassified HIV · 1 strains In Greece. 9th European AIDS Conference (EACS) 200325-29 October 2003. Warsaw 2003.
Magiorkinis G, Paraskevis O, Magiorkinis E, **S.Sapounas**, Margaritis E., Lazanas M, Papanizos V, Gargalianos P, Antoniadou A, Karafoulidou A, Hatzakis A.
- The HIV-1 pre-existing resistance to the new antiretroviral drugs to patients who have received treatment.
16th Panhellenic Conference on AIDS, Athens 2004
E. Magiorkinis, D. Friday, C. Magiorkinis, A. Katsoulidis, K. Chaido, **S.Sapounas**, N. Mangaphas, M. Lasagne, B. Papanizos, N. Stavrianeas, C. Panos, E. Sabatakou, P. Gargalianos, A. Karafoulidou, A. Antoniadou, C. gold, Th. Kordosis, A. Chatzakis
- Bioethical concerns in Prenatal Diagnosis
D. Botsis, B. Papagianni, Av. Salakos, N. Rotsiamis, **S.Sapounas**, C. Kreatsas.
- Θεραπευτική τακτική σε ασθενείς με διαφοροποιημένο θυρεοειδικό καρκίνωμα ΔΘΚ και τοπικά εμμένουσα νόσο. Η χειρουργική παρέμβαση προ της χορήγησης ραδιοϊωδίου (PAI) πλεονεκτεί έναντι μόνο της χορήγησης PAI
Π. Κωνσταντάκου, Γ. Σημαιάκης, **Σ. Σαπουνάς**, Ε. Αναστασίου, Μ. Αλεβιζάκη, Κ. Σαλτίκη
Ενδοκρινολογική Μονάδα Θεραπευτικής Κλινικής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ
46^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη
- Primary Thyroidal Paraganglioma in 60 years old female with thyroid goiter

Spyridon Sapounas, Christos Manthakos, Maria Pissia, Katerina Saltiki, Eleni Anastasiou, Evangelia Zapanti

Endocrinology Dept ALEXANDRA HOSPITAL, ATHENS

European Congress of Endocrinology 2018

- Hirsutism as presenting clinical sign of acromegaly
Maria Pissia, Spyridon Sapounas, George Simeakis, Ioanna Patinioti, Katerina Saltiki, Vassiliki Vasileiou, Maria Alevizaki, Eleni Anastasiou, Evangelia Zapanti
Endocrinology Dept ALEXANDRA HOSPITAL, ATHENS
European Congress of Endocrinology 2018

Δημοσιεύσεις

- Panoramic x-ray guides diagnosis in a case of mild hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED) presenting with fever.
International Journal of Pediatric Dentistry, Volume 21, Suppl. 1, June 2011.
E. Papadakis, M. Avlonitou, M. Demonakou, **S.Sapounas**
- Re-Emergence of Animal Rabies in Northern Greece and Subsequent Human exposure, October 2012-March 2013
Eurosurveillance, Volume 18, Issue 18, 02 May 2013 Rapid communications
S. Tsiodras, G. Dougas, A. Baka, C. Billinis, S. Doudounakis, A. Balaska, T. Georgakopoulou, G. Rigakos, V. Kontos, K.E. Tasioudi, M. Tzani, P. Tsarouxa, P. Iliadou, O. Mangana-Vougiouka, D. Iliopoulos, **S.Sapounas**, P. Efstathiou, A. Tsakris, C. Hadjichristodoulou, J. Kremastinou.
Konstantinidis I, Delides A, Tsakiropoulou E, Maragoudakis P, **S.Sapounas**, Tsiodras S
PMID: 23725773
- Short-Term Follow-Up of Self-Isolated COVID-19 Patients with Smell and Taste Dysfunction in Greece: Two Phenotypes of Recovery.
Konstantinidis I, Delides A, Tsakiropoulou E, Maragoudakis P, **Sapounas S**, Tsiodras S. ORL J OtorhinolaryngolRelat Spec. 2020;82(6):295-303. doi: 10.1159/000511436. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33049753

- In-flight transmission of COVID-19 on flights to Greece: An epidemiological analysis.

Pavli A, Smeti P, Hadjianastasiou S, Theodoridou K, Spilioti A, Papadima K, Andreopoulou A, Gkolfinopoulou K, **Sapounas S**, Spanakis N, Tsakris A, Maltezos HC. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Nov-Dec; 38:101882. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101882. Epub 2020 Sep 17.

PMID: 32949700

- Environmental contamination of SARS-CoV-2 on surfaces, air-conditioner and ventilation systems.

Mouchtouri VA, Koureas M, Kyritsi M, Vontas A, Kourentis L, **Sapounas S**, Rigakos G, Petinaki E, Tsiodras S, Hadjichristodoulou C. *Int J Hyg Environ Health.* 2020 Aug 13; 230:113599. doi: 10.1016/j.ijheh.2020.113599. Online ahead of print. PMID: 32823069

- High prevalence of SARS-CoV-2 infection in repatriation flights to Greece from three European countries.

Lytras T, Dellis G, Flountzi A, Hatzianastasiou S, Nikolopoulou G, Tsekou K, Diamantis Z, Stathopoulou G, Togka M, Gerolymatos G, Rigakos G, **Sapounas S**, Tsiodras S. *J Travel Med.* 2020 May 18;27(3):taaa054. doi: 10.1093/jtm/taaa054.

PMID: 32297940

- Molecular Epidemiology of SARS-CoV-2 in Greece Reveals Low Rates of Onward Virus Transmission after Lifting of Travel Restrictions Based on Risk Assessment during summer 2020.

KostakiEG, Pavlopoulos GA, Verrou KM, Ampatziadis-Michailidis G, Harokopos V, Hatzis P, Moulos P, Siafakas N, Pournaras S, Hadjichristodoulou C, Chatzopoulou F, Chatzidimitriou D, Panagopoulos P, Lourida P, Argyraki A, Lytras T, **Sapounas S**, Gerolymatos G, Panagiotakopoulos G, Prezerakos P, Tsiodras S, Sypsa V, Hatzakis A, Anastassopoulou C, Spanakis N, Tsakris A, Dimopoulos MA, Kotanidou A, Sfrikakis P, Kollias G, Magiorkinis G, Paraskevis D. *mSphere.* 2021 Jun 30:e0018021. doi: 10.1128/mSphere.00180-21.

PMID: 34190583

- COVID-19 Outbreak on a Passenger Ship and Assessment of Response Measures, Greece, 2020.

Hatzianastasiou S, Mouchtouri VA, Pavli A, Tseroni M, **Sapounas S**, Vasileiou C, Dadouli K, Kyritsi M, Koureas M, Prezerakos P, Speletas M, Panagiotakopoulos G, Tsiodras S, Hadjichristodoulou C. Emerg Infect Dis. 2021 Jul;27(7):1927-1930. doi: 10.3201/eid2707.210398. Epub 2021 May 12. PMID: 33979565

- Upregulation of Human Endogenous Retroviruses in Bronchoalveolar Lavage Fluid of COVID-19 Patients.

Kitsou K, Kotanidou A, Paraskevis D, Karamitros T, Katzourakis A, Tedder R, Hurst T, **Sapounas S**, Kotsinas A, Gorgoulis V, Spoulou V, Tsiodras S, Lagiou P, Magiorkinis G.

MicrobiolSpectr. 2021 Oct 31; 9(2):e0126021. doi: 10.1128/Spectrum.01260-21. Epub 2021 Oct PMID: 34612698

- Impact of Covid-19 pandemic on refugees, migrants and asylum seekers living in camps and reception and identification centers in Greece in the pre-vaccination period, February 2020 to May 2021: summary of epidemiological findings

Spyros Sapounas, Konstantinos Mitrou, Alexandros Georgios Asimakopoulo, Garyfallia Antoniou, Ioanna Papari, Anthi Chrysostomou, ioannispyridis, ioannispanagoulis, kassianiGkolfinopoulou, GrigoriosSpanakos, KyriakiTryfinopoulou and Kassiani Mellou*

Department of Public health, National Public Health Organization, Athens, Greece
Affiliations expand

PMID: 23725773 Received: 01-jan-2022 / accepted date: 17-jan-2022 / published date: 24-jan-2022

- Cold-Season Epidemic Dynamics of COVID-19 in Two Major Metropolitan Areas in Greece: Hypotheses and Implications for Public Health Interventions.

Sapounas S, Bistaraki A, Jahaj E, Kotanidou A, Lagiou P, Magiorkinis G.

Front Med (Lausanne). 2022 May 30; 9:861185. doi: 10.3389/fmed.2022.861185.

PMID: 35707523

- Time Lag between COVID-19 Diagnosis and Symptoms Onset for Different Population Groups: Evidence That Self-Testing in Schools Was Associated with Timely Diagnosis among Children.

Mellou K, **Sapounas S**, Panagoulas I, Gkova M, Papadima K, Andreopoulou A, Kalotychou D, Chatzopoulos M, Gkolfinopoulou K, Papaevangelou V, Tsiodras S, Panagiotakopoulos G, Zaoutis T, Paraskevis D.

Life (Basel). 2022 Aug 25; 12(9):1305. doi: 10.3390/life12091305.

PMID: 36143342

- Development and Analytical Validation of a One-Step Five-Plex RT-ddPCR Assay for the Quantification of SARS-CoV-2 Transcripts in Clinical Samples.

Strati A, Zavridou M, Paraskevis D, Magiorkinis G, **Sapounas S**, Lagiou P, Thomaidis NS, Lianidou ES.

Anal Chem. 2022 Sep 13; 94(36):12314-12322. doi: 10.1021/acs.analchem.2c00868.

PMID: 35960711

- COVID-19 Burden in Long-Term Care Facilities in the Omicron Era: Public Health Action Not Yet Redundant.

Krystallaki D, Kavakioti CA, Gkova M, Sypsa S, Tryfinopoulou K, Gavrili A, Dimitriou A, **Sapounas S**, Paraskevis D, Mellou K.

Viruses. 2023 Mar 14; 15(3):752. doi: 10.3390/v15030752.

PMID: 36992461

- Low circulation of respiratory syncytial and influenza viruses during autumn-winter 2021 in the industrial workplace and long-term healthcare facilities in Athens, Greece.

Papachristou E, Rokka C, Sotiriadou T, Maneka L, Vassilakis A, **Sapounas S**, Paraskevis D, Jahaj E, Kotanidou A, Lagiou P, Magiorkinis G.

Front Med (Lausanne). 2023 Jan 9; 9:1025147. doi: 10.3389/fmed.2022.1025147.

PMID: 36698808

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

- Overview of Mpox Outbreak in Greece in 2022–2023: Is It Over?
Kassiani Mellou ,KyriakiTryfinopoulou , Styliani Pappa, Kassiani Gkolfinopoulou , Sofia Papanikou, Georgia Papadopoulou, Evangelia Vassou, Evangelia-Georgia Kostaki, KalliopiPapadima, ElissavetMouratidou, Maria Tsintziloni, Nikolaos Siafakas , ZoiFlorou, AntigoniKatsoulidou , **Spyros Sapounas**, George Sourvinos, Spyridon Pournaras, EfthymiaPetinaki, Maria Goula, Vassilios Paparizos, Anna Papa , TheoklisZaoutis and DimitriosParaskevis,
Viruses. 2023 Jun 16;15(6):1384. doi: 10.3390/v15061384.
PMID: **37376683**
- Non-Healing Corneal Ulcer and Uveitis Following Monkeypox Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenges.
Androudi S, Kaufman AR, Kouvalakis A, Mitsios A, **Sapounas S**, Al-Khatib D, Schibler M, Pineda R 2nd, Baglivo E.
Ocul Immunol Inflamm. 2023 May 4:1-6. doi: 10.1080/09273948.2023.2202746.
PMID: 37140328
- Influenza transmission during COVID-19 measures downscaling in Greece, August 2022: evidence for the need of continuous integrated surveillance of respiratory viruses
Kassiani Mellou 1, KyriakiTryfinopoulou 1, Mary Emmanouil 2, Kassiani Gkolfinopoulou 1, **Spyros Sapounas 1**, Maria Evangelidou 2, PanagiotaMoulopoulou 1, EleftheriosMiaoulis 1, Emmanouil Angelakis 2, George Sourvinos 3, TheoklisZaoutis 1, DimitriosParaskevis 1
Euro Surveill. 2023 Jul;28(28):2200754.
PMID: 37440348
- Transmission Dynamics of SARS-CoV-2 during an Outbreak in a Roma Community in Thessaly, Greece-Control Measures and Lessons Learned
Michalis Koureas 1, MatthaiosSpeletas 2, ZacharoulaBogogiannidou 1, Dimitris Babalis 3, Vassilios Pinakas 4, OuraniaPinaka 1, Apostolos Komnos 3, Stella Tsoutsas 3, Georgia Papadamou 5, Maria A Kyritsi 1, Alexandros Vontas 1, Vasileios Nakoulas 1, **Spyros Sapounas** 6, Nikolaos Kanellopoulos 4, DimitriosKalompatsios

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

1, Vassiliki Papadouli 7, Katerina Dadouli 1, Soteris Soteriades 1, Paraskevi Mina 1, Varvara A Mouchtouri 1, Lemonia Anagnostopoulos 1, Kostantinos E Stamoulis 8, Kostantinos Agorastos 4, Efthimia A Petinaki 9, Panagiotis Prezerakos 10, Sotirios Tsiodras 11, Christos Hadjichristodoulou 1

Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 11;18(6):2878. doi: 10.3390/ijerph18062878.

PMID: 33799791

- On the impact of mass screening for SARS-CoV-2 through self-testing in Greece. Gilmour S, Sapounas S, Drakopoulos K, Jaillet P, Magiorkinis G, Trichakis N. Front Public Health. 2024 Mar 6;12:1352238. doi: 10.3389/fpubh.2024.1352238. PMID: 38510354; PMCID: PMC10950936.

⇒ **Συγγραφή Κεφαλαίου/Book Chapter: “Coping with COVID-19 Pandemic in Greece: A Joint Effort at the National and Urban Level”**

Book Title: “Local Government and the COVID-19 Pandemic
A Global Perspective”

Editors: Carlos Nunes Silva

Publisher: Springer Cham

eBook ISBN 978-3-030-91112-6,

Published: 03 May 2022

Σεμινάρια/Συνέδρια:

- Συμμετοχή σε εκατοντάδες συνέδρια εσωτερικού και εξωτερικού. Υπάρχουν διαθέσιμα πιστοποιητικά εφόσον ζητηθούν.

Ενδιαφέροντα:

- Γυμναστική, Ταξίδια, Μουσική, Διάβασμα, Εθελοντισμός.

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος	18
Κεφάλαιο 1ο: Εισαγωγή στους αναπνευστικούς ιούς	20
1.1. Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV)	25
1.1.1 Γενικά	25
1.1.2 Επιδημιολογία	26
1.1.3 Κλινικές εκδηλώσεις	27
1.1.4 Πρόληψη-θεραπεία	28
1.2 Human parainfluenza virus - Ιός της παραγρίπης (HPIV)	29
1.2.1 Γενικά	29
1.2.2 Επιδημιολογία	30
1.2.3 Κλινικές εκδηλώσεις	31
1.2.4 Πρόληψη - Θεραπεία.....	32
1.3 Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV).....	33
1.3.2 Επιδημιολογία	34
1.3.3 Κλινικές εκδηλώσεις	35
1.3.4 Πρόληψη – Θεραπεία	35
1.4 Influenza Virus - Ο ιός της γρίπης (IV)	37
1.4.1 Γενικά	37
1.4.2 Κλινικές εκδηλώσεις	39
1.4.3 Επιδημιολογία	40
1.4.4 Αντιμετώπιση – Θεραπεία.....	41
1.5 Ρινοϊοί (RhV)	44
1.5.1 Γενικά	44
1.5.2 Κλινικές εκδηλώσεις	45
1.5.3 Επιδημιολογία	46
1.5.4 Διάγνωση – Πρόληψη – Θεραπεία.....	47
Κεφάλαιο 2ο: Εισαγωγή στους κορωνοϊούς	49
2.1 Γενικά	49
2.2 Ανθρώπινοι κορωνοϊοί	50
2.3 Ζωϊκοί Κορωνοϊοί.....	51
2.4 Κλινικές εκδηλώσεις	52
2.5 Επιδημιολογία.....	53
2.6 Πρόληψη – Θεραπεία	54
Κεφάλαιο 3ο: Εισαγωγή στον SARS – CoV - 2	56
3.1 Ιστορικά.....	56

3.2 Δομή του ιού	59
3.3 Παραλλαγές του ιού	61
3.4 Μολυσματικότητα	61
3.5 Παθολογία	63
3.6 Μεταδοτικότητα – Μολυσματικότητα Οργάνων	65
3.7 Συμπτωματολογία.....	69
3.8 Κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι και τεχνικές ανίχνευσης	72
3.9 Διαχείριση περιστατικών – Μέθοδοι αντιμετώπισης	75
Κεφάλαιο 4^ο: Επιδημιολογικά στοιχεία του SARS – CoV - 2	78
4.1 Γενικά Στοιχεία.....	78
4.2 Καθοριστικοί παράγοντες της Υγείας για την επιδημιολογική ανάλυση της νόσου	83
4.3 COVID-19: τέσσερα χρόνια μετά	90
Κεφάλαιο 5^ο: Εισαγωγή στα μέτρα αντιμετώπισης πανδημιών αναπνευστικών ιών	91
5.1 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις	91
5.2 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις	97
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	102
Κεφάλαιο 6^ο: Επιδημική δυναμική της νόσου COVID – 19 κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου σε δύο μεγάλες μητροπολιτικές περιοχές στην Ελλάδα – Υποθέσεις και επιπτώσεις των παρεμβάσεων στη δημόσια υγεία.....	102
Δεδομένα	105
Μαθηματική Μοντελοποίηση	106
Αποτελέσματα	108
Εμφάνιση του δεύτερου κύματος σε Αττική και Θεσσαλονίκη	108
Η δυναμική του δεύτερου κύματος συμπίπτει με μεταβολή στην αναλογία κρουσμάτων ηλικίας 18–39 ετών	109
Η μεταβολή στην επιδημική δυναμική συμπίπτει με πτώση της θερμοκρασίας τη νύχτα κάτω από τους 18° C.....	111
Η μεταδοτικότητα του δεύτερου κύματος και η ηλικιακή ομάδα των ατόμων 18–39 ετών.....	113
Κεφάλαιο 7^ο: Η προσπάθεια ελέγχου των ευάλωτων πληθυσμών – κλειστών δομών	119
Κεφάλαιο 8^ο: Αξιολόγηση παρεμβάσεων με χρήση αυτοδιαγνωστικών συσκευών ανίχνευσης του κορωνοϊού SARS – CoV – 2	124
A. Συνολική Επίδραση του Προγράμματος.	129
B. Αντίκτυπος των Επιχειρησιακών Αποφάσεων.	132
Συζήτηση	135
Κεφάλαιο 9^ο: Η ανάγκη ανάπτυξης πολιτικών μαζικών ελέγχων	153

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

Περίληψη στην Ελληνική	160
Abstract.....	162
Βιβλιογραφία	164

Πρόλογος

Η πανδημία της νόσου COVID-19 αποτέλεσε ίσως την πιο μεγάλη δοκιμασία για τα συστήματα υγείας και τις κυβερνήσεις της νεότερης ιστορίας. Ταυτόχρονα όμως έχει προκαλέσει έναν κατακλυσμό προκλήσεων και ευκαιριών για την παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Η πανδημία αυτή απαίτησε την ολοκληρωμένη και συντονισμένη συνεργασία όλων των μελών του ιατρικού κόσμου και πολλών υπηρεσιών του κράτους. Από την αρχή της πανδημίας μέχρι τώρα, η ιατρική κοινότητα έχει αγωνιστεί ενάντια σε έναν αόρατο εχθρό, αναζητώντας νέες μεθόδους διάγνωσης, θεραπείας και πρόληψης.

Η πρόληψη της μετάδοσης του ιού αποτελούσε προτεραιότητα, καθώς η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων και θεραπειών εξελισσόταν παράλληλα. Η προσπάθεια επίλυσης αυτής της κρίσης προάγει την ανάγκη για καινοτόμες πρακτικές και τεχνολογίες στον τομέα της ιατρικής. Η ψηφιακή υγεία και οι τηλεϊατρικές υπηρεσίες έχουν αναδειχθεί ως βασικά εργαλεία στην παροχή φροντίδας υγείας σε απόσταση και στην επίλυση των προκλήσεων που προκύπτουν από την ανάγκη για κοινωνική απομάκρυνση (κοινωνική αποστασιοποίηση).

Με την προοπτική της σταδιακής αποκλιμάκωσης της πανδημίας, είναι σημαντικό να διδαχθούμε από την εμπειρία μας και να εντοπίσουμε τους τομείς όπου απαιτούνται περαιτέρω έρευνα και βελτίωση. Η διατριβή αυτή αποτελεί ένα βήμα προς αυτήν την κατεύθυνση, ερευνώντας τις προκλήσεις και τις ευκαιρίες που προκύπτουν από την πανδημία του κορονοϊού στον τομέα της ιατρικής. Μέσα από αυτήν την έρευνα, επιδιώκεται η ανάπτυξη και η εφαρμογή νέων προσεγγίσεων και λύσεων που θα συμβάλουν στην πρόληψη και την αντιμετώπιση μελλοντικών απειλών για τη δημόσια υγεία.

Βρέθηκα στο κέντρο των εξελίξεων ως Διευθυντής Ετοιμότητας και Απόκρισης του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας και προσπάθησα να σταθώ στο ύψος των περιστάσεων και αντάξιος του ρόλου που μου ανατέθηκε. Οπότε και προσπάθησα να αξιοποιήσω την εμπειρία των τελευταίων 4 ετών και να τη συνοψίσω σε ένα κείμενο όπου παρουσιάζονται πιθανές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις περιορισμού της

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

διασποράς του κορωνοϊού καθώς και μεθοδολογία αντιμετώπισης επιδημιών αναπνευστικών ιών.

Στη διαδρομή αυτή δίπλα μου στάθηκε αδιάκοπα η σύζυγός μου Κατερίνα και οι συνεργάτες μου, «η ομάδα μου», στον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας, τους οποίους και θα ευχαριστώ για πάντα.

Κεφάλαιο 1ο: Εισαγωγή στους αναπνευστικούς ιούς

Οι ιοί του αναπνευστικού αποτελούν την κύρια αιτία ασθενειών στον άνθρωπο, παγκοσμίως [1] σε όλες τις ηλικίες, με σοβαρή νοσηρότητα να εμφανίζεται κυρίως στα παιδιά [2] και σε υγιείς ενήλικες, αλλά ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους [3]. Ένα ευρύ φάσμα ιών είναι σε θέση να προκαλέσουν λοίμωξη και νόσηση μέσω της αναπνευστικής οδού και ως εκ τούτου η κατανόηση της παθογένειας με στόχο την ανάπτυξη θεραπευτικών μέσων, αποδεικνύεται μείζονος σημασίας, καθώς οι σχετικές λοιμώξεις δεν λειτουργούν μόνο επιβαρυντικά προς την υγεία, ατομικά αλλά και γενικότερα στο πλαίσιο παροχής και λήψης υπηρεσιών υγείας για τη διαχείρισή τους, αλλά μεταφέρουν έμμεσο κόστος εξαιτίας της συνακόλουθης απώλειας παραγωγικότητας [4].

Παρόλο που ο ιός της γρίπης είναι ο πιο ευρέως αναγνωρισμένος ιός ως αίτιο λοίμωξης που σχετίζεται με αναπνευστική νόσο, περισσότεροι από 25 ιοί έχουν συνδεθεί με την πνευμονία, προκαλώντας σημαντική επιβάρυνση στις ανωτέρω πληθυσμιακές κατηγορίες. Ταυτόχρονα, περίπου 200 εκατομμύρια περιστατικά ιογενούς πνευμονίας στην κοινότητα παρατηρούνται ετησίως, 100 εκατομμύρια σε παιδιά και 100 εκατομμύρια σε ενήλικες [5]. Αυτές προκαλούνται από κοινά παθογόνα όπως ο ρινοϊός (RV), ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV), οι ιοί της παραϊνφλουέντσας (PIV) και οι ανθρώπινοι κορωνοϊοί (CoV) [6].

Οι περισσότεροι κοινοί αναπνευστικοί ιοί προκαλούν ήπια συμπτώματα κρυολογήματος σε υγιή άτομα. Ωστόσο, η επιδημία SARS-CoV-2 απέδειξε το μέγεθος ενός προβλήματος το οποίο και μπόρεσε και κατάφερε να αφήσει ένα στίγμα στην ανθρωπότητα σχεδόν μη-αναστρέψιμο, με πολύ πόνο, θάνατο και ακραία υγειονομικά αποτελέσματα, τα οποία ακόμα δεν έχουν αξιολογηθεί πλήρως. Συμπληρωματικά με τις προηγούμενες εξάρσεις του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) και του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), διαπιστώνεται ότι οι νεοεμφανιζόμενοι παθογόνοι παράγοντες με τη δυνατότητα πανδημικής εξάπλωσης συνιστούν αναντίρρητα πλέον μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας και κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως [1, 7].

Οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού παρουσιάζουν σχετικά ήπιες νοσήσεις οι οποίες περιορίζονται στους ανώτερους αεραγωγούς. Τα συμπτώματα ποικίλουν και οι λοιμώξεις μπορεί να κυμαίνονται σε σοβαρότητα από απλά κρυολογήματα, με πρώιμα συμπτώματα τον πονοκέφαλο, το ρίγος, το φτέρνισμα και τον πονόλαιμο, και καθυστερημένα συμπτώματα τη ρινική απόφραξη ή έκκριση, το βήχα και την κακουχία και πονόλαιμο έως σοβαρότερες λοιμώξεις του λάρυγγα και της τραχείας-βρόγχου, βρογχιολίτιδα και πνευμονία καθώς και σοβαρά αναπνευστικά σύνδρομα [8]. Οι συνήθεις επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις που προκαλούν μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα ή πνευμονία, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, για την εκδήλωση εποχικών επιδημιών και επικίνδυνων πανδημιών. Διαπιστώνεται ότι υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ των ιών και των κλινικών εκφάνσεών τους και παρά τις επιμέρους διαφορές, όλοι οι παράγοντες μπορούν να πυροδοτήσουν διάφορα κλινικά σύνδρομα [9]. Μεταξύ αυτών, το κοινό κρυολόγημα είναι μακράν το συνηθέστερο, με κλινική εικόνα ασυμπτωματική έως την εμφάνιση συμπτωμάτων της ανώτερης αναπνευστικής οδού (AAO), όπως ρινική συμφόρηση, ρινόρροια και ρινοφαρυγγικός ερεθισμός, καθώς και συμπτώματα της κατώτερης αναπνευστικής οδού, όπως βήχας, έως συστηματικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν γενική κακουχία, πονοκέφαλο και διαταραχή του ύπνου. Το κοινό κρυολόγημα είναι μια μάλλον καλοήθης κλινική οντότητα, η οποία ανάλογα με το ατομικό ιστορικό και τις επικρατούσες συνθήκες, μπορεί να περιπλέκεται από δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις, μέση ωτίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, πνευμονία και παροξύνσεις του άσθματος, ακόμα και θάνατο σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς [10]. Γενικότερα, όμως, η διάρκεια των συμπτωμάτων κυμαίνεται από 7 έως 10 ημέρες, με κορύφωση την 2^η ή 3^η ημέρα, με κάποια συμπτώματα να παρατηρηθούν έως και 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της λοίμωξης [8].

Οι ιοί του αναπνευστικού περιλαμβάνουν ρινοϊούς (RhV) και εντεροϊούς (Picornaviridae), ιούς της γρίπης (IV) (Orthomyxoviridae), ιούς της παραϊνφλουέντσας (PIV), μεταπνευμονιοϊούς (hMPV) και αναπνευστικούς συγκυτιακούς ιούς (RSV) (Paramyxoviridae), κοροναϊούς (CoV) (Coronaviridae) και διάφορους αδενοϊούς (Adenoviridae). Με εξαίρεση τους αδενοϊούς, όλοι διαθέτουν γονιδίωμα RNA. Μεταδίδονται συνήθως με άμεση επαφή, συνήθως μέσω

αναπνευστικών σταγονιδίων που παράγονται όταν ένα μολυσμένο άτομο βήχει, φτερνίζεται ή μιλάει. Η μετάδοση μπορεί επίσης να συμβεί μέσω της άμεσης επαφής με μολυσμένες επιφάνειες ή αερολυμένα σωματίδια.

Μόλις μεταδοθούν, οι αναπνευστικοί ιοί εισβάλλουν στο αναπνευστικό επιθήλιο, όπου αναπαράγονται και εξαπλώνονται, προκαλώντας ανοσολογική απόκριση και προκαλώντας φλεγμονή και βλάβη των ιστών. Η ανθρώπινη αναπνευστική επιθηλιακή στιβάδα αποτελείται κυρίως από βλεφαριδωτά κύτταρα με μερικά εκκριτικά κύτταρα και βασικά κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα καλύπτονται από ένα στρώμα βλέννας, το οποίο αποτελεί φυσικό φραγμό και χρησιμεύει ως βιοφυσικό σημείο επαφής των παθογόνων με τις αντιμικροβιακές πρωτεΐνες. Στα περισσότερα άτομα ο ιός περιορίζεται εντός της ανώτερης αναπνευστικής οδού με αυστηρούς μηχανισμούς φραγμού, ανίχνευσης και ειδικούς αντι-ιικούς μηχανισμούς, παρέχοντας προστασία των κυψελίδων από βλάβες, καθώς αναπτύσσει μηχανισμούς για την αποτροπή της μόλυνσης και της διάχυσης της φλεγμονώδους διαδικασίας στο κυψελιδικό επιθήλιο. Η διαδικασία αποκατάστασης των ανώτερων αεραγωγών είναι ισχυρή η οποία προκύπτει με την ενίσχυση της προστασίας των κατώτερων αεραγωγών (κυψελιδικός πόρος και κυψελίδες) από τη λοίμωξη και τις υπερβολικές ανοσολογικές αποκρίσεις, που είναι απαραίτητες για την επιβίωση του ξενιστή [11].

Η αιτιολογική διάγνωση της ιογενούς νόσου του αναπνευστικού συστήματος απαιτεί εργαστηριακή επιβεβαίωση, καθώς τα συμπτώματα και τα σημεία της κλινικής νόσου δεν είναι τόσο ειδικά ώστε να επιτρέπουν την αιτιολογική αναγνώριση μόνο με βάση την κλινική εικόνα. Η αρχική διάγνωση των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού είναι κυρίως κλινική και υποστηρίζεται περαιτέρω από εργαστηριακές τεχνικές όπως η ανίχνευση αντιγόνων, η καλλιέργεια (πιο σπάνια, σε ειδικά εργαστήρια), η ορολογική και πιο πρόσφατα η ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων [9]. Οι στρατηγικές πρόληψης βασίζονται στην αποφυγή των παραγόντων κινδύνου και στον εμβολιασμό όταν ενδείκνυται. Οι θεραπευτικές μέθοδοι περιλαμβάνουν μη συνταγογραφούμενα και μη ειδικά φάρμακα μαζί με ένα μικρό αριθμό ειδικών αντι-ιικών φαρμάκων, όπως οι αναστολείς της νευραμινιδάσης της γρίπης.

Οι λοιμώξεις από ιούς του αναπνευστικού συστήματος έχουν συχνά εποχική κατανομή, ιδίως στα εύκρατα κλίματα, και ενώ η μέγιστη επίπτωση ποικίλλει από έτος σε έτος, συχνά επικρατεί εποχική εμφάνιση. Τόσο ο RSV όσο και η γρίπη έχουν

μέγιστη επίπτωση το χειμώνα και οι κορυφές αυτές συνήθως δεν συμπίπτουν αλλά επικαλύπτονται. Ο ιός της παραϊνφλουέντσας (PIV) συνήθως κορυφώνεται το χειμώνα, ενώ οι ιώσεις PIV 1 και PIV 2 κορυφώνονται το φθινόπωρο και στις αρχές του χειμώνα. Οι ιοί Picornaviridae προκαλούν λοιμώξεις όλο το χρόνο με τους εντεροϊούς να είναι συχνότεροι το καλοκαίρι και το φθινόπωρο ενώ οι ρινοϊοί είναι συχνότεροι το χειμώνα και την άνοιξη. Οι αδενοϊοί τείνουν να προκαλούν λοιμώξεις όλο το χρόνο, όπως και οι ερπητοϊοί, εκτός από την ανεμευλογιά που είναι πιο διαδεδομένη στα τέλη του χειμώνα και στις αρχές της άνοιξης. Μελέτες υπογραμμίζουν ότι κυρίως για τον ιό της γρίπης, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την επιβίωση του ιού περιλαμβάνουν τη θερμοκρασία, την υγρασία, το pH, το μέσο ή τα υλικά των μολυσμένων αντικειμένων ή επιφανειών, τον εξαερισμό, τη ροή του αέρα και την υπεριώδη ακτινοβολία [12], ακόμα και το υλικό στο οποίο επικάθεται ο ιός [13].

Δέον να σημειωθεί ότι η διαφορά στην εποχικότητα της κυκλοφορίας ευνοείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς η μετάδοση των ιών μέσω αερομεταφερόμενων οδών μπορεί να επηρεάζεται από την υγρασία του περιβάλλοντος, η οποία επηρεάζει όχι μόνο τη σταθερότητα του ιού αλλά και το μέγεθος των αναπνευστικών σταγονιδίων, καθώς το περιεχόμενο νερό εξατμίζεται, θα κατακαθίσει γρήγορα στο έδαφος ή θα παραμείνει αερομεταφερόμενο για αρκετό χρονικό διάστημα ώστε να εισέλθει στην αναπνευστική οδό ενός ευαίσθητου ξενιστή. Για τον ιό της γρίπης, αποδεικνύεται ότι η σχετική υγρασία συνιστά μια σημαντική μεταβλητή στην αερομεταφερόμενη μετάδοση του ιού, ενώ ο αδενοϊός και ο ρινοϊός εμφανίζονται πιο σταθεροί σε υψηλή υγρασία, σε αντίθεση με κάποια έκφανση της παραϊνφλουέντζας που αναδείχθηκε πιο σταθερή σε χαμηλή υγρασία [12]. Εκτός από τις περιβαλλοντικές επιδράσεις, η ανθρώπινη δραστηριότητα, οι μετατοπίσεις πληθυσμών, οι καθημερινές συνήθειες και γενικότερα οι μεταβλητές που επηρεάζονται από το κοινωνικό και πολιτισμικό συγκείμενο, τα επίπεδα φτώχειας, ο κοινωνικός συνωστισμός, ο συγχρωτισμός, το επίπεδο εκπαίδευσης, μεταξύ πολλών άλλων παραγόντων διαδραματίζουν ρόλο στη μεταδοτικότητα των ιών και στα συνακόλουθα ποσοστά μόλυνσης. Φυσικά, αυτό προϋποθέτει σταθερή γεωγραφική επιτήρηση για να προσδιοριστεί με μεγαλύτερη βεβαιότητα ο ρόλος που

διαδραματίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στη μετάδοση των ιογενών παθογόνων μικροοργανισμών [14].

Η πρόληψη της εξάπλωσης των αναπνευστικών ιών απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση, η οποία περιλαμβάνει εμβολιασμό, υγιεινή των χεριών, αναπνευστική εθιμοτυπία, περιβαλλοντική υγιεινή και άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η χρήση μάσκας και η φυσική απομάκρυνση κατά τη διάρκεια κρουσμάτων. Η έγκαιρη διάγνωση, η άμεση θεραπεία και η υποστηρικτική φροντίδα είναι απαραίτητες για τη διαχείριση των αναπνευστικών ιογενών λοιμώξεων και την πρόληψη των επιπλοκών. Εν κατακλείδι, οι ιοί του αναπνευστικού αποτελούν σημαντικές προκλήσεις για τη δημόσια υγεία, προκαλώντας ένα φάσμα αναπνευστικών ασθενειών με διαφορετικό βαθμό σοβαρότητας. Η συνεχής έρευνα, η επιτήρηση και οι παρεμβάσεις δημόσιας υγείας είναι απαραίτητες για τον μετριασμό των επιπτώσεων των αναπνευστικών ιογενών λοιμώξεων και την προστασία της παγκόσμιας υγείας.

Για τις ανάγκες της παρούσης, αναπτύσσονται περαιτέρω ο Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο ιός της Παραϊνφλουέντζας (PIV), ο Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (MPV), ο Ιός της Γρίπης (IV), ο Ρινοϊός (RhV) και ιδιαίτερα ο Κορωνοϊός (CoV) με έμφαση στην πρόσφατη πανδημία της COVID-19.

1.1. Αναπνευστικός Συγκυτιακός Ιός (RSV)

1.1.1 Γενικά

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) είναι αναπνευστικό παθογόνο που προσβάλλει άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων σε ευρεία κλίμακα παγκοσμίως. Συνιστά τον πιο κοινό ιικό παράγοντα σοβαρής παιδιατρικής αναπνευστικής νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο και τη συχνότερη αιτία πνευμονίας και βρογχιολίτιδας σε βρέφη ηλικίας κάτω του 1 έτους, εξόχως σοβαρή νόσος στη βρεφική ηλικία, η οποία, ωστόσο δεν περιορίζεται στην πρώιμη αυτή περίοδο. Ο ιός μπορεί να προκαλέσει σοβαρή νόσο της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε εξίσου μεγάλο αριθμό ηλικιωμένων ατόμων και επίσης σε άτομα με σοβαρή ανοσοκαταστολή [15].

Ο RSV ταξινομείται ως πνευμονοϊός της οικογένειας Paramyxoviridae και διαθέτει γραμμικό αρνητικό μονόκλωνο RNA γονιδίωμα που περιέχεται σε ένα ελικοειδές πυρηνοκαψίδιο το οποίο περιβάλλεται από λιποπρωτεϊνικό περίβλημα [16]. Το γονιδίωμα διαθέτει 10 γονίδια που κωδικοποιούν δύο μη δομικές πρωτεΐνες (NS1 και NS2) και 9 δομικές πρωτεΐνες, εκ των οποίων τρεις είναι γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης και περιλαμβάνουν τις G, F και SH (μικρές υδρόφοβες) και έτερη η οποία συνιστά την πρωτεΐνη μήτρας (M) που εμπλέκεται στη συναρμολόγηση του ιού. Περιλαμβάνει, επίσης, την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (N), την φωσφοπρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (P) και τις πρωτεΐνες M2-1 και M2-2 οι οποίες εμπλέκονται στη μεταγραφική δραστηριότητα και ρύθμιση. Οι δύο επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες (F και G) μεσολαβούν στην προσκόλληση (G) και τη σύντηξη (F) του ιού στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή [17]. Πιο συγκεκριμένα, η γλυκοπρωτεΐνη F μεσολαβεί στον σχηματισμό συγκυτίων, στα οποία οφείλει το όνομά του ο ιός, καθώς έχει την ικανότητα να παράγει πολυπύρηννα κυτταρικά συγκύτια μέσω της σύντηξης των κυτταρικών μεμβρανών γειτονικών κυττάρων-ξενιστών. Ο ιός περιέχει μια RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση (L) για τη μεταγραφή και την αντιγραφή, η οποία θα λάβει χώρα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου-ξενιστή. Το δε σωματίδιό του έχει πλειομορφικό σχήμα με σφαιρικές ή νηματοειδείς μορφές [6].

Υπάρχει ένας μόνο αντιγονικός τύπος του RSV που χωρίζεται σε δύο υποομάδες, A και B, εκ των οποίων η μία συνήθως επικρατεί σε μια επιδημία. Η υποομάδα A θεωρείται ότι σχετίζεται με πιο σοβαρή νόσο [18].

1.1.2 Επιδημιολογία

Η λοίμωξη από RSV δύναται να προκαλέσει σοβαρή νόσο κυρίως σε βρέφη, ειδικά σε πρόωρα, και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Ο επιπολασμός του ιού σε παγκόσμιο επίπεδο είναι τόσο συχνός, ώστε αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου στα βρέφη, δεύτερη μετά την ελονοσία [19] και συνεπάγεται ετήσιο παγκόσμιο κόστος νοσηλείας και εξωνοσοκομειακής περίθαλψης περίπου 5 δισεκατομμυρίων ευρώ [20]. Η μόλυνση από RSV δεν προσφέρει μακροχρόνια ανοσία με αποτέλεσμα τις συχνές επαναμολύνσεις. Σε ένα συντριπτικό ποσοστό της τάξεως του 90% επηρεάζει την υγεία των παιδιών μέσα στα 2 πρώτα χρόνια της ζωής τους, ενώ συνήθεις είναι οι επαναμολύνσεις μεγαλύτερων ηλικιακά παιδιών και ενηλίκων. Επηρεάζει στην πλειονότητα των ασθενών τόσο το ανώτερο, και με μικρότερη συχνότητα, το κατώτερο αναπνευστικό, κυρίως με τη μορφή βρογχιολίτιδας. Στα παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους όμως, είναι ιδιαίτερα πιθανό να προσβάλει το κατώτερο αναπνευστικό τους σύστημα, με έως και 40% των πρωτογενών λοιμώξεων να καταλήγουν σε βρογχιολίτιδα, έναν από τους συχνότερους λόγους νοσηλείας παιδιών αυτής της ηλικίας, κυρίως κατά τους χειμερινούς μήνες [21]. Εκτιμήσεις φέρνουν τον RSV να ευθύνεται για περίπου 33 εκατομμύρια νοσήματα της κατώτερης αναπνευστικής οδού, τρία εκατομμύρια νοσηλείες και έως 199.000 θανάτους στην παιδική ηλικία, με ιδιαίτερο επιπολασμό σε χώρες με περιορισμένους πόρους [22], σε χώρες, όπου ο υπερπληθυσμός, η ανεπαρκής υγειονομική περίθαλψη και οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες συμβάλλουν στη νοσηρότητα και αύξηση της μετάδοσης.

Η κατανόηση της παθογένειας του RSV, όπως και σε κάθε περίπτωση ιογενών νόσων, είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών και προληπτικών στρατηγικών. Ο RSV μολύνει κυρίως το αναπνευστικό επιθήλιο, οδηγώντας σε φλεγμονή, επιθηλιακή βλάβη και απόφραξη των αεραγωγών. Διαθέτει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις που κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα παρόμοια με αυτά του κοινού κρυολογήματος (καταρροή, ξηρός βήχας, χαμηλός πυρετός, πονόλαιμος) έως σοβαρή νόσο του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως η προαναφερόμενη βρογχιολίτιδα, ο συριγμός και η υποξαιμία, δυσκολία στην αναπνοή, κυάνωση, με πιθανά έως και απνοϊκά επεισόδια [23]. Εκτός από τα πιο

συνηθισμένα συμπτώματα της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, περιγράφονται άτυπες και σοβαρές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό και το ενδοκρινικό καθώς και στο ήπαρ. Ομοίως, μπορεί να παρουσιαστεί ως σοκ και ως σύνδρομο παρόμοιο με σήψη σε βρέφη [24].

1.1.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Ο RSV μεταδίδεται μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 2 έως 8 ημέρες, με μέση επώαση τις 4 έως 6 ημέρες, ανάλογα με τους παράγοντες του ξενιστή, όπως η ηλικία του ασθενούς και αν πρόκειται για την πρωτογενή λοίμωξη του ασθενούς με τον RSV. Μεταδίδεται επίσης μέσω της άμεσης επαφής εκτός από άτομο σε άτομο και με τις μολυσματικές εκκρίσεις που βρίσκονται πάνω σε ένα μολυσμένο αντικείμενο με δεδομένο ότι ο ιός μπορεί να ζήσει για ώρες πάνω σε αυτό. Η είσοδός του στο σώμα γίνεται από τον ρινοφαρυγγικό ή επιπεφυκότα βλεννογόνο με τον ιό να εξαπλώνεται ταχέως με τη βοήθεια των βλεφαριδωτών επιθηλιακών κυττάρων δια της αναπνευστικής οδού. Εκεί συνδέεται με τους κυτταρικούς υποδοχείς χρησιμοποιώντας τη γλυκοπρωτεΐνη RSV-G, στη συνέχεια χρησιμοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη σύντηξης RSV-F για να συγχωνευθεί με τις κυτταρικές μεμβράνες του ξενιστή και να εισάγει το νουκλεοκαψίδιο στο κύτταρο-ξενιστή όπου και θα ξεκινήσει ο ενδοκυτταρικός πολλαπλασιασμός του [22]. Στη συνέχεια, προκαλείται φλεγμονώδης ανοσολογική απόκριση η οποία προκαλεί νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος, οδηγώντας σε απόφραξη των μικρών αεραγωγών και απόφραξη από βλέννα ή κυτταρικά υπολείμματα [25].

Μελέτες φέρνουν το R_0 για τον RSV να κυμαίνεται από ένα έως πέντε, μεταβλητότητα η οποία οφείλεται σε πλήθος παραγόντων, περιβαλλοντικών, βιολογικών και συμπεριφορικών, ακόμα και από την εποχικότητα και την αντιγονικότητα του στελέχους που κυκλοφορεί τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Παράλληλα, διαπιστώνεται ότι τα άτομα με άλλες συννοσηρότητες ή χρόνιες παθήσεις τείνουν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από RSV. Ορισμένοι από τους παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη σε ιογενή πνευμονία και άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν περιπτώσεις, εκτός των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, ύπαρξης άλλων συνδρόμων, υποκείμενης πνευμονοπάθειας ή άσθματος και καρδιοπάθειας.

Η ηλικία και η ευθραυστότητα επηρεάζουν τη νόσηση, καθώς και συγκεκριμένες συνήθειες των ασθενών ή του περιβάλλοντός τους όπως η το κάπνισμα, η ατμοσφαιρική ρύπανση και ο έντονος συγχρωτισμός σε εσωτερικούς χώρους [26].

1.1.4 Πρόληψη-θεραπεία

Η πρόληψη της λοίμωξης από RSV περιλαμβάνει τόσο μη φαρμακολογικές όσο και φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Στην πρώτη περίπτωση περιλαμβάνονται η εφαρμογή πρακτικών καλής υγιεινής, κυρίως των χεριών και αναπνευστικής εθιμοτυπίας σε δημόσιους και κλειστούς χώρους καθώς και η μέριμνα για τον κατάλληλο αερισμό σε χώρους προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού. Η σωστή ενίσχυση του ανοσοποιητικού μέσω της κατάλληλης διατροφής και ενυδάτωσης αποδεικνύονται σημαντικές για την αποφυγή του RSV. Στην περίπτωση της νόσησης, η διαχείριση γίνεται κυρίως υποστηρικτικά, εστιάζοντας στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επιπλοκών. Σε ήπιες περιπτώσεις, η συμπτωματική αντιμετώπιση με ενυδάτωση, λήψης αντιπυρετικών και χρήση ρινικών σταγόνων φυσιολογικού ορού αποδεικνύεται ικανή για την καταπράυνση των συμπτωμάτων [27]. Λήψη συμπληρωματικού οξυγόνου, αναπνευστική υποστήριξη και στενή παρακολούθηση για αναπνευστική δυσχέρεια συνιστούν πρακτικές που θα χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις ασθενών με σοβαρές συννοσηρότητες. Τα βρογχοδιασταλτικά και τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του βρογχόσπασμου και τη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών, καθώς και αντιβιοτικά, όπως η ριμπαβιρίνη, μονοκλωνικά αντισώματα, όπως η παλιβιζουμάμπη και η μοταβιζουμάμπη, και η ανοσοσφαιρίνη RSV (RSV-IVIG). Τα από του στόματος ή εισπνεόμενα σκευάσματα του αναστολέα της πρωτεΐνης σύντηξης νirseβιμάμπη, μπορεί να χορηγηθούν σε κάποιες περιπτώσεις, ιδίως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα ή σε άτομα με σοβαρή νόσο. Ταυτόχρονα, η ανάπτυξη νέων εμβολίων υπόσχεται να μετριάσει το παγκόσμιο άγχος που φέρει η νόσηση από τον RSV [28].

1.2 Human parainfluenza virus - Ιός της παραγρίπης (HPIV)

1.2.1 Γενικά

Η παραϊνφλουένζα αναφέρεται σε μια ομάδα ιών, τους λεγόμενους τους ιούς της ανθρώπινης παραϊνφλουένζας (HPIV), υπεύθυνων για την πρόκληση κοινών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Σε αυτές περιλαμβάνονται ασθένειες όπως το κρυολόγημα, η βρογχιολίτιδα, η φαρυγγίτιδα, η τραχειοβρογχίτιδα, η βρογχίτιδα και η πνευμονία. Ο HPIV έχει αναγνωριστεί ως σημαντική και σοβαρή αιτία πνευμονίας σε παιδιά κάτω των 5 ετών, ενήλικες άνω των 65 ετών και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και ως σημαντικός παράγοντας νόσησης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε άτομα όλων των ηλικιών, με εποχική συσσώρευση κατά τους χειμερινούς μήνες [29].

Πρόκειται για μία ομάδα ιών με μονόκλωνο RNA αποτελούμενη από τέσσερις ξεχωριστούς ορότυπους που ανήκουν στην οικογένεια των Παραμυξοϊών (Paramyxoviridae). Διακρίνονται σε τέσσερις τύπους οι οποίοι ανήκουν σε δύο γένη HPIV, ο Respirovirus (HPIV-1 και HPIV-3) και ο Rubulavirus (HPIV-2 και HPIV-4). Αμφότεροι παραμυξοϊοί διακρίνονται μορφολογικά από τον ιό της γρίπης (μυξοϊοί) με βάση τα μη τμηματοποιημένα παχιά πυρηνοκαψίδια τους (17 nm έναντι 9 nm). Καθώς οι παραμυξοϊοί περιλαμβάνουν εκτός από τους ιούς της παραϊνφλουένζας και αυτούς της παρωτίτιδας, τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό, τον ιό της ιλαράς, μεταξύ άλλων, ο HPIV διακρίνεται για την απουσία νευραμινιδάσης, και απουσία του λεπτότερου πυρηνοκαψιδίου, κοινό στους πνευμονοϊούς. Οι παραμυξοϊοί δεν φαίνεται να έχουν στενότερη ή φυλογενετική συγγένεια με τους HPIV [30]. Ο HPIV είναι πολυμορφικός ιός με φάκελο και το περίβλημά του προέρχεται από το κύτταρο ξενιστή που μόλυνε τελευταία. Ως οικογένεια ιών διαθέτει μεσαίο μέγεθος, μεταξύ 150 και 250 nm, αν και έχουν αναφερθεί πολύ μεγαλύτερα ιϊκά σωματίδια. Τα σωματίδια του ιού περιέχουν συνήθως μονόκλωνο RNA αρνητικής πολικότητας, συμπληρωματικό του mRNA. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ιώσεων θετικής πολικότητας, αλλά αυτές θεωρούνται μη μολυσματικές. Το γονιδίωμα του HPIV περιέχει περίπου 15.000 νουκλεοτίδια. Αυτά είναι οργανωμένα ώστε να κωδικοποιούν τουλάχιστον έξι κοινές δομικές πρωτεΐνες, οι οποίες περιλαμβάνουν πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (NP), φωσφοπρωτεΐνη (P), γλυκοπρωτεΐνη σύντηξης

(F), πρωτεΐνη μήτρας (M), γλυκοπρωτεΐνη αιμοσυγκολλητίνης-νευραμινιδάσης και πολυμεράση RNA (L) [31]. Οι HPIV μοιράζονται ομοιότητες στα δομικά και βιολογικά χαρακτηριστικά τους, αλλά καθένας από αυτούς προκαλεί διαφορετικά συμπτώματα και ασθένειες, ανάλογα με την ηλικία των ασθενών.

1.2.2 Επιδημιολογία

Ως ένα παθογόνο του αναπνευστικού συστήματος που μεταδίδεται οριζόντια, από την κοινότητα επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η έκλυση καπνού ή τοξινών, ο έντονος συγχρωτισμός σε κλειστούς χώρους, αλλά και ορισμένους προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η κακή σίτιση και η ανεπάρκεια της βιταμίνης A [31].

Ο HPIV αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηλείας σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών λόγω οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος, με ποσοστό που αντιπροσωπεύει έως και το 17% των νοσηλειών [32]. Έχει παρατηρηθεί ότι το 60% των παιδιών που έχουν μολυνθεί με HPIV-3 είναι ηλικίας περίπου 2 ετών, ενώ για τα παιδιά ηλικίας περί τα 4 έτη, το ποσοστό της λοίμωξης από HPIV-3 αυξάνεται έως και 80% [33]. Οι συλλοιμώξεις HPIV με άλλους ιούς του αναπνευστικού είναι συχνές και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή και παρατεταμένη πορεία της νόσου. Ο HPIV έχει αναγνωριστεί ως σημαντική και σοβαρή αιτία πνευμονίας κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, αλλά και γενικότερα λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος σε άτομα όλων των ηλικιών, κυρίως σε ανεπτυγμένες χώρες. Οι παραμυξοϊοί εισέρχονται στο κύτταρο-στόχο αφού προσκολληθούν σε έναν υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας και στη συνέχεια με τη συνένωση του ελύτρου με τη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου, επιτρέποντας την απελευθέρωση του ιικού γονιδιώματος μέσα στο κυτταρόπλασμα. Η πρόσδεση και η σύντηξη καθοδηγούνται από ένα ιικό σύμπλοκο σύντηξης που αποτελείται από την πρωτεΐνη πρόσδεσης του υποδοχέα και την πρωτεΐνη σύντηξης. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για τον HPIV, αλλά νέα εμβόλια και αντιικά φάρμακα για τον HPIV μελετώνται ενεργά σε παιδιά και ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Οι περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η θερμοκρασία, η υγρασία και το pH επηρεάζουν εύκολα τον HPIV. Οι πιθανότητες επιβίωσης του ιού μειώνονται αισθητά σε θερμοκρασία άνω των 37°C, ενώ στους 50°C σχεδόν όλος ο ιός αδρανοποιείται

εντός 15 λεπτών. Η ανοχή των μυξοϊών σε θερμοκρασία δωματίου έχει καταδείξει σημαντική μεταβλητότητα με μεγαλύτερη σταθερότητα στους 4°C ή σε συνθήκες κατάψυξης (π.χ. στους -70°C), παρά το γεγονός ότι σε αυτές τις συνθήκες προκαλείται απώλεια της μολυσματικότητας ακόμα και σε ποσοστό >90%. Εντούτοις, η μικρή ποσότητα μολυσματικότητας που απομένει μπορεί και να είναι επαρκής για την ανάκτησή του. Μελέτες απέδειξαν ότι ο ΗΡIV-1 μπορεί να ανακτηθεί ακόμη και μετά από 26 χρόνια κατάψυξης (-70°C). Η βέλτιστη σταθερότητα του ΗΡIV εμφανίζεται σε φυσιολογικό pH (7,4 έως 8,0), ενώ η μολυσματικότητα χάνεται ταχέως σε pH 3,0 έως 3,4 (131, 132), υπό χαμηλή υγρασία [30]. Ο ΗΡIV απαντάται σε παγκόσμια κλίμακα και έχει εποχιακή διακύμανση κυρίως τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες. Οι ιοί είναι εξαιρετικά μεταδοτικοί και μεταδίδονται μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων. Ο ΗΡIV παραμένει μολυσματικός στα αερομεταφερόμενα σταγονίδια για περισσότερη από μία ώρα, ενώ, όπως σημειώθηκε νωρίτερα, στις επιφάνειες φαίνεται πιο ανθεκτικός, ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες.

1.2.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Οι λοιμώξεις από ΗΡIV παρουσιάζουν συνήθως συμπτώματα που μοιάζουν με εκείνα του κοινού κρυολογήματος, όπως ρινόρροια, μέση ωτίτιδα, βήχας, πονόλαιμος και χαμηλός πυρετός. Σε σοβαρές περιπτώσεις, ιδίως σε μικρά παιδιά, αλλά και σε ευάλωτες ομάδες, όπως τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα και οι ηλικιωμένοι, η λοίμωξη από ΗΡIV μπορεί να έχει σοβαρότερες επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος, όπως η ψευδομεμβρανώδης λαρυγγίτιδα (λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα), συριγμός, βρογχιολίτιδα και πνευμονία, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε αναπνευστική δυσχέρεια και υποξαιμία. Ως συχνά εμφανιζόμενη λοίμωξη των βρεφών, η βρογχιολίτιδα περιλαμβάνει στη συμπτωματολογία της εκπνευστικό συριγμό, ταχύπνοια, αναγωγές, ρόγχους και παγίδευση αέρα. Υπολογίζεται ότι η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης της βρογχιολίτιδας, κατά 90% ιογενούς προέλευσης, συντελείται κατά το πρώτο έτος της ζωής με το 81% των περιπτώσεων να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ηλικίας αυτής, ποσοστό το οποίο παρουσιάζει και δραματική μείωση μέχρι να εξαφανιστεί σχεδόν κατά τη σχολική ηλικία.

Πιο σπάνιες αναπνευστικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν άπνοια, βραδυκαρδία, παρωτίτιδα και σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και σπάνια διάχυτη λοίμωξη. Η ανοσία που προκύπτει από τη νόσο στην παιδική ηλικία είναι ατελής και η επαναμόλυνση με HPIV αντιπροσωπεύει το 15% των αναπνευστικών ασθενειών στους ενήλικες. Περιστατικά σοβαρής νόσησης έως και θανατηφόρας πνευμονίας είναι πιθανά σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες, με την τελευταία να σχετίζεται με 50% οξεία θνησιμότητα και 75% θνησιμότητα στους 6 μήνες σε λήπτες μεταμόσχευσης αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) [34]. Υπολογίζεται ότι ο HPIV-3 προκαλεί από 2% έως 12% των νοσηλειών για πνευμονία στα παιδιά, και πιο συχνά, σε ποσοστό της τάξεως του 10,5% [35]. Τα σημεία και συμπτώματα της κατώτερης αναπνευστικής οδού που δεν ταιριάζουν με τα παραπάνω διαγιγνώσκονται ως τραχειοβρογχίτιδα, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις φλεγμονής των κατώτερων και μεγάλων αεραγωγών. Το 20% έως 30% των παιδιών με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού διαγιγνώσκονται με τραχειοβρογχίτιδα [30].

1.2.4 Πρόληψη - Θεραπεία

Οι στρατηγικές πρόληψης της λοίμωξης από HPIV περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό για την κοινή γρίπη, την υγιεινή των χεριών, την αναπνευστική εθιμοτυπία και την υγιεινή του περιβάλλοντος. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα εγκεκριμένα εμβόλια που να στοχεύουν ειδικά στον HPIV. Ελλείψει εμβολίων, οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη μείωση της μετάδοσης των HPIV, ιδίως σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης και πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Η διαχείριση της λοίμωξης από HPIV είναι κυρίως υποστηρικτική, εστιάζοντας στη συμπτωματική ανακούφιση και την πρόληψη των επιπλοκών. Σε ήπιες περιπτώσεις, συντηρητικά μέτρα όπως ξεκούραση, ενυδάτωση και αντιπυρετικά αποδεικνύονται ικανά και αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της νόσου. Σε περιπτώσεις επιπολασμού σε νοσηλευόμενους ασθενείς με σοβαρή νόσο, συχνά παρέχεται συμπληρωματικό οξυγόνο, αναπνευστική υποστήριξη και στενή παρακολούθηση για αναπνευστική δυσχέρεια [36]. Τα βρογχοδιασταλτικά και τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται μερικές φορές για την ανακούφιση του

βρογχόσπασμου και τη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών, ενώ ριμπαβιρίνη χορηγείται σε επιλεγμένες περιπτώσεις [30].

1.3 Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV)

1.3.1 Γενικά

Το 2001, οι van den Hoogen et al. δημοσίευσαν έρευνα στην οποία γινόταν λόγος για την ανακάλυψη ενός νέου ιού σε παιδιά στην Ολλανδία τα οποία παρουσίαζαν αναπνευστική νόσο [37]. Ο παράγοντας αυτός ανιχνεύθηκε σε αναπνευστικές εκκρίσεις 28 παιδιών που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια μίας περιόδου 20 ετών [37]. Επρόκειτο για έναν διαφορετικό ιό από τους κοινούς του αναπνευστικού συστήματος του οποίου ο γενετικός χαρακτηρισμός παρέμενε ασαφής επί μακρόν. Όταν εντοπίστηκε η γονιδιωματική αλληλουχία από τους Van den Hoogen και συνεργάτες στο νέο παθογόνο, ανιχνεύθηκε στενή συγγένεια με τον πνευμονοϊό των πτηνών του γένους *Metarhneumonivirus* και η νέα λοίμωξη ονομάστηκε ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός (hMPV) [38].

Πρόκειται για ένα αναπνευστικό παθογόνο που ήρθε να προστεθεί στις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος σε άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων παγκοσμίως. Ο ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός κατατάσσεται στην ίδια οικογένεια *Paramyxoviridae* στην οποία ανήκει ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) της τάξης *Mononegavirales*, που περιλαμβάνει τους μη τμηματοποιημένους ιούς RNA αρνητικής αλυσίδας. Ο hMPV είναι ένας περιβαλλόμενος πολυμορφικός ιός με μέγεθος από 150 έως 600 nm, που περιέχει ένα μονόκλωνο γονιδίωμα RNA αρνητικής αλυσίδας και πλήρεις γονιδιωματικές αλληλουχίες πολυάριθμων στελεχών MPV [39]. Το γονιδίωμα περιλαμβάνει οκτώ ξεχωριστά ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης που κωδικοποιούν εννέα διαφορετικές πρωτεΐνες, υπεύθυνες για τη μόλυνση των κυττάρων του ξενιστή. Η φυλογενετική ανάλυση των γονιδίων του προσδιορίζει σταθερά τέσσερις γενετικούς κλάδους, δύο κύριες ομάδες με τις ονομασίες A και B, η καθεμία με δύο δευτερεύουσες ομάδες με τις ονομασίες A1, A2, B1 και B2. Οι δύο κύριες επιφανειακές πρωτεΐνες είναι η σύντηξη (F) και η προσκόλληση (G), με μια τρίτη αναπόσπαστη μεμβρανική βραχεία υδρόφοβη (SH) πρωτεΐνη. Με τη βοήθεια της γλυκοπρωτεΐνης προσκόλλησης (G), η γλυκοπρωτεΐνη σύντηξης (F) προκαλεί τη

διαμεμβρανική σύντηξη, προκειμένου να διευκολυνθεί η είσοδος στο κύτταρο-ξενιστή. Στη συνέχεια, το ιικό νουκλεοκαψίδιο εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου-ξενιστή και υφίσταται αντιγραφή. Αυτές οι αντιδράσεις συνδυαστικά οδηγούν σε φλεγμονή η οποία προκαλεί βήχα, πυρετό και δύσπνοια και οδηγεί στην παραγωγή βλεννογόνου [40]. Με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, ο hMPV είναι μοναδικός μεταξύ των ανθρώπινων παραμυξοϊών στον οποίο η πρωτεΐνη προσκόλλησης δεν συμβάλλει στα προστατευτικά αντισώματα [15].

1.3.2 Επιδημιολογία

Ο hMPV είναι διαδεδομένος παγκοσμίως και αποτελεί ένα σημαντικό παθογόνο του αναπνευστικού συστήματος που εκδηλώνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, κυρίως σε αυτά κάτω των 2 ετών με μέση ηλικία τους 22 μήνες. Περίπου 90 έως 100% των παιδιών έχουν μολυνθεί από τον hMPV έως την ηλικία των 5 έως 10 ετών σύμφωνα με μελέτες, ενώ ένα ποσοστό της τάξεως του 5 έως 10% των παιδιατρικών νοσηλειών είναι απότοκο του hMPV, καθώς είναι υπεύθυνο για την πρόκληση οξέων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Κατά μέσο όρο, τα παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών με λοίμωξη από hMPV είχαν τριπλάσιες πιθανότητες να νοσηλευτούν σε σύγκριση με τα παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών [40]. Υπολογίζεται ότι σχεδόν κάθε παιδί θα έχει μολυνθεί από τον hMPV μέχρι την ηλικία των 5 ετών [41]. Η ανοσία, εντούτοις, είναι ατελής και οι επαναμολύνσεις εμφανίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Ο ιός σημειώνει επίσης, εποχιακότητες παρόμοιες με εκείνες άλλων αναπνευστικών ιών [42] με ισχυρότερο αντίκτυπο στις περιπτώσεις νόσησης βρεφών, μικρής ηλικίας παιδιών, ηλικιωμένων και ατόμων με υποκείμενα χρόνια νοσήματα, όπως άσθμα, εμφύσημα και ανοσολογική βλάβη. Ειδικά η ύπαρξη χρόνιου άσθματος επηρεάζει σημαντικά τη σοβαρότητα της νόσου και τη νοσηλεία [41]. Αντίστοιχα, ο hMPV φαίνεται να αλληλεπιδρά και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς καθώς και σε άτομα με υποκείμενα νοσήματα, όπως διαπιστώνεται σε μελέτες με νοσηλευόμενους ασθενείς που έπασχαν από κυστική ίνωση ή λέμφωμα [42]. Σε αναδρομική μελέτη με ανοσοκατεσταλμένα παιδιά που εμφάνισαν hMPV, παρατηρήθηκε πνευμονία έως και θάνατος σε ποσοστό της τάξεως του 10% [43]. Οι συλλοιμώξεις με άλλα ιογενή ή βακτηριακά παθογόνα μπορεί να επιδεινώσουν τα συμπτώματα και τη νόσο. Ενώ οι ιογενείς συλλοιμώξεις δεν φαίνεται να επηρεάζουν

τη σοβαρότητα της νόσου, το ενδεχόμενο εμφάνισης δευτεροπαθούς βακτηριακής πνευμονίας σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα [42].

1.3.3 Κλινικές εκδηλώσεις

Τα συμπτώματα είναι παρόμοια με εκείνα άλλων ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος και κυμαίνονται από ήπια (βήχας, ρινόρροια και πυρετός) έως πιο σοβαρά (βρογχιολίτιδα και πνευμονία). Από ήπια νόσο του ανώτερου αναπνευστικού έως σοβαρή νόσο του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, η συμπτωματολογία περιλαμβάνει, σε εξόχως σοβαρές περιπτώσεις, αναπνευστική δυσχέρεια, συριγμό και υποξαιμία, καθιστώντας αναγκαία τη νοσηλεία σε νοσοκομείο και την υποστήριξη εντατικής θεραπείας. Κάποιες περιπτώσεις ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, επίσης, από hMPV έχουν συνδεθεί με θνησιμότητα [44]. Σε εργαστηριακές μελέτες, ο μολυσματικός ιός παραμένει σε μεταλλικές και μη πορώδεις επιφάνειες για έως και 8 ώρες. Λόγω της σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας του ιού σε παιδιά υψηλού κινδύνου, οι προφυλάξεις απομόνωσης είναι σημαντικές [15]. Ο ιός μεταδίδεται οριζόντια, από άτομο σε άτομο, μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων. Η περίοδος επώασης του hMPV κυμαίνεται από 3 έως 5 ημέρες και ποικίλλει ανάλογα με τη φυσιολογία και την ύπαρξη ή μη υποκείμενων νοσημάτων. Πύλη εισόδου είναι ο ρινοφαρυγγικός βλεννογόνος και εν συνεχεία ο ιός εξαπλώνεται ταχέως στην αναπνευστική οδό. Η φλεγμονώδης διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την εισροή μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων εντός του ενδοθηλίου των αεραγωγών, οι οποίες συνδυαστικά προκαλούν τις κλινικές αντιδράσεις που σχετίζονται με τον ιό [40].

1.3.4 Πρόληψη – Θεραπεία

Οι στρατηγικές πρόληψης της λοίμωξης από τον hMPV περιλαμβάνουν τη λήψη παρόμοιων με τις υπόλοιπες αναπνευστικές νόσους μέτρων, ήτοι υγιεινή των χεριών, αναπνευστική εθιμοτυπία και διατήρηση ενός καθαρού και υγιούς περιβάλλοντος. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα εγκεκριμένα εμβόλια που να στοχεύουν ειδικά στον hMPV. Ως εκ τούτου, οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη μείωση της διασποράς και μετάδοσης του hMPV, ιδίως σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης και πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Η

προώθηση του εμβολιασμού κατά της γρίπης και της πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης μπορεί επίσης να μειώσει έμμεσα την επιβάρυνση της αναπνευστικής νόσου που σχετίζεται με τον hMPV [40]. Σε περίπτωση νόσησης από hMPV η αντιμετώπιση είναι κυρίως υποστηρικτική για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επιπλοκών. Σε ήπιες περιπτώσεις, φαίνεται ότι η τήρηση συντηρητικών μέτρων, όπως ξεκούραση, ενυδάτωση, και λήψη αντιπυρετικών φαρμάκων, όπως η ακεταμινοφαίνη και η ιβουπροφαίνη, είναι επαρκής για τη διαχείριση της νόσου [40]. Ωστόσο, αναφορικά με τους νοσηλεύόμενους ασθενείς με σοβαρή νόσο, η χρήση συμπληρωματικού οξυγόνου, η αναπνευστική υποστήριξη και η στενή παρακολούθηση για αναπνευστική δυσχέρεια κρίνονται απαραίτητες προκειμένου να αποφευχθούν ποικίλες ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις ή άλλες επιπλοκές. Βρογχοδιασταλτικά και κορτικοστεροειδή μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανακούφιση του βρογχόσπασμου και για τη μείωση της φλεγμονής των αεραγωγών, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συριγμού και όξυνσης του άσθματος, καθώς δεν υπάρχουν εγκεκριμένα αντιικά φάρμακα για τον hMPV. Αντιικοί παράγοντες όπως η ριμπαβιρίνη έχουν χρησιμοποιηθεί πειραματικά σε σοβαρές περιπτώσεις, αλλά η αποτελεσματικότητά της παραμένει αβέβαιη ενώ συνδέεται με πιθανές παρενέργειες [15].

1.4 Influenza Virus - Ο ιός της γρίπης (IV)

1.4.1 Γενικά

Η γρίπη είναι μια μεταδοτική ιογενής νόσος που προσβάλλει την ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό, προκαλούμενη από ένα ευρύ φάσμα ιών. Ορισμένοι από αυτούς τους ιούς μπορούν να μολύνουν τον άνθρωπο αλλά και άλλα είδη. Μεταδίδονται μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων που αποβάλλονται από το στόμα και το αναπνευστικό σύστημα κατά τη διάρκεια του βήχα, της ομιλίας και του φτερνίσματος. Οι ιοί της γρίπης μπορούν να μεταδοθούν με το άγγιγμα αντικειμένων που έχουν εκτεθεί στον ιό, καθώς και με το άγγιγμα της μύτης ή του ματιού. Η γρίπη μπορεί να μεταδοθεί πριν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα και μέχρι 5 έως 7 ημέρες μετά τη μόλυνση. Οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται κάποιες ημέρες να αναρρώσουν πλήρως μετά τη μόλυνση, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις σημειώνονται και επιπλοκές, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πνευμονία. Ο θάνατος μπορεί να είναι μία έκβαση των επιπλοκών σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως τα πολύ μικρά παιδιά, οι ηλικιωμένοι, οι ανοσοκατασταλμένοι και οι έγκυες γυναίκες. [45]. Τα συμπτώματα της γρίπης περιλαμβάνουν ρινόρροια, υψηλό πυρετό, βήχα και πονόλαιμο. Η γρίπη εξαπλώνεται γρήγορα και αποτελεσματικά στις εποχικές επιδημίες. Οι επιδημίες γρίπης εμφανίζονται κάθε φθινόπωρο και χειμώνα στις εύκρατες περιοχές και επηρεάζουν σημαντικό μέρος των ενηλίκων και των παιδιών, αλλά οι εποχές επηρεάζουν διαφορετικά τις ηλικιακές ομάδες και τη σοβαρότητα [46].

Εκτός από τον άνθρωπο, οι ιοί γρίπης μολύνουν και τα ζώα. Οι χοίροι και τα πουλερικά αποτελούν δύο βασικές δεξαμενές του ιού απειλώντας κυρίως στις ταχέως αναπτυσσόμενες κτηνοτροφικές βιομηχανίες, όπου φιλοξενούνται χιλιάδες πτηνά ή χοίροι [47]. Οι ιοί της γρίπης είναι μέλη της οικογένειας Orthomyxoviridae. Η οικογένεια αυτή αντιπροσωπεύει ιούς αρνητικού μονόκλωνου γραμμικού RNA γονιδιώματος, με περίβλημα. Υπάρχουν τέσσερα γένη αυτής της οικογένειας: οι τύποι A, B, C και Thogotovirus, από τα οποία, ωστόσο, μόνο τα γένη A και B είναι κλινικά σημαντικά για τον άνθρωπο. Τα οκτώ τμήματα του γονιδιώματος των ιών της γρίπης A και B ενθυλακώνονται χαλαρά από την πυρηνοπρωτεΐνη. Τα σύμπλοκα πολυμεράσης που αποτελούνται από τις τρεις πρωτεΐνες πολυμεράσης PB1, PB2 και

ΡΑ βρίσκονται στα άκρα των νουκλεοκαψιδίων. Αυτά τα ελικοειδή καψίδια περιβάλλονται από την πρωτεΐνη μήτρας M1 και από ένα περίβλημα λιπιδικής διπλοστοιβάδας που προέρχεται από τον ξενιστή, στο οποίο είναι ενσωματωμένες οι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες αιμαγλουτινίνη (HA) και νευραμινιδάση (NA) του ιού, καθώς και η πρωτεΐνη μήτρας M2. Η HA συντίθεται ως πρόδρομη πρωτεΐνη και διασπάται από κυτταρικές πρωτεάσες σερίνης στις λειτουργικές πρωτεΐνες HA1 και HA2. Η αλληλουχία αμινοξέων στο σημείο διάσπασης καθορίζει την επεξεργασία του HA από τις κυτταρικές πρωτεάσες και, συνεπώς, επίσης τον τροπισμό του οργάνου. Μεταλλάξεις στη θέση διάσπασης των ιών της γρίπης των πτηνών μπορεί να οδηγήσουν σε εισαγωγή αλκαλικών αμινοξέων. Πανταχού παρούσες πρωτεάσες όπως η φουρίνη μπορούν να διασπάσουν ένα τέτοιο μεταλλαγμένο HA και, κατά συνέπεια, να επιτρέψουν τη συστηματική εξάπλωση του ιού. Ο μηχανισμός αυτός μετατρέπει έναν χαμηλής παθογένειας ιό γρίπης των πτηνών σε υψηλής παθογένειας και έχει συσχετισθεί μέχρι στιγμής μόνο με τους ιούς των υποτύπων H5 και H7.

Υπάρχουν τέσσερις τύποι ιών γρίπης, A, B, C και D. Οι τύποι γρίπης A και B προκαλούν ανθρώπινη μόλυνση κάθε χρόνο κατά τη διάρκεια της επιδημικής περιόδου. Οι ερευνητές απομόνωσαν τη γρίπη A το 1933, ενώ επτά χρόνια αργότερα απομόνωσαν τη γρίπη B. Ειδικά, η γρίπη A έχει διάφορους υπότυπους ανάλογα με τον συνδυασμό των πρωτεϊνών αιμαγλουτινίνης (H) και νευραμινιδάσης (N) που εκφράζονται στην επιφάνεια των ιών. Υπάρχουν 18 διαφορετικοί υπότυποι αιμαγλουτινίνης και 11 διαφορετικοί υπότυποι νευραμινιδάσης (H1-18 και N1-11). Οι ιοί της γρίπης A μπορούν να χαρακτηριστούν από τους τύπους H και N, όπως οι τύποι H1N1 και H3N2. Οι ιοί της γρίπης B ταξινομούνται σε γενεαλογικές γραμμές και στελέχη. Οι ιοί της γρίπης B που κυκλοφόρησαν κατά τις πρόσφατες περιόδους γρίπης ανήκουν σε μία από δύο γενεαλογικές γραμμές, τη γρίπη B Yamagata και τη γρίπη B Victoria. Οι ιοί της γρίπης διαθέτουν υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για την εξειδίκευσή τους σε συγκεκριμένα είδη [48].

Οι ιοί της γρίπης των ζώων μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις στον άνθρωπο εάν αλλάξουν οι αντιγονικοί χαρακτήρες του ιού. Στις περιπτώσεις αυτές, η οριζόντια μετάδοση (από άτομο σε άτομο) είναι συνήθως αναποτελεσματική. Η γρίπη των πτηνών, επί παραδείγματι, είναι μια μολυσματική ασθένεια των πτηνών που προκαλείται από μια ποικιλία ιών γρίπης A, συμπεριλαμβανομένων των ιών A(H5N1),

A(H5N8) και H7N9. Το ανησυχητικό με τους συγκεκριμένους ιούς είναι το γεγονός ότι έχουν την ικανότητα να αλλάζουν και να αναπτύσσουν μεταδοτικότητα ανάμεσα στους ανθρώπους ικανή για να ξεκινήσει μια σοβαρή πανδημία. Η διάγνωση της γρίπης γίνεται μέσω ελέγχου PCR ή μέσω της καλλιέργειας ιού από τις εκκρίσεις του λαιμού. Η μείωση της νοσηρότητας είναι εφικτή μέσω του εμβολιασμού, μία αποτελεσματική πρακτική αντιμετώπισης με δεδομένο ότι τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται εμφάνιση πιο θανατηφόρων στελεχών του ιού [49].

Για την ιογένεση, τόσο η νευραμινιδάση όσο και η αιμοσυγκολλητίνη είναι ζωτικής σημασίας, καθώς αποτελούν τους βασικούς στόχους των εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Η αιμαγλουτινίνη προσκολλάται στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού επιτρέποντας την εξέλιξη της λοίμωξης. Η νευραμινιδάση διασπά τον δεσμό που συγκρατεί τον ιό και συμβάλλει στην εξάπλωση των ιών. Οι πρωτεΐνες H και N ταυτοποιούν τους ιούς της γρίπης. Μια σημαντική πτυχή του ιού της γρίπης A είναι ότι είναι ένας γενετικά ευμετάβλητος ιός με υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές αλλαγές στις αντιγονικές και λειτουργικές πρωτεΐνες [45].

1.4.2 Κλινικές εκδηλώσεις

Το κλινικό φάσμα της γρίπης κυμαίνεται από ασυμπτωματική λοίμωξη, με ήπια συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ενίοτε συνοδευόμενα από πυρετό, έως επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή νόσο. Ο πυρετός ενδέχεται να απουσιάζει, παρά την ύπαρξη συμπτωμάτων, ιδίως σε ηλικιωμένους ενήλικες και άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Η γρίπη εμφανίζει συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγη, μυαλγία, αίσθημα κακουχίας και πονοκέφαλος τα οποία συνοδεύονται και από συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος, όπως ξηρός βήχας, πονόλαιμος και ρινική έκκριση. Στα παιδιά μπορεί να εμφανιστούν γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια και κοιλιακό άλγος. Τα οφθαλμικά συμπτώματα όπως δακρύρροια, επιπεφυκίτιδα, φωτοφοβία και επώδυνη κίνηση των ματιών είναι λιγότερο συχνά. Η συμπτωματολογία μπορεί να περιλαμβάνει και την εμφάνιση εξανθημάτων αλλά με μικρότερη συχνότητα. Στους ηλικιωμένους τα γενικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αίσθημα κακουχίας, ανορεξία, ζάλη και αδυναμία χωρίς πυρετό, πονόλαιμο και μυαλγία. Οι κλινικές ενδείξεις

συνήθως υποχωρούν μετά από 3-7 ημέρες στην πλειονότητα των ασθενών, ωστόσο ο βήχας και η κακουχία μπορεί να επιμείνουν για περισσότερες από 2 εβδομάδες, ιδίως σε ηλικιωμένους ενήλικες και σε άτομα με χρόνια πνευμονική νόσο.

Οι επιπλοκές νόσησης από τη γρίπη δεν περιορίζονται στο ανώτερο (μέση ωτίτιδα, παρωτίτιδα, ιγμορίτιδα και λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα), ή το κατώτερο αναπνευστικό (βρογχιολίτιδα, βρογχίτιδα, πνευμονία, αναπνευστική ανεπάρκεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας-ARDS). Περιλαμβάνουν επίσης πιθανές καρδιακές επιπλοκές (έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα και καρδιακή ανεπάρκεια), προβλήματα στο γαστρεντερικό σύστημα (ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα και σοβαρός οξύς κοιλιακός πόνος), εκφάνσεις του μυοσκελετικού (μυοσίτιδα, ραβδομύλυση), των νεφρών (οξεία νεφρική βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια), καθώς και νευρολογικές επιπλοκές (εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, εμπύρετοι σπασμοί, εγκάρσια μυελίτιδα, οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα, σύνδρομο Reye με έκθεση σε σαλικυλικά και σύνδρομο Guillain-Barré). Σε περιπτώσεις συλλοιμώξεων, παρουσιάζεται πνευμονία, τραχειίτιδα και μηνιγγίτιδα, ενώ άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν επιδείνωση χρόνιας νόσου, αφυδάτωση, σήψη, σύνδρομο τοξικού σοκ, σύνδρομο που μοιάζει με σήψη ή αιφνίδιο θάνατο σε μικρά βρέφη, πρόωρο τοκετό και απώλεια εμβρύου σε εγκύους [50].

1.4.3 Επιδημιολογία

Η γρίπη είναι μια οξεία νόσος που στοχεύει στην ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό και προκαλεί φλεγμονή του ανώτερου αναπνευστικού δέντρου και της τραχείας. Έντονα συμπτώματα είναι συχνό να επιμένουν για επτά έως δέκα ημέρες. Η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην ιογενή λοίμωξη και η αντίδραση της ιντερφερόνης είναι υπεύθυνες για το ιογενές σύνδρομο που περιλαμβάνει υψηλό πυρετό, κόρυζα και πόνους στο σώμα. Οι ομάδες υψηλού κινδύνου που έχουν χρόνιες πνευμονοπάθειες, καρδιοπάθειες και εγκυμοσύνη είναι πιο επιρρεπείς σε σοβαρές επιπλοκές, όπως πρωτοπαθής ιογενής πνευμονία, δευτεροπαθής βακτηριακή πνευμονία, αιμορραγική βρογχίτιδα και θάνατο. Αυτές οι σοβαρές επιπλοκές μπορεί να αναπτυχθούν σε μόλις 48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Ο ιός πολλαπλασιάζεται στις ανώτερες και κατώτερες αναπνευστικές

διόδους ξεκινώντας από τη στιγμή της επινέμησης κορυφώνει την ανάπτυξή του μετά από 48 ώρες κατά μέσο όρο.

Οι ιοί της γρίπης εμφανίζονται σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές του βόρειου και του νότιου ημισφαιρίου με τη μορφή της επιδημίας [51], η οποία εκδηλώνεται κάθε χρόνο κατά τη διάρκεια των χειμερινών περιόδων. Η σοβαρότητα, η διάρκεια της γρίπης και οι ηλικιακές ομάδες που επηρεάζονται ιδιαίτερα, καθώς και τα ποσοστά επιπλοκών, όπως οι νοσηλείες και οι θάνατοι, διαφέρουν σημαντικά κατά τη διάρκεια των διαφόρων εποχών γρίπης. Η σπουδαιότητα που έχει ο επιπολασμός της λοίμωξης εξ αιτίας της σημαντικής επιβάρυνσης που επιφέρει, επισημαίνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο οποίος διενεργεί ιολογική επιτήρηση της γρίπης σε παγκόσμια κλίμακα [52]. Υπολογίζεται ότι οι ετήσιες επιδημίες της γρίπης μπορούν να επιφέρουν μία ετήσια οικονομική απώλεια ύψους 4-12 δισεκατομμυρίων δολαρίων ως αποτέλεσμα των ιατρικών δαπανών και της χαμμένης παραγωγικότητας [53]. Κατά την περίοδο γρίπης 2017-2018 στις ΗΠΑ σημειώθηκαν 80.000 θάνατοι και πάνω από 650.000 νοσηλείες, γεγονός που αντιπροσωπεύει μόνο ένα κλάσμα της δυνητικής επιβάρυνσης του ιού της γρίπης στην ανθρώπινη νόσο.

Συχνά η επίπτωση είναι μεγάλη, κυρίως μεταξύ των παιδιών και των ηλικιωμένων. Στις εύκρατες περιοχές, η δραστηριότητα της γρίπης κορυφώνεται κατά τους χειμερινούς μήνες. Στο βόρειο ημισφαίριο, οι εστίες και οι επιδημίες γρίπης εκδηλώνονται συνήθως μεταξύ Οκτωβρίου και Μαρτίου, ενώ στο νότιο ημισφαίριο, η δραστηριότητα της γρίπης εκδηλώνεται μεταξύ Απριλίου και Αυγούστου. Στην τροπική ζώνη, η γρίπη παρουσιάζει επιπολασμό καθ'όλη τη διάρκεια του ημερολογιακού έτους.

1.4.4 Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Η λοίμωξη από γρίπη είναι αυτοπεριοριζόμενη και ήπια στα περισσότερα υγιή άτομα που δεν έχουν άλλες συννοσηρότητες. Η φυσική λοίμωξη από τον ιό της γρίπης δημιουργεί ανοσία, καθώς η προστασία έναντι του αντίστοιχου στελέχους του ιού της γρίπης που προέρχεται από τη φυσική λοίμωξη μπορεί να διατηρηθεί για όλη τη ζωή [54]. Ωστόσο, λόγω της σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκαλεί ο ιός της γρίπης, η φυσική μόλυνση δεν αποτελεί κατάλληλο μέσο για τη δημιουργία

ανοσίας σε έναν πληθυσμό. Κατά την αρχική μόλυνση από τον ιό της γρίπης, το έμφυτο σκέλος της ανοσολογικής απόκρισης είναι το πρώτο που ανιχνεύει και ανταποκρίνεται στον ιό της γρίπης. Αυτή η πρώτη γραμμή άμυνας περιέχει πολυάριθμους φυσικούς, χημικούς και κυτταρικούς μεσολαβητές στην άμυνα κατά της μόλυνσης. Σε αυτούς περιλαμβάνονται τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, οι ιντερφερόνες, τα κυψελιδικά μακροφάγα και τα κύτταρα NK [53]. Κατά τη διάρκεια ήπιων λοιμώξεων σε υγιή άτομα δεν απαιτείται αντιική θεραπεία. Τα αντιικά φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ή την πρόληψη της λοίμωξης από γρίπη, ιδίως κατά τη διάρκεια επιδημιών σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης. Η οσελταμιβίρη, η ζαναμιβίρη και η περαμιβίρη ανήκουν στην οικογένεια των αναστολέων της νευραμινιδάσης και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της γρίπης A και B. Η αντιική οικογένεια των αδαμαντανών έχει δύο φάρμακα, την αμανταδίνη και τη ριμανταδίνη. Η αμανταδίνη και η ριμανταδίνη είναι αποτελεσματικές κατά της γρίπης A, αλλά όχι κατά της γρίπης B. Κατά τη διάρκεια των πρόσφατων περιόδων γρίπης, έχουν εντοπισθεί υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας στη γρίπη A για τα αντιικά αδαμαντάνης και δεν συνιστώνται για θεραπεία ή προφύλαξη κατά της γρίπης A. Η ανθεκτικότητα στους αναστολείς της νευραμινιδάσης ήταν χαμηλή κατά τις πρόσφατες περιόδους γρίπης, αλλά ο ιός μπορεί να μεταλλαχθεί και να αναπτύξει ανθεκτικότητα [55].

Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να αναπτυχθεί ανθεκτικότητα μετά τη θεραπεία, ιδίως σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Η οσελταμιβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για χημειοπροφύλαξη για άτομα ενός έτους και άνω σε περιπτώσεις κρουσμάτων και έκθεσης σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της οσελταμιβίρης περιλαμβάνουν δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να είναι σοβαρές και σποραδικά παροδικά νευροψυχιατρικά συμβάντα- αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν εμπόδιο για τη χρήση της οσελταμιβίρης σε ηλικιωμένους και άτομα που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μόνη αντένδειξη για τη ζαναμιβίρη είναι η αλλεργία στα αυγά [45]. Ο εμβολιασμός, αναφέρθηκε ότι συνιστάται κυρίως για τις πιο ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της χειμερινής περιόδου. Οι συστάσεις για το εμβόλιο κατά της γρίπης περιλαμβάνουν άτομα ηλικίας έξι μηνών και άνω, καθώς και σε άτομα άνω των 65 ετών, για τα οποία ωστόσο επισημαίνεται

ότι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σκευάσματα υψηλής δόσης. Το εμβόλιο της γρίπης μπορεί να χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες.

Καθώς η μετάδοση του ιού πραγματοποιείται μέσω των σταγονιδίων, στην κοινότητα είναι σημαντική η λήψη προληπτικών μέτρων, όπως η χρήση μάσκας σε μέρη με υψηλό συγχρωτισμό, το συχνό πλύσιμο των χεριών και η αποφυγή επαφής των χεριών με το πρόσωπο [56]. Τα Μέσα Ατομικής Προφύλαξης (ΜΑΠ), αποδεικνύονται ανέξοδες και εύκολες στην εφαρμογή τους εφαρμογές και συνιστώνται και εφαρμόζονται συνήθως κατά τη διάρκεια της επιδημίας γρίπης [57].

1.5 Ρινοϊοί (RhV)

1.5.1 Γενικά

Οι ανθρώπινοι ρινοϊοί (HRhV) ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1950 σε εργαστηριακές δοκιμές για την αντιμετώπιση του κοινού κρυολογήματος. Μισό και πλέον αιώνα μετά, η αναζήτηση μίας καθολικής θεραπείας του κοινού κρυολογήματος συνεχίζεται ακόμη. Παγκοσμίως και σχεδόν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους, οι RhV αποτελούν την πιο κοινή αιτία λοίμωξης του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, η οποία, εκτός από την επιδημιολογική επιβάρυνση, επιφέρει και αύξηση του οικονομικού και κοινωνικού φορτίου [58]. Παρά το γεγονός ότι θεωρούνται υπεύθυνοι για απλές λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οι ρινοϊοί συνδέονται πλέον με την παρόξυνση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και άσθματος και, πιο πρόσφατα, με σοβαρές βρογχολιτίδες σε βρέφη και παιδιά, καθώς και θανατηφόρα πνευμονία σε ηλικιωμένους και ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες [59].

Η βελτιωμένη κατανόηση του επιδημιολογικού φάσματος των ασθενειών των RhV αντλείται σε μεγάλο βαθμό από την πρόοδο των μοριακών μεθόδων ανίχνευσης και τον εντοπισμό των ομάδων και των στελεχών τους. Οι RhV, ανήκουν στην οικογένεια Picornaviridae και του γένους Enterovirus. Διαθέτουν γραμμικό μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας. Με συνολικά τρία διαφορετικά είδη αναγνωρισμένα, HRV-A, HRV-B και προσφάτως HRV-C, εμφανίζουν περισσότερους από 160 ορότυπους. Τα στελέχη HRV-C έχουν γονιδιωματική οργάνωση παρόμοια με εκείνη των HRV-A και HRV-B. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετά διακριτά χαρακτηριστικά που υποστηρίζουν την ταξινόμησή τους ως νέο είδος [60].

Γενικά, οι RhV διαθέτουν καψίδιο με εικοσαεδρική συμμετρία και χρησιμοποιούν τους υποδοχείς επιφανείας των κυττάρων-ξενιστών για την προσκόλληση τους. Οι ρινοϊοί διεισδύουν στα ρινικά και βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, τα οποία είναι υπεύθυνα για την έναρξη της ανοσολογικής απόκρισης. Χρησιμοποιούν τρεις διαφορετικές γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης προκειμένου να εισέλθουν στα κύτταρα του ξενιστή. Παρ' όλο που οι ρινοϊοί έχουν τη δυνατότητα να προσκολληθούν σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, το αναπνευστικό επιθήλιο παρέχει τα πρωταρχικά κύτταρα υποδοχής τους. Μετά την είσοδο στο κύτταρο, το

RNA του ιού αντιδρά με συγκεκριμένους παράγοντες του ξενιστή προκειμένου να πολλαπλασιαστεί. Η μη ειδική (φυσική) ανοσία περιλαμβάνει τις βιολογικές, φυσικές αντιδράσεις οι οποίες περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης και τη διατήρηση της ανοσολογικής ομοιόστασης μεταξύ των προφλεγμονωδών μηχανισμών και των αντι-φλεγμονώδων αποκρίσεων του ξενιστή. Η διαδικασία ενεργοποίησης της φυσικής ανοσίας ξεκινά από τα επιθηλιακά μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα και τα έμφυτα λεμφοειδή κύτταρα που βρίσκονται στην αρχική εστία λοίμωξης. Τα εν λόγω κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να απελευθερώσουν ειδικές ουσίες προκειμένου να προσελκύσουν ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, μονοκύτταρα και τους φυσικούς φονείς (NK). Η μη ειδική ανοσία ενεργοποιεί και καθοδηγεί τις ειδικές για το αντιγόνο απαντήσεις των T- και B-λεμφοκυττάρων και ακολούθως αναπτύσσεται ανοσολογική μνήμη για πιθανές επαναλοιμώξεις από τα ίδια αντιγόνα. Η αναγνώριση των αντιγόνων γίνεται μέσα από την έκφραση υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) και τύπου RIG-I, όπου και προκαλείται η παραγωγή μεσολαβητών της φλεγμονής, κυρίως ιντερλευκινών και ιντερφερονών (τύπου I, III), οι οποίες καθοδηγούν την ακόλουθη ενεργοποίηση κυττάρων της μη ειδικής ανοσίας. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος αποτελεί βασικό συστατικό της αντιικής απόκρισης του ξενιστή, αλλά οι ρινοϊοί είναι σε θέση να ρυθμίζουν τον κυτταρικό θάνατο σε διαφορετικά στάδια του κύκλου ζωής του ιού μέσα από τις διαδικασίες της απόπτωσης, της νεκρόπτωσης, του οξειδωτικού στρες και της αυτοφαγίας [61]. Οι RhV φαίνεται να ρυθμίζουν την αυτοφαγία με τρόπο συγκεκριμένο για το στέλεχος, ίσως και για το είδος. Ο «parthanatos» είναι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι λοιμώξεις από ρινοϊούς μπορεί να προκαλέσουν παροξύνσεις άσθματος και ΧΑΠ [62]. Πιο συγκεκριμένα, οι ρινοϊοί σχετίζονται με την πρόκληση ανισορροπίας ανάμεσα στις Th1 και Th2 κυτταροκίνες εν συγκρίσει με τα υγιή άτομα.

1.5.2 Κλινικές εκδηλώσεις

Η λοίμωξη RhV συνήθως παρουσιάζεται με συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, όπως ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, πονόλαιμος, βήχας, φτέρνισμα και χαμηλός πυρετός. Τα συμπτώματα είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενα και υποχωρούν εντός μιας εβδομάδας, αν και ο βήχας και η ρινική συμφόρηση μπορεί να επιμείνουν για

μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε ορισμένα άτομα. Ο RhV αποτελεί επίσης συχνό παράγοντα για την έξαρση του άσθματος και της ΧΑΠ, οδηγώντας σε επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, βρογχόσπασμο και μειωμένη πνευμονική λειτουργία σε ευαίσθητα άτομα. Οι ρινοϊοί συνδέονται με τη μέση ωτίτιδα (OM), η οποία εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των περιπτώσεων που σχετίζονται με το κρουολόγημα στην πρώιμη παιδική ηλικία και περιλαμβάνουν δυσλειτουργία της ευσταχιανής σάλπιγγας, μη φυσιολογική πίεση του μέσου ωτός και OM. Οι ρινοϊοί συνδέονται επίσης με ανωμαλίες των ιγμορείων, λαρυγγοτραχειοβρογχίτιδα, καθώς και με βρογχιολίτιδα, την πιο συχνή κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από RhV σε νοσηλευόμενα παιδιά [63]. Με την αυξανόμενη χρήση μοριακών μεθόδων ανίχνευσης του ιού, έχει παρατηρηθεί ότι η ασυμπτωματική λοίμωξη από τον ιό RhV είναι σχετικά συχνή, ιδίως στα παιδιά. Η αυξημένη συχνότητα μπορεί να οφείλεται στην παρατεταμένη έκχυση του ιού μετά την υποχώρηση μιας συμπτωματικής αναπνευστικής νόσου, με ήπια μη αναγνωρισμένα συμπτώματα ή την περίοδο επώασης πριν από την εμφάνιση των συμπτωμάτων [64]. Οι ρινοϊοί σχετίζονται επίσης με την πρόκληση πνευμονίας, ακόμα και με παρόξυνση της κυστικής ίνωσης [65].

1.5.3 Επιδημιολογία

Οι ρινοϊοί είναι οι πολυπληθέστεροι και συχνότερα ανιχνευόμενοι από όλους τους ιούς του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η κυκλοφορία τους ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του πληθυσμού, την υποκείμενη νόσο και την ανοσοκαταστολή, τη μνήμη της ανοσολογικής απόκρισης που προκαλούν, επηραζόμενοι και από τη φύση και τον επιπολασμό άλλων ιών που κυκλοφορούν ταυτόχρονα στο αναπνευστικό και ίσως και σε μη αναπνευστικό σύστημα [66], αν και τα βρέφη, τα μικρά παιδιά και τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στη μόλυνση από τον RhV. Την ανακάλυψη του HRV-Σακολούθησε και η διαπίστωση ότι η μέχρι εκείνη τη στιγμή επιδημιολογία HRV ήταν αξιόπιστη μόνο εάν διεξαγόταν με μία ή περισσότερες δοκιμασίες HRV PCR κατάλληλα ευρέος φάσματος καθώς μέχρι το 1988 δεν γινόταν η ανίχνευση του πλήρους φάσματος των ≥ 160 HRV. Ωστόσο, όπως και για άλλους σημαντικούς ιούς του αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπινου

αναπνευστικού συγκυτιακού ιού και των ιών της γρίπης, οι τύποι ιών εντός ενός είδους παρουσιάζουν ενδείξεις ότι πρόκειται για ξεχωριστούς και διακριτούς ιούς που αναγνωρίζονται ανεξάρτητα από τον ξενιστή τους και κατά συνέπεια μολύνουν ανεξάρτητα τους ξενιστές τους.

Οι ασθένειες από ρινοϊούς είναι συχνές σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, συμβαίνουν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους και είναι παρούσες σε όλο τον κόσμο. Ο επιπολασμός των αντισωμάτων του ρινοϊού στους ανθρώπινους ορούς είναι παρόμοιος σε διάφορα μέρη του κόσμου. Τα παιδιά παρουσιάζουν αυξημένη επιρρέπεια, καθώς αντιμετωπίζουν από 8 έως 12 κρυολογήματα ανά έτος, ενώ οι ενήλικες μόλις 2-3 κατά μέσο όρο [67]. Σε εύκρατα κλίματα, ο επιπολασμός των ρινοϊών λαμβάνει χώρα κατά τη χρονική περίοδο που ορίζεται από τις αρχές του φθινοπώρου μέχρι τα τέλη της άνοιξης. Και τα τρία είδη RhV έχουν ταυτοποιηθεί σε όλους τους μήνες, σε εύκρατες, τροπικές, υποτροπικές και ημίξηρες περιοχές. Ο HRV-C φαίνεται να παρουσιάζει εποχικότητα με αιχμές το φθινόπωρο ή τον χειμώνα στις περισσότερες εύκρατες ή υποτροπικές χώρες, αλλά πιθανή μέγιστη επίπτωση κατά την περίοδο των βροχών στις τροπικές χώρες. Ταυτόχρονα, οι HRV-A και HRV-B μπορεί να παρουσιάζουν παρόμοια εποχικότητα [68]. Σε γενικές γραμμές, οι RhV είναι η πιο συχνή αιτία αναπνευστικής ιογενούς νόσου κατά τους εαρινούς, θερινούς και φθινοπωρινούς μήνες, ενώ ο ιός της γρίπης και ο RSV κυριαρχούν το χειμώνα.

1.5.4 Διάγνωση – Πρόληψη – Θεραπεία

Η εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης γίνεται μέσω μοριακών αναλύσεων, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής-πολυμεράσης (RT-PCR), η οποία χρησιμοποιείται συνήθως για την ανίχνευση νουκλεϊκού οξέος RhV σε αναπνευστικά δείγματα, συμπεριλαμβανομένων ρινοφαρυγγικών επιχρισμάτων, ρινικών πλύσεων ή επιχρισμάτων λαιμού. Διατίθενται επίσης ταχείες δοκιμασίες ανίχνευσης αντιγόνου, αλλά ενδέχεται να έχουν χαμηλότερη ευαισθησία σε σύγκριση με τις μοριακές μεθόδους. Η κλινική συσχέτιση, σε συνδυασμό με την εργαστηριακή επιβεβαίωση, καθοδηγεί τη διάγνωση και τη διαχείριση της λοίμωξης από τον RhV.

Η διαχείριση της λοίμωξης RhV είναι κυρίως υποστηρικτική, εστιάζοντας στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και την πρόληψη των επιπλοκών. Τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, όπως τα αναλγητικά, τα αντιπυρετικά, τα

αποσυμφορητικά και τα κατασταλτικά του βήχα, μπορούν να προσφέρουν συμπτωματική ανακούφιση. Τα ενδορινικά κορτικοστεροειδή και η χρήση φυσιολογικού ορού μπορούν να βοηθήσουν στην ανακούφιση της ρινικής συμφόρησης και της ρινόρροιας. Τα αντιβιοτικά δεν ενδείκνυνται για τη λοίμωξη RhV, καθώς πρόκειται για ιογενή νόσο, αν και μπορεί να συνταγογραφηθούν εάν προκύψουν βακτηριακές επιπλοκές. Η χρήση βαπενταβίρης παρουσιάζει αντιική δράση έναντι των γνωστών ορότυπων HRV-A και HRV-B, αλλά η δράση της έναντι του HRV-C δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Τα παρασκευάσματα Echinacea είναι από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φυτικά φάρμακα εξ αιτίας του γεγονότος ότι η Echinacea είναι περισσότερο γνωστή για τις ανοσοποιητικές της επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης των μακροφάγων, άλλων μονοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών δολοφόνων. Η χρήση του ψευδάργυρου έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα δραστική κατά των ρινοϊών. Έχει αποδειχθεί ότι ο ψευδάργυρος αναστέλλει τον ικό πολλαπλασιασμό *in vitro*, εμποδίζει τη σύνδεση του ρινοϊού με τα μόρια ICAM-1 και μειώνει την απελευθέρωση ισταμίνης. Η χρήση αντιϊσταμινικών όπως κλεμαστίνη και βρωμφαινιραμίνη μπορεί να μειώσουν την ένταση της ρινόρροιας και του πταρνίσματος χωρίς όμως να καταπραΰνουν αντίστοιχα τις λοιπές εκδηλώσεις του κρυολογήματος, συμπεριλαμβανομένου του βήχα, της ρινικής απόφραξης και του πονόλαιμου. Επίσης, παρουσίασαν σχετικές παρενέργειες όπως ξηρότητα των ματιών, της μύτης και του στόματος [68]. Σε ασθενείς με επιδείνωση του άσθματος ή της ΧΑΠ που προκαλείται από τον RhV, μπορεί να χρειαστούν βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή και θεραπεία με οξυγόνο για τη διαχείριση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Οι στρατηγικές πρόληψης της λοίμωξης από τον RhV δεν διαφέρουν από τις συνήθειες για τους ιούς του ανώτερου αναπνευστικού και περιλαμβάνουν την υγιεινή των χεριών, την αναπνευστική εθιμοτυπία και την υγιεινή του περιβάλλοντος για τη μείωση της μετάδοσης του ιού. Η αποφυγή στενής επαφής με άτομα που είναι άρρωστα και η άσκηση καλής αναπνευστικής υγιεινής μπορεί να ελαχιστοποιήσει περαιτέρω τη μετάδοση. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης μπορεί να μειώσει έμμεσα το φορτίο της αναπνευστικής νόσου που σχετίζεται με τον RhV, προλαμβάνοντας τις συλλοιμώσεις και τις επιπλοκές σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου [66].

Κεφάλαιο 2^ο: Εισαγωγή στους κορωνοϊούς

2.1 Γενικά

Οι κορωνοϊοί (CoV) συνιστούν ιούς με περίβλημα και αρνητικό μονόκλωνο γραμμικό RNA, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από τις πρωτεΐνες της ακίδας που μοιάζουν με «κορώνα» καθώς προεξέχουν από την επιφάνειά τους, δίνοντας έτσι την ονομασία σε αυτή την κατηγορία ιών. Ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae και διαθέτουν ένα ασυνήθιστα μεγάλο γονιδίωμα RNA και μια μοναδική στρατηγική αντιγραφής, προκαλώντας λοιμώξεις σε θηλαστικά και πτηνά που κυμαίνονται από εντερίτιδα στις αγγελάδες και τους χοίρους και νόσο του ανώτερου αναπνευστικού στα κοτόπουλα έως δυνητικά θανατηφόρες αναπνευστικές λοιμώξεις του ανθρώπου [69]. Υπάρχουν έξι είδη κορωνοϊών που είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο. Τέσσερις ιοί (229E, OC43, NL63 και HKU1) προκαλούν συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, ενώ οι άλλοι δύο (κορωνοϊός του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) και κορωνοϊός του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV)) είναι ζωνοσογόνοι και προκαλούν σοβαρότερες επιπλοκές [70]. Ο SARS-CoV και ο MERS-CoV έχουν προκαλέσει περισσότερα από 10.000 αθροιστικά κρούσματα τις τελευταίες δύο δεκαετίες, με δείκτες θνητότητας 34% για τον MERS-CoV και 10% για τον SARS-CoV [71]. Τον Δεκέμβριο του 2019, παρουσιάστηκαν κρούσματα πνευμονίας αγνώστου αιτίας σε άτομα τα οποία εργαζόνταν ή ζούσαν γύρω από την αγορά θαλασσινών Huanan στην πόλη Wuhan, στην επαρχία Hubei της Κίνας. Η ανάλυση των αναπνευστικών δειγμάτων έφερε στο φως έναν νέο κορωνοϊό, ο οποίος ονομάστηκε αρχικά 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Ο SARS-CoV-2 έμελλε να προκαλέσει την επόμενη πανδημία που αντιμετώπισε η ανθρωπότητα και θα μελετηθεί εκτενέστερα παρακάτω.

Μέσα στο περίβλημα των ιών συναντώνται τα νουκλεοκαψίδια, τα οποία είναι ελικοειδώς συμμετρικά νουκλεοκαψίδια. Τα σωματίδια των κορωνοϊών περιέχουν τέσσερις κύριες δομικές πρωτεΐνες, τις πρωτεΐνες της ακίδας (S), της μεμβράνης (M), του φακέλου (E) και του νουκλεοκαψιδίου (N), οι οποίες κωδικοποιούνται στο 3' άκρο του ιικού γονιδιώματος [72]. Η αρχική προσκόλληση του ιού στο κύτταρο-ξενιστή ξεκινά με αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πρωτεΐνης S και του υποδοχέα της. Οι θέσεις

των περιοχών πρόσδεσης του υποδοχέα (RBD) εντός της περιοχής S1 της πρωτεΐνης S ενός κορωνοϊού ποικίλλουν ανάλογα με τον ιό, με ορισμένους να έχουν την RBD στο αμινοτελικό άκρο της S1 (MHV), ενώ άλλοι (SARS-CoV) έχουν την RBD στο καρβοξυτελικό άκρο της S1. Η αλληλεπίδραση S-πρωτεΐνης-υποδοχέα είναι ο πρωταρχικός καθοριστικός παράγοντας για τη μόλυνση ενός είδους ξενιστή από έναν κορωνοϊό. Πολλοί κορωνοϊοί χρησιμοποιούν πεπτιδάσες ως κυτταρικό υποδοχέα τους, χωρίς να είναι σαφές ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιούνται οι τελευταίες, καθώς η είσοδος πραγματοποιείται ακόμη και απουσία της ενζυμικής περιοχής αυτών των πρωτεϊνών. Πολλοί μη-κορωνοϊοί χρησιμοποιούν την αμινοπεπτιδάση N (APN) ως υποδοχέα τους, ο SARS-CoV και ο HCoV-NL63 χρησιμοποιούν το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) ως υποδοχέα τους, ο MHV εισέρχεται μέσω του CEACAM1 και ο MERS-CoV συνδέεται με τη διπεπτιδυλοπεπτιδάση 4 (DPP4) για να εισέλθει στα ανθρώπινα κύτταρα [69]. Οι κλινικές πορείες του SARS και του MERS είναι εντυπωσιακά παρόμοιες, με κάποιες διαφορές. Οι πρωτεΐνες ακίδας (S πρωτεΐνες) των CoV παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ιογενή λοίμωξη και την παθογένεια. Ως κρίσιμες τριμερείς γλυκοπρωτεΐνες των CoVs που βρίσκονται στην επιφάνεια είναι υπεύθυνες για την είσοδο στα κύτταρα του ξενιστή.

2.2 Ανθρώπινοι κορωνοϊοί

Πριν από το ξέσπασμα της επιδημίας SARS-CoV, οι κορωνοϊοί θεωρούνταν ότι προκαλούσαν μόνο ήπιες, αυτοπεριοριζόμενες αναπνευστικές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Δύο από αυτούς τους ανθρώπινους κορωνοϊούς είναι α-κορωνοϊοί, ο HCoV-229E και ο HCoV-NL63, ενώ οι άλλοι δύο είναι β-κορωνοϊοί, ο HCoV-OC43 και ο HCoV-HKU1. Οι HCoV-229E και HCoV-OC43 απομονώθηκαν πριν από σχεδόν 50 χρόνια, ενώ οι HCoV-NL63 και HCoV-HKU1 ταυτοποιήθηκαν μόλις πρόσφατα μετά το ξέσπασμα του SARS-CoV [73]. Μια ενδιαφέρουσα πτυχή αυτών των ιών είναι οι διαφορές τους όσον αφορά την ανοχή τους στη γενετική μεταβλητότητα. Οι απομονώσεις του HCoV-OC43 από την ίδια τοποθεσία, επί παραδείγματι, αλλά κατά τον έλεγχο σε διαφορετικά έτη, παρουσιάζουν σημαντική γενετική παραλλακτικότητα, γεγονός που θα εξηγούσε την αδυναμία του ιού να διασχίσει το φράγμα των ειδών για να μολύνει ποντίκια, ενώ ο στενά συγγενής κορωνοϊός των βοοειδών, BCoV, ο οποίος είναι

γενετικά σταθερός, είναι ικανός να προκαλέσει λοίμωξη σε ποντίκια και διάφορα είδη μηρυκαστικών.

Ο ιός SARS-CoV, ένας β-κορωνοϊός, ταυτοποιήθηκε ως ο αιτιολογικός παράγοντας της επιδημίας του Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου (SARS) που εκδηλώθηκε το 2002-2003 στην επαρχία Guangdong της Κίνας [74] με αποτέλεσμα >8.000 λοιμώξεις, θνητότητα που άγγιξε το 10% και καταστροφικές επιπτώσεις στις τοπικές και περιφερειακές οικονομίες [75]. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα μεταξύ ατόμων άνω των 60 ετών, με ποσοστά θνητότητας που πλησίαζαν το 50%. Κατά τη διάρκεια της επιδημίας, απομονώθηκαν συγγενικοί ιοί από διάφορα εξωτικά ζώα. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι ο SARS-CoV προήλθε από νυχτερίδες, καθώς ένας μεγάλος αριθμός κινεζικών νυχτερίδων είναι φορέας CoV που σχετίζονται με τον SARS [76].

Ως πρωτογενής λοίμωξη από τον ιό MERS-CoV ονομάζουμε αυτή που δεν έχει άμεση επιδημιολογική σύνδεση με κάποια ανθρώπινη λοίμωξη, αλλά αποκτήθηκε πιθανώς από άμεση ή έμμεση επαφή με δρομάδες καμήλες. Ως δευτερογενής λοίμωξη από τον MERS-CoV θεωρούμε μία εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη με άμεση επιδημιολογική σύνδεση με άτομο με επιβεβαιωμένη ή πιθανή λοίμωξη από τον ιό [77]. Η προέλευση όλων των πρωτογενών ανθρώπινων λοιμώξεων από τον ιό MERS-CoV παραμένει άγνωστη, με το συγκεκριμένο είδος καμήλας να συνιστά τον ξενιστή μεταδίδοντας μέσω άμεσης ή έμμεσης επαφής τον ιό, αν και κρούσματα που μολύνθηκαν στην κοινότητα δεν είχαν πάντα επαφή με το συγκεκριμένο είδος ζώου.

2.3 Ζωϊκοί Κορωνοϊοί

Οι κορωνοϊοί προκαλούν μεγάλη ποικιλία ασθενειών στα ζώα (χοίροι, αγελάδες, κοτόπουλα) και τα ζώα συντροφιάς (σκύλους και γάτες). Ο ιός της μεταδοτικής γαστρεντερίτιδας (TGEV) και ο ιός της επιδημικής διάρροιας των χοίρων (PEDV) προκαλούν σοβαρή γαστρεντερίτιδα σε νεαρά χοιρίδια, οδηγώντας σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο πιο καλά μελετημένος ζωικός κορωνοϊός είναι ο ιός της ηπατίτιδας των ποντικών (MHV), με ποικίλες εκβάσεις σε ποντίκια, συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών, εντερικών, ηπατικών και νευρολογικών λοιμώξεων. Ο MHV-1 προκαλεί σοβαρή αναπνευστική νόσο σε ευαίσθητα ποντίκια A/J και C3H/HeJ, ο A59 και ο MHV-3 προκαλούν σοβαρή ηπατίτιδα, ενώ ο JHMV

προκαλεί σοβαρή εγκεφαλίτιδα [78]. Ο ιός της εγκεφαλομυελίτιδας των χοίρων (PHEV) οδηγεί κυρίως σε εντερική λοίμωξη, αλλά έχει την ικανότητα να μολύνει το νευρικό σύστημα, προκαλώντας εγκεφαλίτιδα, εμετό και εξασθένιση στους χοίρους. Ο εντερικός κοροναϊός των αιλουροειδών (FCoV) προκαλεί ήπια ή ασυμπτωματική λοίμωξη στις οικόσιτες γάτες, αλλά κατά τη διάρκεια επίμονης λοίμωξης, μεταλλάξεις μπορεί να μετατρέψουν τον ιό σε ένα εξαιρετικά λοιμογόνο στέλεχος του FCoV, τον ιό της λοιμώδους περιτονίτιδας των αιλουροειδών (FIPV), που οδηγεί στην ανάπτυξη μιας θανατηφόρας νόσου που ονομάζεται λοιμώδης περιτονίτιδα (FIP), η οποία έχει ομοιότητες με την ανθρώπινη σαρκοείδωση. Ο FIPV παρουσιάζει τροπισμό για τα μακροφάγα και πιστεύεται ότι προκαλεί απορύθμιση της έκφρασης κυτταροκινών ή/και χημειοκινών και εξάντληση των λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη θανατηφόρο νόσο[79].

2.4 Κλινικές εκδηλώσεις

Οι μορφές των κορωνοϊών που ενδημούν στους ανθρώπινους πληθυσμούς, προκαλούν το 15-30 % των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος κάθε χρόνο. Προκαλούν σοβαρότερη νόσο σε νεογνά, ηλικιωμένους και άτομα με υποκείμενες νόσους, με μεγαλύτερη συχνότητα λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού στους πληθυσμούς αυτούς. Η περίοδος επώασης της νόσου των κορωνοϊών είναι ≤ 14 ημέρες και οι περισσότερες περιπτώσεις αναπτύσσονται περίπου 5 ημέρες μετά την έκθεση. Η συμπτωματολογία είναι κοινή με αυτή της γρίπης, και περιλαμβάνει πυρετό, αναπνευστικά συμπτώματα (βήχας, πονόλαιμος και ρινικές εκκρίσεις), πονοκέφαλο και αίσθημα κακουχίας. Οι άνθρωποι κορωνοϊοί συχνά προκαλούν ασθένειες του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, όπως πνευμονία ή βρογχίτιδα, συνήθως σε άτομα με καρδιοαναπνευστική νόσο, άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, βρέφη και ηλικιωμένους ενήλικες. Αναφορικά με τον SARS, οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υποξία, κυάνωση, υψηλό πυρετό (άνω των 38 °C), επιταχυνόμενη αναπνοή ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και δύσπνοια. Παρόμοια με τη λοίμωξη από SARS-CoV, η λοίμωξη από MERS-CoV εκδηλώνεται ως σοβαρή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος με εξωπνευμονική συμμετοχή και υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Οι συμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν πυρετό, ρίγη, δυσκαμψία,

μυαλγία, δυσφορία, βήχα, δύσπνοια και γαστρεντερικά συμπτώματα διάρροιας, εμέτου και κοιλιακού πόνου. Η πνευμονία είναι συχνή και η σοβαρή λοίμωξη με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια και σοκ είναι ιδιαίτερα συχνή μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών. Τα ανοσοκατεσταλμένα άτομα διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοίμωξης από τον MERS-CoV [80].

Στις αρχές της πανδημίας του SARS-CoV-2 σημειώθηκαν υψηλά ποσοστά θνητότητας, όπου η περίοδος από την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων έως τον θάνατο ήταν κατά μέσο όρο 14 ημέρες. Το ποσοστό αυτό ήταν πολύ μεταβλητό σε διαφορετικές χρονικές στιγμές και από περιοχή σε περιοχή. Η υπερφλεγμονώδης αντίδραση που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 είναι ο κύριος λόγος για τον θάνατο των ασθενών [81]. Μεταξύ αυτών των ασθενών, τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα είναι ο πυρετός. Υπήρξαν ωστόσο ασυμπτωματικές περιπτώσεις, αλλά και νοσήσεις με περιορισμένη συμπτωματολογία. Στην συμπτωματολογία αναφέρεται επίσης η έλλειψη γεύσης και όσφρησης, ενώ παρατηρήθηκε η longCOVID νόσηση, καθώς και άλλες επιπτώσεις μετά τη νόσηση, ακόμα και τον εμβολιασμό, που θα αναπτυχθούν παρακάτω.

2.5 Επιδημιολογία

Οι κορωνοϊοί αποτελούν σημαντική αιτία οξέων αναπνευστικών ασθενειών κατά τους χειμερινούς μήνες. Οι περισσότεροι ανθρώπινοι κορωνοϊοί μεταδίδονται εύκολα με σταγονίδια και αερολύματα, απαιτώντας αυστηρά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσής τους. Η διασπορά του ιού μέσω άλλων οδών, όπως τα κόπρανα, είναι συχνή σε ορισμένους HCoVs, αλλά δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση, επειδή οι συγκεντρώσεις του μολυσματικού ιού είναι γενικά πολύ χαμηλές σε αυτό το κλινικό υλικό. Οι ανθρώπινοι κορωνοϊοί αναπαράγονται σε υψηλές συγκεντρώσεις ιού στα επιθηλιακά κύτταρα του ρινοφάρυγγα, διευκολύνοντας τη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο μέσω σταγονιδίων και αερολυμάτων. Έτσι, για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι τα άτομα που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 είναι ιδιαίτερα μολυσματικά κατά την πρώτη εβδομάδα και, ιδίως, 1-2 ημέρες πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η περίοδος επώασης για τα αρχικά στελέχη του SARS-CoV-2 κυμαίνεται από 3-14 ημέρες με μέσο όρο 5-6

ημέρες, ενώ οι λοιμώξεις με άλλους ανθρώπινους κορωνοϊούς έχουν μικρότερες περιόδους επώασης.

Σε αντίθεση με τους περισσότερους άλλους ανθρώπινους κορωνοϊούς, ο SARS-CoV και ο MERS-CoV αναπαράγονται κυρίως στην κατώτερη αναπνευστική οδό, με αποτέλεσμα λιγότερο αποτελεσματική μετάδοση. Γενικά, η μετάδοση του ιού απαιτεί στενή επαφή σε αυτές τις περιπτώσεις, γεγονός που εξηγεί επίσης τον δυσανάλογα μεγάλο αριθμό λοιμώξεων από SARS-CoV ή MERS-CoV μεταξύ των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης που φροντίζουν βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας [82].

Όταν το 2012 αναφέρθηκε ο κορωνοϊός MERS-CoV για πρώτη φορά, ο εντοπισμός του στην περιοχή της Μέσης Ανατολής ήταν απότοκο της λοίμωξης από τα στελέχη CoV που απομονώθηκαν από καμήλες, τα οποία ήταν σχεδόν πανομοιότυπα με τους ανθρώπινους κορωνοϊούς. Όλες οι χώρες συνδέονταν με τη Μέση Ανατολή, καθώς τα μολυσμένα κρούσματα είτε ταξίδευαν είτε είχαν έρθει σε στενή επαφή με άτομα που είχαν ταξιδέψει πρόσφατα στην περιοχή αυτή. Ένας σημαντικός αριθμός των μολυσμένων ασθενών (~50%) είχε αναπτύξει σοβαρή αναπνευστική νόσο και άλλα κλινικά συμπτώματα που έμοιαζαν αρκετά με εκείνα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS το 2003 [83]. Αντίστοιχα, και η μετάδοση του SARS-CoV-2 εκκίνησε από συγκεκριμένο γεωγραφικό σημείο για να εξαπλωθεί στη συνέχεια ως πανδημία παντού. Η γεωγραφική θέση, επομένως, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, καθώς οι ζωικοί και ανθρώπινοι κορωνοϊοί συνδέονται στο επίπεδο επιμόλυνσης και διασποράς του ιού.

2.6 Πρόληψη – Θεραπεία

Η διάγνωση είναι σημαντική σε τοποθεσίες όπου εκδηλώνεται σοβαρή επιδημία κορωνοϊών με την ταυτοποίηση των κρουσμάτων που θα καθορίσουν και τον σχεδιασμό και εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας για τον έλεγχο των κρουσμάτων και περιστολής της διασποράς. Είναι επίσης σημαντικό να διαγνωστούν περιπτώσεις σοβαρών κτηνιατρικών ασθενειών που προκαλούνται από τον CoV, όπως ο PEDV και ο IBV, για τον έλεγχο αυτών των παθογόνων. Ο έλεγχος RT-PCR μπορεί επιβεβαιώσει την ύπαρξη ανθρώπινου CoV, καθώς έχουν αναπτυχθεί δοκιμασίες RT-PCR πολλαπλών στόχων, οι οποίες είναι σε θέση να ανιχνεύσουν και τους τέσσερις

αναπνευστικούς ΗCoV. Οι ιντερφερόνες (IFN) φαίνεται να είναι εν μέρει αποτελεσματικές κατά των κορωνοϊών οι οποίες, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να έχουν αυξημένη δραστηριότητα [69]. Σε ασθενείς με MERS, συνιστώνται ριμπαβιρίνη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ιντερφερόνη και πλάσμα αναρρωσάντων. Υψηλή δόση κορτικοστεροειδών έχει προταθεί μόνο για σοβαρές περιπτώσεις. Για την καταστολή της μετάδοσης των ιδιαίτερα παθογόνων ανθρώπινων κορωνοϊών SARS-CoV, SARS-CoV-2 και MERS-CoV, απαιτούνται αυστηρά μέτρα υγιεινής, όπως το τακτικό πλύσιμο των χεριών, η χρήση μάσκας και λοιπών ΜΑΦ, καθώς και η φυσική απομάκρυνση. Για να σπάσουν οι αλυσίδες μετάδοσης, οι πρωτογενείς επαφές των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων θα πρέπει να ταυτοποιούνται και να τίθενται σε καραντίνα, ενώ σε χώρους επώασης και φροντίδας, θα πρέπει να χρησιμοποιείται προστατευτικός εξοπλισμός (ρόμπα απομόνωσης, γάντια, μάσκα FFP2, ασπίδα προσώπου) κατά το χειρισμό επιβεβαιωμένων και πιθανών κρουσμάτων [84]. Η υποψία και η ανίχνευση ασθένειας, θανάτου και πιθανών τοπικών εστιών, όπως σε νοσοκομεία ή οίκους ευγηρίας, σχολεία ή χώρους συγχρωτισμού, που προκαλούνται από τους υψηλής παθογονικότητας κορωνοϊούς MERS και SARS-CoV-2 θα πρέπει να δηλώνονται προκειμένου να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα περιορισμού της διασποράς [82].

Η εμπειρία του SARS-CoV-2 απέδειξε ότι σε χρόνο ρεκόρ αναπτύχθηκαν εμβόλια κατά του συγκεκριμένου ιού με αποτελεσματικότητα έως και 95%. Από τον Φεβρουάριο του 2021, έχουν εγκριθεί διάφοροι τύποι εμβολίων με βάση το mRNA και εμβόλια με βάση τον αδενοϊό, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για το μαζικό εμβολιασμό σε πολλές χώρες. Όλα αυτά τα εμβόλια κατευθύνουν τη βιοσύνθεση της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 για να προκαλέσουν προστατευτικές ανοσολογικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων υψηλών επιπέδων αντισωμάτων εξουδετέρωσης του ιού και T κυττάρων ειδικών για την πρωτεΐνη ακίδα.

Κεφάλαιο 3^ο: Εισαγωγή στον SARS – CoV - 2

Η πνευμονία που προκλήθηκε από λοίμωξη του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου και εμφανίστηκε στην πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei της Κίνας περί του τέλους Δεκεμβρίου του 2019, έμελε να γίνει ο νέος υγειονομικός εφιάλτης παγκοσμίως. Ο Π.Ο.Υ αξιολογώντας τα ανησυχητικά επίπεδα εξάπλωσης και σοβαρότητας χαρακτήρισε επίσημα τη λοίμωξη COVID-19 ως πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020 [85].

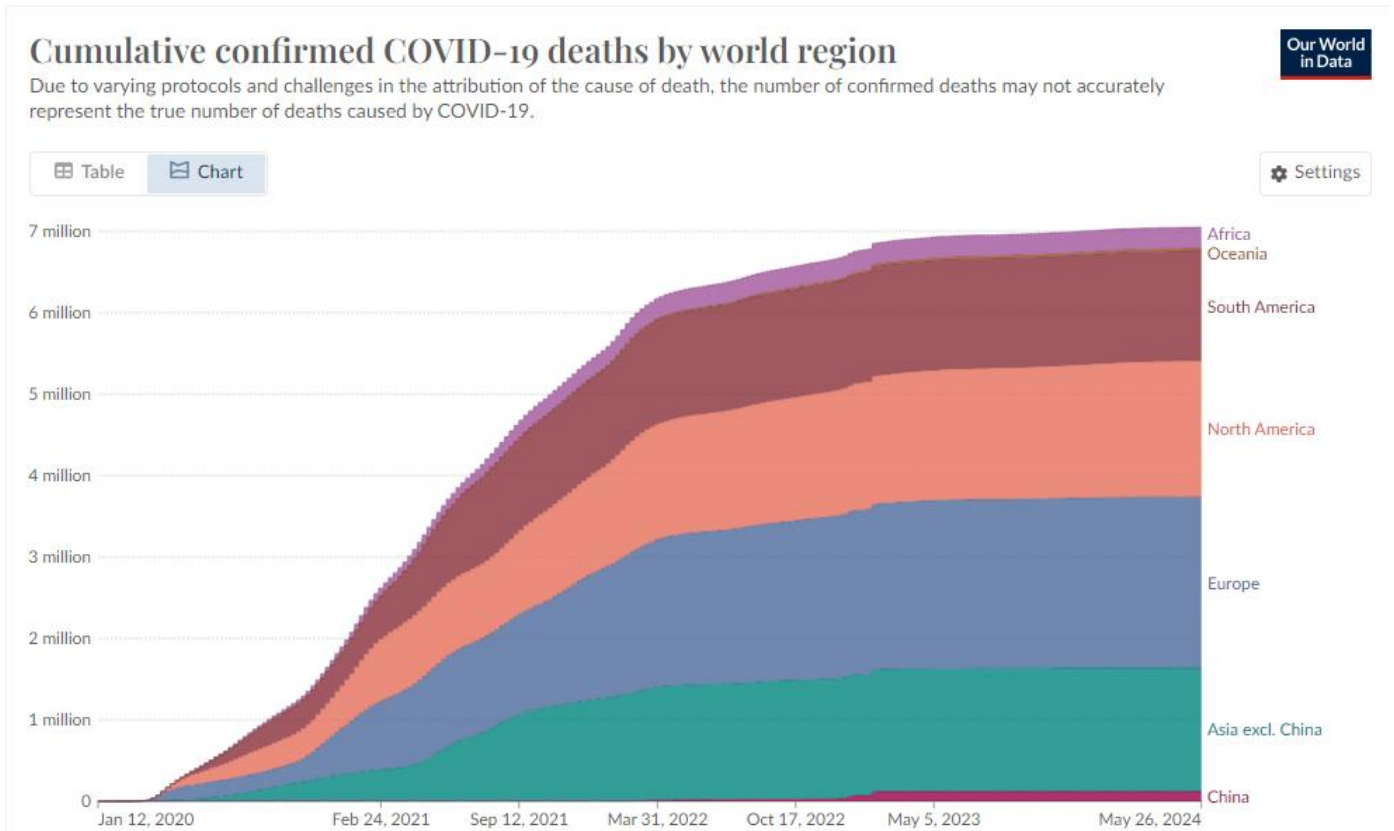
3.1 Ιστορικά

Το κρούσμα μυστηριώδους πνευμονίας που εμφανίστηκε στην αγορά Seafood Wholesale Market στο Wuhan είχε συμπτωματολογία πυρετού, ξηρού βήχα και κόπωσης, συνδυαστικά με περιστασιακά γαστρεντερικά συμπτώματα. Το εν λόγω κρούσμα αφορούσε στο 66% του προσωπικού της αγοράς, με αποτέλεσμα την πρώτη ημέρα του 2020 η αγορά να κλείνει μετά από τον επιδημιολογικό συναγερμό που σήμανε η τοπική υγειονομική αρχή. Η νέα χρονιά, ωστόσο, βρήκε χιλιάδες ανθρώπων στην Κίνα από περιοχές που εκτεινόταν πέραν της Hubei όπως η Zhejiang, Guangdong, Henan, Hunan, μεταξύ άλλων, αλλά και μεγάλων πόλεων, όπως το Πεκίνο και η Σαγκάη να νοσούν από μία ανεξέλεγκτη εξάπλωση της νόσου [86]. Η νόσος δεν είχε χαρακτήρα ενδημικό, αλλά μεταφέρθηκε σε γείτονες χώρες όπως η Ταϊλάνδη, η Ιαπωνία, η Δημοκρατία της Κορέας, το Βιετνάμ. Στην Ευρώπη, τα πρώτα κρούσματα που εντοπίστηκαν αναφέρθηκαν στη Γαλλία στις 24 Ιανουαρίου 2020 με τα συμπτώματα να έχουν ήδη εμφανιστεί από τις 17 Ιανουαρίου, ενώ ο πρώτος θάνατος αναφέρθηκε στη Γαλλία στις 15 Φεβρουαρίου [87]. Μέχρι τις 21 Φεβρουαρίου, εννέα χώρες είχαν αναφέρει κρούσματα: Βέλγιο (1), Φινλανδία (1), Γαλλία (12), Γερμανία (16), Ιταλία (3), Ρωσία (2), Ισπανία (2), Σουηδία (1) και Ηνωμένο Βασίλειο (9). Στις ΗΠΑ, στις 19 Ιανουαρίου 2020 εμφανίστηκε το πρώτο κρούσμα, ένας άνδρας 35 ετών με ιστορικό βήχα και υποκειμενικό πυρετό διάρκειας 4 ημερών, ο οποίος είχε επιστρέψει από ταξίδι στο Wuhan της Κίνας [88].

Οι πρώτοι έξι θάνατοι είχαν καταγραφεί στη Wuhan από την 21 Ιανουαρίου [89], ενώ μέχρι τις 6 Φεβρουαρίου 2020, συνολικά 28.276 επιβεβαιωμένα κρούσματα με 565 θανάτους παγκοσμίως είχαν καταγραφεί από τον Π.Ο.Υ, με συμμετοχή

τουλάχιστον 25 χωρών. Από τους 259 θανάτους που είχε καταγράψει σε παγκόσμιο επίπεδο ο Π.Ο.Υ την 1^η Φεβρουαρίου 2020 στην Κίνα [90] και μηδενικούς ακόμα εκτός χώρας, ο αριθμός αυξήθηκε στους 2.838 στη χώρα όπου ξέσπασε ο ιός και 86 εκτός αυτής μέχρι το τέλος του μήνα, με επιδημιολογικά στοιχεία από 53 χώρες [91]. Στις ΗΠΑ, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων και το Τμήμα Δημόσιας Υγείας της Ουάσινγκτον αναφέρουν τον πρώτο θάνατο ατόμου με εργαστηριακά επιβεβαιωμένο COVID-19 στις 29 Φεβρουαρίου του 2020. Ο ασθενής ήταν άνδρας ηλικίας 50 ετών, ο οποίος νοσηλεύτηκε με πνευμονία άγνωστης αιτίας και αργότερα κατέληξε [92].

Παρόμοια με τα ευρήματα που σχετίζονται με τον SARS-CoV, με την αλληλούχιση του γονιδιώματος να καταδεικνύει ότι η γονιδιωματική οργάνωση όλων των ιών νυχτερίδων με λοίμωξη παρόμοια με τον SARS είναι σχεδόν πανομοιότυπη με εκείνη του SARS-CoV που απομονώθηκαν σε ανθρώπους [93], αλλά και τον MERS που συνδέθηκε με την καμήλα-δρομάδα, ο SARS-CoV-2 πιστεύεται ότι διαπερνά τα είδη και καταλήγει σε πρωτογενείς λοιμώξεις στον άνθρωπο, οι οποίες πλέον μεταδίδονται οριζόντια. Παρόλο που το ποσοστό θνησιμότητας των κρουσμάτων της COVID-19, το οποίο εκτιμάται σε 2%-3% είναι χαμηλότερο από εκείνο του SARS (περίπου 10%) και του MERS (περίπου 40%), η πανδημία που σχετίζεται με την COVID-19 απεδείχθη πολύ πιο σοβαρή [94], με δεδομένο ότι από τα μέσα Μαρτίου 2020, ο SARS-CoV-2 εξαπλώθηκε ταχύτατα σε 34 επαρχίες και πόλεις της Κίνας για να επεκταθεί σε 144 χώρες και περιοχές και στις πέντε ηπείρους. Μέχρι και τις αρχές Μαρτίου 2024, σε παγκόσμιο επίπεδο έχουν σημειωθεί 7.006.066 θάνατοι σε 704.224.185 περιπτώσεις νόσησης από την COVID-19 [95]. Οι περιοχές διασποράς του φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Επιβεβαιωμένοι θάνατοι από COVID-19 παγκοσμίως (αθροιστικά)

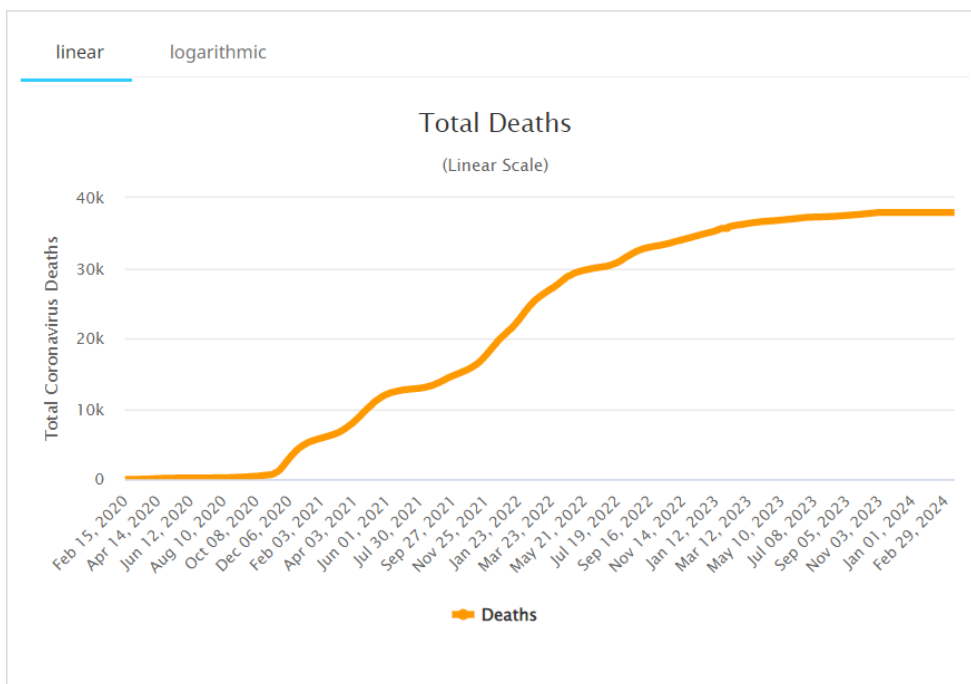
Καλύπτεται η περίοδος από την 12.01.2020 έως την 26.05.2024)

Εξ αιτίας εφαρμογής διαφορετικών πρωτοκόλλων και των προκλήσεων που επέφερε η πανδημία, ο αριθμός μπορεί να μην αντιπροσωπεύει με ακρίβεια τον πραγματικό αριθμό θανάτων από την COVID-19.

Αυτό που διαφαίνεται είναι μία δραστική μείωση του αριθμού θανάτων από covid-19 κατά τα τελευταία 2,5 χρόνια της πανδημίας COVID-19, παρά τις επιδημιολογικές και μεθοδολογικές ασυνέπειες ανά χώρα ή περιοχή μελέτης. Η μείωση αυτή της θνητότητας από την COVID-19 οφείλεται πιθανότατα σε πολλαπλούς παράγοντες, με τον εμβολιασμό και την ανοσία μετά τη μόλυνση να απομειώνουν τη βαρύτητα της νόσου, ενώ παράλληλα, η χρήση των αντιικών φαρμάκων έχει συνδράμει στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της. Πλέον, τα ποσοστά θνητότητας της COVID-19 είναι παρόμοια με εκείνη της εποχικής γρίπης, η οποία έχει εκτιμώμενο ποσοστό εύρους 0,05%-0,5% παρά τη σημαντική μεταβλητότητα ανάλογα με το παρατηρούμενο έτος και την ηλικία των ασθενών [96].

Στην Ελλάδα, το πρώτο επιβεβαιωμένο κρούσμα COVID-19 αναφέρθηκε στις 26 Φεβρουαρίου 2020, ενώ ο πρώτος θάνατος στις 12 Μαρτίου 2020. Μέχρι τις 30 Ιουνίου 2020, είχαν καταγραφεί 331 κρούσματα ανά εκατομμύριο κατοίκων και 18,5 θάνατοι ανά εκατομμύριο κατοίκων, γεγονός που χαρακτηρίστηκε και ως επιτυχία

της Ελλάδας στη διαχείριση της πανδημίας κατά τη διάρκεια του «πρώτου κύματος» [97], με τη χώρα να καταγράφει έναν από τους χαμηλότερους αριθμούς τόσο στην ΕΕ όσο και παγκοσμίως [98]. Πιο συγκεκριμένα, μέχρι τις 5 Ιουλίου 2020, η Ελλάδα κατέλαβε την 96η θέση μεταξύ των 218 χωρών με επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 και την 21η θέση μεταξύ των 27 χωρών της ΕΕ [99]. Η άρση των μέτρων περιορισμού τον Μάιο του ίδιου χρόνου οδήγησε σε μία ήπια αύξηση των κρουσμάτων ιδιαίτερα τους καλοκαιρινούς μήνες, μέχρι και τον Σεπτέμβριο του 2020. Καθώς, ωστόσο, προήλανε το δεύτερο κύμα COVID-19 με την έλευση του φθινοπώρου, ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων εκτινάχθηκε εκθετικά με 142.267 αναφερόμενα κρούσματα και αριθμό νεκρών που άγγιζε τους 5.779 στις 30 Ιανουαρίου του 2021 με σταθερά αυξητικές τάσεις έως και την άνοιξη του 2023, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 2. Μέχρι τα μέσα Μαρτίου 2024, έχουν αθροιστικά σημειωθεί 37.869 θάνατοι με COVID-19 σε 6.101.379 καταγεγραμμένες περιπτώσεις νόσησης στην Ελλάδα [100].



Διάγραμμα 2. Θάνατοι με COVID-19 στην Ελλάδα (αθροιστικά)

3.2 Δομή του ιού

Οι κορωνοϊοί, όπως είδαμε και παραπάνω, ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae και διαθέτουν ένα ασυνήθιστα μεγάλο γονιδίωμα RNA και μια

μοναδική στρατηγική αντιγραφής, προκαλώντας λοιμώξεις σε θηλαστικά και πτηνά που καταλήγουν συχνά σε δυνητικά θανατηφόρες αναπνευστικές λοιμώξεις για τον άνθρωπο [101]. Έχουν καταγραφεί τέσσερις κύριες υποομάδες κορονοϊών (α, β, γ και δ) και έξι μέλη της ομάδας των κορωνοϊών α, συμπεριλαμβανομένων των παθογόνων που προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο (Con-229E και CoV-HKU1). Η ομάδα των β κορωνοϊών περιλαμβάνει τα ανθρώπινα παθογόνα CoV-OC43, SARS-CoV και MERS-CoV. Ο SARS-CoV-2 είναι επίσης ένας β κορονοϊός και οι αλληλουχίες αμινοξέων εντός των επτά συντηρημένων περιοχών εντός του γονιδιωματικού ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης 1ab (ORF1ab) είναι κατά 94,6% ταυτόσημες με εκείνες του αρχικού SARS-CoV [102].

Το σωματίδιο του ιού του κορωνοϊού είναι συνήθως στρογγυλό ή πολλαπλού σχήματος. Έχει διάμετρο 120-160 nm και περιλαμβάνει μια προεξοχή σε σχήμα πετάλου που αποτελείται από μια πρωτεΐνη τριπλής ακίδας (S), η οποία είναι κοινό χαρακτηριστικό των κορονοϊών. Η πρωτεΐνη S μεσολαβεί για την προσκόλληση του ιού και τη μεμβρανική σύντηξη κατά τη διάρκεια της μόλυνσης (King, Adams, Carstens et al., 2012). Εκτός από τη χαρακτηριστική πρωτεΐνη S, τα γονιδιώματα των κορωνοϊών κωδικοποιούν γενικά τρεις πρόσθετες δομικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης Μεμβράνης (M), της πρωτεΐνης Φακέλου (E) και της πρωτεΐνης Νουκλεοκαψιδίου (N). Η πρωτεΐνη M του κορωνοϊού, με 218 έως 263 αμινοξέα (aa), έχει ένα αμινοτελικό άκρο τροποποιημένο από μια Ο- ή Ν-γλυκάνη και μια υδρόφιλη καρβοξυτελική ουρά. Η πρωτεΐνη E, 74-109 aa, μπορεί να εμπλέκεται στην προώθηση της μολυσματικότητας, καθώς υπάρχουν συνήθως περίπου 20 αντίγραφα αυτής της πρωτεΐνης ανά ιό. Η πρωτεΐνη N του κορωνοϊού στην περιοχή 349 έως 470 aa είναι μια φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη που συνδέεται με το RNA και διευκολύνει την κατάλληλη αναδίπλωση του γονιδιωματικού RNA στο νουκλεοκαψίδιο [103].

Ο ιός SARS-CoV-2 έχει διάμετρο 60-140 nm και είναι κορονοϊός με γονιδίωμα μονόκλωνου RNA θετικής πολικότητας 29.891 bp [102]. Η στοίχιση της αλληλουχίας του γονιδιώματος αποκάλυψε ταυτότητα 79,5% μεταξύ του SARS-CoV-2 και του SARS-CoV και αξιοσημείωτη γενετική ομοιότητα 93,1% με την αλληλουχία του ιού RaTG12 που απομονώθηκε από μια νυχτερίδα που κατοικεί στην επαρχία Yunna της Κίνας [104], υποδηλώνοντας ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να προέρχεται από έναν ιό που

ενδημεί σε αυτό το είδος νυχτερίδας [102, 104]. Η συγκριτική γονιδιωματική ανάλυση που βασίστηκε κυρίως σε ενθέσεις που εντοπίστηκαν στην πρωτεΐνη S ενός κορωνοϊού που απομονώθηκε από τους παγκολίνους δείχνει ότι τα εν λόγω θηλαστικά, που κατηγορήθηκαν σφόδρα για τη διάδοση του ιού, ήταν πιθανότατα οι ενδιάμεσοι ξενιστές για τη μετάδοση μεταξύ των ειδών [105].

3.3 Παραλλαγές του ιού

Οι συνεχείς μεταλλάξεις, οι οποίες προκύπτουν κατά τη διάρκεια του γονιδιωματικού πολλαπλασιασμού, οδηγούν σε πολλές παραλλαγές του ίδιου ιού με την πάροδο του χρόνου. Τον Νοέμβριο του 2021 η παραλλαγή Omicron αναγνωρίστηκε ως μία ανησυχητική παραλλαγή του ιού. Δεν ήταν, ωστόσο, η πρώτη, καθώς έχουν παρατηρηθεί και άλλοι τύποι παραλλαγών του SARS-CoV-2, όπως Alpha, Beta, Gamma, Delta, Epsilon, Eta, Iota, Kappa, Mu και Zeta [106]. Η παραλλαγή Delta φαίνεται ότι συνιστά μία πιο ευαίσθητη και μεταδοτική παραλλαγή συγκριτικά με άλλες με αποτέλεσμα την αύξηση της θνητότητας καθώς και της νοσηρότητας, όπως η νοσηλεία ηλικιωμένων ατόμων. Παρά το γεγονός ότι έχουν παρέλθει 4 χρόνια από το ξέσπασμα της πανδημίας, η παραλλαγή Omicron εξελίσσεται συνεχώς και έχει τη δυνατότητα εξάπλωσης ταχύτερα από άλλες παραλλαγές, ωστόσο, με χαμηλότερη θνητότητα συγκριτικά με την Delta. Επομένως, δημιουργεί αρκετές νέες υποπαραλλαγές, που ενεργοποίησαν τη λήψη υγειονομικών μέτρων για μία ακόμα φορά στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Κίνα αλλά και χώρες της Ευρώπης [107].

3.4 Μολυσματικότητα

Παρόμοια με τον SARS-CoV, η πρόσδεση της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 στον υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειάς του, τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2), ξεκινά την είσοδο του ιού στα πνευμονοκύτταρα τύπου II του ανθρώπινου πνεύμονα [108]. Ως εκ τούτου, η πρωτεΐνη S διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην αρχική μετάδοση και τη συνεχιζόμενη μόλυνση του SARS-CoV-2. Η πρωτεΐνη S του κορωνοϊού περιλαμβάνει δύο κύριες περιοχές: η περιοχή S1 στο αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης η οποία μεσολαβεί για τη σύνδεση με την ACE2 και η καρβοξυτελική περιοχή S2 η οποία προωθεί τη σύντηξη της μεμβράνης του ιού με την κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή. Η περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα

(RBD) είναι μια υποπεριοχή της S1 που περιλαμβάνει αμινοξέα 424-494 aa. Αυτό έρχεται σε άμεση επαφή με την εξωκυτταρική περιοχή πρόσδεσης στον ACE2, γνωστή ως περιοχή πεπτιδάσης (PD) [109]. Υπάρχουν δύο θέσεις διάσπασης στην πρωτεΐνη S, οι αργινίνες R667 και R797. Η θέση R667 βρίσκεται στη διαίρεση μεταξύ S1 και S2 και η διάσπαση στη θέση R797 οδηγεί στο τελικό πολυπεπτίδιο S2. Πολυάριθμες κυτταρικές πρωτεάσες είναι ικανές να διασπάσουν την αλληλουχία S σε αυτές τις δύο θέσεις, μεταξύ άλλων η καθεψίνη L, η θρυψίνη, η ελαστάση, οι σερινικές διαμεμβρανικές πρωτεάσες (TMPRSSs) καθώς και ο παράγοντας Χα. Η διάσπαση και στις δύο θέσεις της πρωτεΐνης S είναι απαραίτητη για την προώθηση της εισόδου του SARS-CoV και του SARS-CoV-2 στο κύτταρο-ξενιστή, η πρώτη είναι κρίσιμη για τη σύνδεση της S1 με την ACE2 και η δεύτερη είναι απαραίτητη για τη μεμβρανική σύντηξη [110].

Η αλληλουχία αμινοξέων της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 έχει περιορισμένη σχέση με εκείνη του SARS-CoV, καθώς ο βαθμός ομοιότητας είναι αρκετά χαμηλός στην περιοχή S1 (64%) και συγκριτικά υψηλός στην περιοχή S2 (έως 90%). Εντός του τομέα S1, η αμινοτελική περιοχή είναι συνολικά λιγότερο συντηρημένη (51%), ενώ η καρβοξυτελική υποπεριοχή RBD έχει σχετικά υψηλή διατήρηση (74%), επιτρέποντας έτσι αλληλεπιδράσεις με τον ίδιο υποδοχέα κυτταρικής επιφάνειας ACE2. Υπάρχουν τέσσερις έως πέντε διακριτές αλλαγές στην αλληλουχία αμινοξέων εντός της S1 RBD υποπεριοχής του SARS-CoV-2 σε σύγκριση με τον SARS-CoV. Αυτά τα αμινοξέα περιλαμβάνουν τα X442, F472, C479 και N487 που συμπεριλαμβάνονται στην αλληλουχία της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 [110]. Αυτές οι αλλαγές εντός της περιοχής S1 RBD μπορεί να χρησιμεύσουν για να επηρεάσουν τη διαμεσολαβούμενη από τον υποδοχέα πρόσδεση και τελικά τη μεταδοτικότητα του νέου κορονοϊού.

Παρά τα υψηλά ποσοστά θνητότητας που είδαμε νωρίτερα και αφορούν στον SARS-CoV και MERS-CoV, ο SARS-CoV-2 αποδείχθηκε ένας ιδιαίτερα μεταδοτικός κορονοϊός, με ποσοστά μετάδοσης 3 έως και 10 φορές υψηλότερα από εκείνα των δύο προαναφερθέντων αντίστοιχα [111]. Το γεγονός της υψηλής μεταδοτικότητάς του συνδέεται άμεσα με την αλληλουχία της πρωτεΐνης S. Επίσης, οι TMPRSSs έχουν αναγνωριστεί ότι συμβάλλουν στις λοιμώξεις τόσο του SARS-CoV όσο και του MERS-CoV. Συνδυαστικά με R685, τα τέσσερα αμινοξέα στην ένθεση, P681, R682, R683 και A684, μπορούν να σχηματίσουν έναν εκτεθειμένο βρόχο, με αυξημένη ευαισθησία

στις πρωτεάσες ο οποίος αυξάνει την ευαισθησία της πρωτεΐνης S στη διάσπαση με τη μεσολάβηση πρωτεάσης, γεγονός που διευκολύνει τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2. Η αλληλουχία ένθεσης είναι μοναδική και δεν έχει βρεθεί σε κανέναν άλλο γνωστό κορονοϊό, ούτε καν στον κορονοϊό RaTG12 από τη νυχτερίδα [110].

Πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης SARS-CoV-2 σχετίζονται με τις διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος που προκαλούνται από τον ιό και τον επακόλουθο τραυματισμό των ιστών. Οι συνδυασμοί αυτών των αλλαγών μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις διακριτές ομάδες με βάση τις παρεκκλίνουσες αποκρίσεις που σχετίζονται με τις ιντερφερόνες, τις μεταβολές των κυτταροκινών, τη στρατολόγηση λειτουργικά τροποποιημένων ανοσοκυττάρων και την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος με τις συναφείς εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων (NETS), και τη συστηματική θρόμβωση. Αυτές οι ομάδες περιλαμβάνουν τόσο χυμική ανοσοανεπάρκεια με βλάβες στα Β-κύτταρα, όσο και μία υπερφλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από απώλεια υποομάδων T-κυττάρων και υψηλά επίπεδα κυτταροκινών που καθοδηγούνται από IL-6, IL-1β, TNF-α, καθώς και τραυματισμούς από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος (complement-driven injuries) [112].

3.5 Παθολογία

Η πιο κοινή παθολογία της COVID-19 είναι η πνευμονία. Η σοβαρή πνευμονία μπορεί να συνοδεύεται από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), το οποίο μπορεί να αποβεί μοιραίο σε ορισμένες περιπτώσεις. Ο κύριος υποδοχέας του ξενιστή για τον SARS-CoV-2 είναι το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2). Το ACE2 εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένου του κυψελιδικού επιθηλίου τύπου II. Είδαμε παραπάνω ότι ο SARS-CoV-2 προσδένεται στον ACE2 μέσω της περιοχής πρόσδεσης υποδοχέα (RBD) στην περιοχή S1 της πρωτεΐνης αιχμής για να μολύνει τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών [113]. Η πνευμονία COVID-19 χαρακτηρίζεται από την ανεύρεση διάχυτης κυψελιδικής βλάβης (DAD), ακριβώς το ιστοπαθολογικό πρότυπο που αντιπροσωπεύει το ARDS. Σε γενικές γραμμές, το ιστοπαθολογικό πρότυπο της DAD αλλάζει με την πάροδο του χρόνου από εξιδρωματικό σε οργανωτικό και ινωτικό στάδιο, κάτι που ισχύει και στην περίπτωση της COVID-19. Το ιστοπαθολογικό

πρότυπο στο πρώιμο στάδιο εμφάνισης της πνευμονίας COVID-19 είναι το εξιδρωματικό πρότυπο, ενώ στη συνέχεια, το οργανωτικό και το ινωτικό πρότυπο τείνουν να αναπτύσσονται συν τω χρόνω. Τα κύρια χαρακτηριστικά της πνευμονίας COVID-19 είναι ότι οι βλάβες στις διάφορες χρονικές φάσεις εντοπίζονται ταυτόχρονα σε στενή εγγύτητα μεταξύ τους εντός του πνευμονικού λοβού και η αυτοψία στον πνευμονικό ιστό συχνά παρουσιάζει διάφορες βλάβες DAD στα διάφορα στάδια, από το εξιδρωματικό έως το ινωτικό στάδιο, σε έναν πνευμονικό λοβό. Κατόπιν τούτων, φαίνεται ότι ο SARS-CoV-2 δεν μολύνει όλες τις κυψελίδες του πνεύμονα ταυτόχρονα, αλλά ότι η λοίμωξη από τον ιό εξαπλώνεται σταδιακά σε όλους τους ιστούς του πνεύμονα και σχηματίζει εκτεταμένη πνευμονική παθολογία, η οποία τελικά οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Συμφωνα με τους Iida, Arashiro & Suzuki [114], τα παθολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν:

(1) Εξιδρωματικό στάδιο: Χαρακτηριστικός σχηματισμός υαλώδους μεμβράνης κατά μήκος του κυψελιδικού τοιχώματος, με φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση του κυψελιδικού τοιχώματος. Στο στάδιο αυτό δεν παρατηρείται απόφραξη του κυψελιδικού χώρου λόγω οργανωτικού εξιδρώματος ή ίνωση του διάμεσου ιστού.

(2) Στάδιο οργάνωσης: Καθώς η βλάβη εξελίσσεται είναι πιθανή η εμφάνιση οργανωμένης υαλώδους μεμβράνης. Ο κυψελιδικός χώρος γεμίζει με εξίδρωμα και παρατηρείται διήθηση από μακροφάγα. Παρατηρείται, επίσης, αποκόλληση κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων, μεταπλασία πλακώδους κυττάρου και υπερπλασία κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων τύπου II, ενώ τα κυψελιδικά τοιχώματα παρουσιάζουν πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως πλασματοκυττάρων. Μπορεί επίσης να υπάρχουν ευρήματα όπως συμφόρηση και αιμορραγία στον κυψελιδικό χώρο.

(3) Ινωτικό στάδιο: Εάν η βλάβη επιδεινωθεί περαιτέρω, ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών στο διάμεσο και οι εναποθέσεις ινών κολλαγόνου οδηγούν σε απόφραξη του κυψελιδικού χώρου και τροποποίηση της κυψελιδικής δομής.

Εκτός της πνευμονίας, η οποία συνιστά την κύρια μορφή έκφρασης του SARS-CoV-2, διαπιστώθηκε ότι ο ιός ευθύνεται για βλάβες στο καρδιαγγειακό σύστημα, τους νεφρούς, το γαστρεντερικό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) μεταξύ άλλων [115]. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή προκαλεί βλάβες σε διάφορα όργανα, μη αναπνευστικά.

Καθώς η νόσος εξαπλωνόταν, διάχυτος ήταν και ο φόβος για την κάθετη μετάδοση του ιού στις εγκύους που νοσούσαν, είτε ενδομήτρια ως διαπλακουντιακή μετάδοση, είτε ως περιγεννητική, διακολπικά είτε μέσω του θηλασμού, μεταγεννητικά. Οι μελέτες έδειξαν ότι η κάθετη μετάδοση από έγκυες γυναίκες με λοίμωξη SARS-CoV-2 ήταν ένα ισχυρό ενδεχόμενο, το οποίο μάλλον αποδείχτηκε σπάνιο, σε ποσοστό της τάξεως του 2-3%, ανάλογα με τις αναφορές. Συγκεκριμένα, όσον αφορά τη διαπλακουντιακή μετάδοση, το αντιγόνο του SARS-CoV-2 στον ιστό του πλακούντα φάνηκε πως ήταν περιορισμένο με λίγες μόνο αναφορές για ύποπτη διαπλακουντιακή μετάδοση [116]. Επίσης, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί κατά πόσον οι παθολογικές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν οφείλονται όντως στον SARS-CoV-2. Έχει σημειωθεί ότι οι πιθανότητες εμφάνισης βλαβών μητρικής αγγειακής δυσλειτουργίας αυξήθηκαν σημαντικά με τη σοβαρότητα της νόσου, λόγω της σπανιότητας της ιαιμίας, καθώς πρόκειται για την παρουσία μολυσματικού ιού στο αίμα και όχι ιικού RNA [114]. Συνολικά, φαίνεται ότι υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος εμβρυϊκής λοίμωξης μέσω των γνωστών οδών κάθετης μετάδοσης [110].

3.6 Μεταδοτικότητα – Μολυσματικότητα Οργάνων

Η μετάδοση μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και η μετάδοση μέσω επαφής είναι οι κύριες οδοί μετάδοσης για την εξάπλωση του SARS-CoV-2 από άτομο σε άτομο. Μελέτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν σοβαρή συσχέτιση κοπρανοστοματικής μετάδοσης του SARS-CoV-2, παρά το γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί μόλυνση κυττάρων, οργανοειδών και ζώων από τον SARS-CoV-2 μέσω κοπράνων [117].

Τα αναπνευστικά σταγονίδια αποτελούν την κυρίαρχη οδό μετάδοσης, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε άλλες λοιμώξεις από ιούς του αναπνευστικού συστήματος. Ταυτόχρονα, η παρουσία του RNA του SARS-CoV-2 στα χέρια των πρωτοπαθών κρουσμάτων και των επαφών και στις επιφάνειες που αγγίζονται συχνά στο νοικοκυριό ή τους χώρους εργασίας σχετίζεται με τη μετάδοση, αναγνωρίζοντας τις καθημερινές αυτές δράσεις ως πιθανές οδούς εξάπλωσης [118]. Έτερος τρόπος μετάδοσης περιλαμβάνει το βιολογικό αερόλυμα που αφορά σε σταγονίδια που περιέχουν παθογόνους μικροοργανισμούς, ιούς ή βακτήρια, τα οποία αιωρούνται στον αέρα για κάποιο χρονικό διάστημα και χάνουν υγρασία. Ωστόσο, οι

εναπομείνασες πρωτεΐνες και παθογόνοι μικροοργανισμοί σχηματίζουν πυρήνες σταγονιδίων και είναι σε θέση να μεταφερθούν σε κάποια απόσταση κατά μήκος των ρευμάτων του αέρα, με αποτέλεσμα τη δυνητική μετάδοση της νόσου σε μεγάλες αποστάσεις. Οι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη SARS-CoV-2 μπορεί να αποβάλλουν τον ιό σε μεγαλύτερο βαθμό κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων ιατρικών παρεμβάσεων, όπως μη επεμβατικός αερισμός και διασωλήνωση της τραχείας, τα οποία μπορούν να δημιουργήσουν τοπικά αερολύματα, τα οποία θέτουν τους άλλους στο περιβάλλον σε μεγαλύτερο κίνδυνο [110].

Το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζεται από τη λοίμωξη στο έμφυτο (μη-ειδικό) και στο προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα. Το έμφυτο σύστημα περιλαμβάνει κυτταρικούς πληθυσμούς όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα που ανταποκρίνονται σε τραυματισμούς, ενώ το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνει ειδική απόκριση στη μόλυνση από παθογόνο και περιλαμβάνει κυτταρικούς πληθυσμούς όπως τα T και τα B κύτταρα. Οι δύο βραχίονες του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν, αλληλεπιδρούν και αλληλοϋποστηρίζονται στην αντίδραση σε τραυματισμό, υποβοηθούμενοι από χημικούς, κυκλοφορούντες παράγοντες, όπως οι κυτταροκίνες και οι χημειοκίνες, που παρέχουν πληροφορίες και πλαίσιο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για τον τρόπο αντιμετώπισης της οιασδήποτε αλλοίωσης. Με τη σειρά τους, υπάρχουν διάφοροι βρόγχοι ανατροφοδότησης που παρέχουν καθοδήγηση και κατεύθυνση στο ανοσοποιητικό σύστημα, τόσο το έμφυτο όσο και το προσαρμοστικό, με τον SARS-CoV-2 να ενεργοποιεί αμφότερα τα συστήματα αυτά [119].

Για το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, η ενεργοποίηση φαίνεται να καθοδηγείται από τα ουδετερόφιλα, τα οποία εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ROS και ενεργοποιημένη NETosis. Έχει επίσης σημειωθεί ότι ο SARS-CoV-2 διαταράσσει τη σηματοδότηση της ιντερφερόνης τύπου 1, η οποία συμβάλλει στην ανοσολογική αποφυγή νωρίς στη λοίμωξη. Σύμφωνα με αυτό, η ρύθμιση της ιντερφερόνης άλφα είναι ο πρωταρχικός παράγοντας που συμβάλλει στη σοβαρή COVID-19. Στην ίδια μελέτη των Narayanan, Jamison, Guarnieri et al. αναφέρεται ότι τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα μεταναστεύουν στους πνεύμονες (χημειοταξία), επιδεινώνοντας περαιτέρω τη φλεγμονή των πνευμόνων και την πνευμονική ίνωση,

ενώ παράλληλα γίνεται λόγος για πιθανή διαταραγμένη δομή του μολυσμένου πνεύμονα, μαζί με εκτεταμένη ανοσολογική διήθηση [119]. Για παράδειγμα, οι πνευμονικές κυψελίδες σε ασθενείς με COVID-19 αναπτύσσουν πρόσθετη υαλουρονάνη, σχηματίζοντας μια επίστρωση που μπορεί να μειώσει την ανταλλαγή οξυγόνου, καθώς και να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Μια άλλη μελέτη σε ασθενείς με COVID-19 έδειξε χρόνια πνευμονική βλάβη που συνοδεύεται από επίμονες μεταβολές του αναπνευστικού ανοσοποιητικού συστήματος, παρουσιάζοντας ειδικά κύτταρα μνήμης T και B εμπλουτισμένα στο σημείο της λοίμωξης [120]. Μελέτη σχετικά με την αξιολόγηση της πνευμονικής λειτουργίας ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση με COVID-19 έδειξε ότι το 55% από αυτούς παρουσίασε επίμονη έκπτωση τρεις μήνες μετά την έξοδο από τη ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας των ασθενών, της ικανότητας άσκησης και της ποιότητας ζωής [121]. Επομένως, η αναπνευστική ανεπάρκεια συνιστά έτερο παράγοντα μείζονος σημασίας για την θνησιμότητα των ασθενών με σοβαρή λοίμωξη SARS-CoV-2.

Όσον αφορά τις αποκρίσεις των προσαρμοστικών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στον SARS-CoV-2, αυτές περιλαμβάνουν λεμφοπενία, με μειωμένο αριθμό CD4 και CD8 T-κυττάρων. Στο πλαίσιο αυτό, ενεργοποιούνται τα μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα και μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με βλάβες (PAMPs και DAMPs) του COVID-19, καθώς και κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από κυψελιδικά μακροφάγα, προκαλώντας επακόλουθη δυσλειτουργία των T κυττάρων. Αλλαγές συμβαίνουν επίσης εντός της καρδιάς και αφορούν στον TNF-α, την ιντερφερόνη-γ, τον χημειοκινητικό συνδέτη 5, την ιντερλευκίνη-6, την ιντερλευκίνη-8 (CXCL8) και την ιντερλευκίνη-18. Μία σοβαρή λοίμωξη COVID-19 σχετίζεται επίσης με αυξημένη ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, υπερπηκτικότητα και παρουσία του παράγοντα von Willebrand (vWF), καθώς επάγει ένα σύνθετο πρότυπο απελευθέρωσης κυτταροκινών ως μέρος μιας συνολικής απορρυθμισμένης ανοσολογικής απόκρισης που, σε σοβαρές περιπτώσεις, τραυματίζει το παρέγχυμα ζωτικών οργάνων και οδηγεί σελώσεις και σήψη [119].

Ο SARS-CoV-2 μολύνει και επιδρά σε πολλά συστήματα οργάνων όπως είδαμε νωρίτερα, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού ανοσοποιητικού και ενδοκρινικού συστήματος των πνευμόνων, των λεμφαδένων, του εγκεφάλου, του

ήπατος, των νεφρών, του γαστρεντερικού σωλήνα, των όρχεων, προκαλώντας δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Σε μεταθανάτια έρευνα των Stein, Ramelli, Grazioli et al. διαπιστώθηκε ότι η λοίμωξη του σώματος από τον SARS-CoV-2 ήταν ευρέως διαδεδομένη σε αναπνευστικούς και μη αναπνευστικούς ιστούς όπως επί παραδείγματι στον εγκέφαλο, γεγονός που προσφέρει ένα ενδιαφέρον πεδίο για την κατανόηση της ποικιλομορφίας της συμπτωματολογίας για τους ασθενείς [122].

Νευρολογικά και ψυχιατρικά συμπτώματα έχουν αναφερθεί για οξεία, μετα-οξεία και μακροχρόνια λοίμωξη SARS-CoV-2 σε ασθενείς. Νευρολογικές εκδηλώσεις όπως πονοκέφαλος, ζάλη, μυαλγία, κόπωση, υπνηλία, αϋπνία, αλλά και εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικό επεισόδιο, αταξία, ανοσμία, γεροντική αναισθησία, απομυελινωτικά σύνδρομα, συντείνουν στη θεώρηση των ελλειμμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος, του περιφερικού νευρικού συστήματος ή και των δύο, με νεοεμφανιζόμενες ή υποτροπιάζουσες συνοδές προδρομικές, ψυχιατρικές καταστάσεις. Ολοένα και περισσότερα στοιχεία επιβεβαιώνουν νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις συσχετιζόμενες με λοίμωξη από COVID-19, καθώς και μακροχρόνια νευροψυχιατρική δυσλειτουργία, η οποία χαρακτηρίστηκε ως μέρος του συνδρόμου «μακράς διάρκειας» COVID-19 (longCOVID) συχνά μετά από ήπια λοίμωξη. Το φάσμα των εγκεφαλικών επιπτώσεων κατόπιν νόσησης μπορεί να περιλαμβάνει από μακροχρόνιες αλλοιώσεις σε ήπια μολυσμένα άτομα (ατροφία του φλοιού του τροχιακού μετώπου, νευρογνωσιακές διαταραχές, υπερβολική κόπωση και συμπτώματα άγχους) έως σοβαρές οξείες βλάβες που επιβεβαιώθηκαν σε δείγματα εγκεφαλικού ιστού που εξήχθησαν από την περιοχή του τροχιακού μετώπου από άτομα που πέθαναν μετά τη νόσηση [123].

Όσον αφορά τις γαστρεντερικές (GI) επιπτώσεις του SARS-CoV-2, φαίνεται ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι ένα από τα πρωτογενή όργανα που μολύνονται από τον ιό, καθώς τα συμπτώματα που συνδέονται με διάρροια, ανορεξία, ναυτία/έμετο, κοιλιακό άλγος, μεταξύ άλλων, συνδέονται στενά με τη σοβαρότητα της νόσου [119].

Εκτός από την COVID-19, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν μακροχρόνια συμπτώματα ως αποτέλεσμα βλάβης οργάνων ή ιστών λόγω του SARS-CoV-2, τα οποία ανήκουν στο long COVID. Οι επιβαρυνμένοι με πολλαπλά συμπτώματα ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν ινωτικές ανωμαλίες στους πνεύμονες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, με πολλούς από αυτούς να διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης

μικροεμβολών λόγω δυσπροσαρμογών στη φυσιολογία της πήξης. Η κατάσταση long COVID περιλαμβάνει επίσης χρόνια κόπωση, η οποία εξάλλου έχει πολλές υποκείμενες αιτίες, όπως και σε άλλες μορφές λοιμώξεων μετά από γρίπη. Τα συμπτώματα συνάδουν με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως ο εγκεφαλικός υπομεταβολισμός. Είναι πιθανό να εμπλέκονται επίσης ψυχοπιεστικοί αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπου οι μακροχρόνιες βιοχημικές προσαρμογές, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου οξειδωτικού στρες και της μυϊκής μιτοχονδριακής ανεπάρκειας, είναι συχνό να συμβάλλουν στο σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [124]. Πράγματι, ενώ πολλά άτομα αναρρώνουν από τον SARS-CoV-2, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών συνεχίζει να υποφέρει από μακροχρόνια συμπτώματα της νόσου μετά την ανάρρωση από την πρωτογενή λοίμωξη. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η σοβαρότητα της πρωτογενούς λοίμωξης φαίνεται να μην έχει απόλυτη σχέση με την πιθανότητα και τη σοβαρότητα των μακροχρόνιων συμπτωμάτων.

3.7 Συμπτωματολογία

Η περίοδος επώασης της COVID-19, δηλαδή το χρονικό διάστημα από την έκθεση στον ιό έως την έναρξη των συμπτωμάτων, είναι 5-6 ημέρες, αλλά μπορεί να φθάσει και τις 14 ημέρες. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, γνωστής και ως «προσυμπτωματικής» περιόδου, τα μολυσμένα άτομα μπορούν να είναι μεταδοτικά και να μεταδώσουν τον ιό σε υγιή άτομα του πληθυσμού. Οι ασθενείς με COVID-19 ανήκουν κυρίως στην ηλικιακή ομάδα 40-70 ετών και συνήθως παρουσιάζουν πυρετό, πόνους στο σώμα, δύσπνοια, κακουχία και ξηρό βήχα, αν και οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ασυμπτωματική, ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο, όπως φαίνονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1) [125]. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, εμετό και διάρροια.

Πίνακας 1. Φάσμα κλινικών εκδηλώσεων της COVID-19

Βαρύτητα περιστατικού	Συμπτωματολογία
Ασυμπτωματικός ασθενής	Απουσία κλινικών συμπτωμάτων Θετικό ρινικό επίχρισμα Ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα
Ελαφριά μορφή ασθενούς	Πυρετός, πονόλαιμος, ξερόβηχας, κόπωση, αίσθημα κακουχίας και σωματικοί πόνοι ή ναυτία και έμετος, κοιλιακό άλγος, χαλαρές κενώσεις
Μέτρια μορφή ασθενούς	Συμπτωματολογία πνευμονίας (έντονος πυρετός και εμμένων βήχας) χωρίς συμπτώματα υποξαιμίας Σημαντικές αλλοιώσεις στην αξονική τομογραφία θώρακα υψηλής ανάλυσης
Σοβαρή μορφή ασθενούς	Πνευμονία με υποξαιμία ($SpO_2 < 92\%$)
Κρίσιμη κατάσταση ασθενούς	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, μαζί με σοκ, διαταραχές πήξης, εγκεφαλοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια και οξεία νεφρική βλάβη.

Όπως φαίνεται, τα συμπτώματα ξεκινούν συνήθως με μη ειδικά σύνδρομα, όπως πυρετός, ξηρός βήχας και κόπωση. Συχνά εμπλέκονται πολλαπλά συστήματα, όπως το αναπνευστικό με συμπτώματα βήχα, δύσπνοιας, πονόλαιμου, ρινόρροιας, και πόνου στο στήθος, το γαστρεντερικό με συμπτώματα διάρροιας, ναυτίας και έμετο, το μυοσκελετικό με επίμονους μυϊκούς πόνους και το νευρολογικό όπως με πονοκέφαλο ή σύγχυση. Αποδεικνύεται ότι τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα είναι ο πυρετός (83%-98%), ο βήχας (76%-82%) και η δύσπνοια (31%-55%). Μετά την έναρξη της νόσου, τα συμπτώματα είναι κατά κάποιο τρόπο ήπια και ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι 7 ημέρες (4-8). Όμως η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε δύσπνοια (~8 ημέρες), σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (~9 ημέρες) και σε μηχανικό αερισμό (~10,5 ημέρες). Οι ασθενείς με θανατηφόρο νόσημα αναπτύσσουν ARDS το οποίο επιδεινώνεται σε σύντομο χρονικό διάστημα και καταλήγουν από πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια [70]. Η

νόσηση από τον SARS-CoV-2 συνδέεται συχνά και με επιπλοκές, οι οποίες παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2 [125].

Πίνακας 2. Επιπλοκές σε ασθενείς με COVID-19

Συχνότητα	Είδος επιπλοκής
Συχνά	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια Σήψη Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη Οξεία ηπατική και νεφρική βλάβη Πνευμονική εμβολή
Σπάνια	Ραβδομύλυση Πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο Ασπεργίλλωση Παγκρεατίτιδα Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία Νευρολογικές επιπλοκές

Μία παράμετρος που δεν εξετάζεται συχνά είναι και οι δερματικές εκδηλώσεις της COVID-19, οι οποίες απαντώνται σε έξι μορφές: (α) συρρέον ερυθματώδες εξάνθημα, (β) κνιδωτικό εξάνθημα, (γ) θηλώδες εξάνθημα, (δ) ακρορριζικό μοτίβο τύπου Chilblain, (ε) μοτίβο livedo reticularis/μοτίβο σε σχήμα «ρακέτας» και (στ) πορφυρό μοτίβο. Τα διαφορετικά μοτίβα βλάβης πιθανώς αντανακλούν δερματικές αντιδράσεις σε κυκλοφορούντα ιικά αντιγόνα και, συνεπώς, τυπικά χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή βλάβη και περιαγγειακή φλεγμονή των δερματικών αγγείων. Σχεδόν το 50% των ασθενών με εξανθήματα που σχετίζονται με τον SARS-CoV-2 έχουν ερυθματώδη ή ωχρά κηλιδώδη εξανθήματα που αναπτύσσονται μετά την έναρξη των συστηματικών συμπτωμάτων. Αυτές οι βλάβες τείνουν να είναι κνησμώνειες και παρουσιάζουν συμμετρική κατανομή στον κορμό με εξέλιξη με φυγόκεντρο τρόπο. Τα κνιδωτικά εξανθήματα είναι πιο έντονα στον κορμό και τα άκρα και μπορεί να συνοδεύονται από αγγειοοίδημα ή κνιδωτική αγγειίτιδα και συνήθως παρουσιάζονται ταυτόχρονα με άλλα συστηματικά συμπτώματα, αν και μπορεί να

προηγούνται των εκδηλώσεων της πνευμονικής νόσου σε περιστασιακούς ασθενείς [113].

Σοβαρότερα ήταν τα συμπτώματα που εμφανίστηκαν σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με άλλες παθήσεις, όπως χρόνιες ηπατικές παθήσεις στις οποίες περιλαμβάνονται η κίρρωση, η αυτοάνοση ηπατίτιδα και μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος, σε ασθενείς με χρόνιες πνευμονικές παθήσεις, όπως ΧΑΠ, βρογχεκτασίες, πνευμονική εμβολή και διάμεση πνευμονοπάθεια, ή σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, μυοκαρδιοπάθειες. Αντίστοιχα, ανησυχία προκαλούσε η νόσηση σε άτομα τα οποία είχαν υποβληθεί σε μεταμοσχεύσεις, ή σε ασθενείς με πρωτοπαθή νοσήματα ανοσοανεπάρκειας και σε εκείνους που υπόκεινταν σε αγωγή με λήψη κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών. Σοβαρή συμπτωματολογία παρουσίαζαν επίσης άτομα με ΔΕΠΥ, σύνδρομο Down, κακώσεις νωτιαίου μυελού, εγκεφαλική παράλυση και συγγενείς αναπηρίες, όπως και ασθενείς με κυστική ίνωση, με διαταραχές ψυχικής υγείας, στις οποίες περιλαμβάνονται οι διαταραχές διάθεσης, οι διαταραχές σχιζοφρενικού φάσματος και η κατάθλιψη, καθώς και ασθενείς με φυματίωση, εγκυμονούσες και καπνιστές [126].

3.8 Κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι και τεχνικές ανίχνευσης

Η έγκαιρη διάγνωση της COVID-19 διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο για την αντιμετώπιση του ασθενούς και τον περιορισμό της διασποράς του ιού στην κοινότητα. Οι ποικίλες τεχνικές ανίχνευσης που αναπτύχθηκαν και υιοθετήθηκαν από την αρχή της πανδημίας, ενισχύουν τη διαγνωστική ικανότητα σε έκαστο ασθενή, ιδιαίτερα δε όσον αφορά στα σοβαρά περιστατικά, συνδράμουν στη διαχείριση του ασθενούς κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το πέρας της νόσησης, ενώ προσφέρουν πολύτιμα στατιστικά, επιδημιολογικά και βασικά στοιχεία και ευρήματα για την κατανόηση της εξέλιξης της νόσου γενικότερα. Οι κυριότερες διαγνωστικές μέθοδοι περιλαμβάνουν λήψη ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος, απεικονιστικές και βιοχημικές εξετάσεις, όπως θα δούμε παρακάτω.

Η πιο διαδεδομένη μορφή κλινικής διάγνωσης της COVID-19 ξεκινά αρχικώς από την αξιολόγηση των συμπτωμάτων και εν συνεχεία επιβεβαιώνεται με δοκιμασίες RT-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφή)

ρινοφαρυγγικών ή στοματοφαρυγγικών επιχρισμάτων. Ο έλεγχος PCR συνιστά μία απλή και εξαιρετικά ευαίσθητη πρακτική, η οποία είναι σε θέση να ανιχνεύει τακτικά και, το σπουδαιότερο, αξιόπιστα τη λοίμωξη [127]. Πρόκειται για βιοχημική μέθοδο με την εκθετική ενίσχυση συγκεκριμένων αλληλουχιών δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA), μετατρέπουν το ιογενές ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) του κορωνοϊού σε συμπληρωματικό DNA (cDNA) μέσω αντίστροφης μεταγραφής. Καθώς διενεργείται η PCR, η προκύπτουσα ενίσχυση του DNA υποβάλλεται σε ειδική ανίχνευση μέσω διαφόρων αναλυτικών μεθόδων [128].

Παρά το γεγονός ότι η RT-PCR συνιστά ίσως την πιο αξιόπιστη μέθοδο για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 αλλά και των περισσότερων κορωνοϊών, διαθέτει ορισμένα μειονεκτήματα, καθώς προϋποθέτει την ύπαρξη ακριβού, εξειδικευμένου εξοπλισμού και άρτια εκπαιδευμένων αναλυτών και τεχνικών. Επιπλέον, η PCR απαιτεί έως και 4-8 ώρες για την επεξεργασία των δειγμάτων και επιπλέον 1-3 ημέρες για την αναφορά των αποτελεσμάτων [127]. Ειδικά, δε, κατά τη διάρκεια της έξαρσης της επιδημίας, οι PCR έλεγχοι οδήγησαν σε ελλείψεις του συγκεκριμένου υλικού, καθώς και καθυστερήσεις στη λήψη των αποτελεσμάτων, γεγονός που είχε αρνητικό αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα της πρόληψης της νόσου [128].

Η ανοσοχρωματογραφία συνιστά έτερη μέθοδο ταχείας ανίχνευσης για τη διάγνωση του COVID-19, η οποία χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση αντισωμάτων στο αίμα. Η παρουσία αντι-ικκής IgM σημαίνει βραχυχρόνια λοίμωξη, ενώ η αντι-ικκή IgG δείχνει ότι η λοίμωξη είναι μακροχρόνια. Ως εκ τούτου, η ταχεία ανίχνευση των αντι-ικών αντισωμάτων IgM και IgG είναι επωφελής για τον έλεγχο της νόσου. Στις πρώιμες φάσεις της πανδημίας όπου ο επιπολασμός των αντισωμάτων στον πληθυσμό ήταν χαμηλός, μπορούσε να βοηθήσει στη διαφοροποίηση των ατόμων που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο λοίμωξης, με χαμηλό ιικό φορτίο, και τα οποία πρέπει να απομονωθούν για να αποφευχθεί η εξάπλωση του ιού, από τα άτομα που βρίσκονται σε ανάρρωση, με ανιχνεύσιμο ιό ή ιικό RNA [131]. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται ο εντοπισμός των ασθενών με πρόσφατη μόλυνση από τον ιό και, όπως είναι φυσικό, μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, εάν η συγκέντρωση των αντισωμάτων είναι κάτω από το όριο ανίχνευσης.

Η ευρέως χρησιμοποιηθείσα μέθοδος για άμεσα αποτελέσματα υπήρξε η χρήση του SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test, τα αποκαλούμενα Rapid-tests, τα οποία στην μορφή των self-tests μπορούσαν να διενεργηθούν και από τα ίδια τα άτομα, στην ευκολία του σπιτιού τους. Χαμηλού κόστους και κατά περιόδους με δωρεάν διάθεση για συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού, όπως η μαθητική κοινότητα, οι γρήγοροι αυτοί έλεγχοι απαιτούν ρινοφαρυγγικό επίχρισμα για τη διεξαγωγή τους. Αποτελούν ένα γρήγορο χρωματογραφικό ανοσολογικό έλεγχο για την ποιοτική ανίχνευση των ειδικών αντιγόνων του SARS-CoV-2 που υπάρχουν στον ανθρώπινο ρινοφάρυγγα σε άτομα ύποπτα νόσησης. Καθόλη τη διάρκεια της πρώτης χρονιάς της πανδημίας, το 2020 οι έλεγχοι αυτού του τύπου διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της θνητότητας και παρείχαν πληροφορίες σχετικά με τη μετάδοση της νέας νόσου, για την ανοσία των ατόμων, αλλά και τον επιπολασμό στην κοινότητα. Τα αντιγόνα είναι μόρια που αναγνωρίζονται ειδικά και δεσμεύονται από υποδοχείς αντιγόνων στην επιφάνεια των T/B λεμφοκυττάρων, μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή αντισωμάτων και να επάγουν κυτταρομεσολαβούμενες ανοσολογικές αποκρίσεις. Οι πρωτεΐνες E, N και S του ιού SARS-CoV-2 έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιγόνα, με την πρωτεΐνη S και την πρωτεΐνη N να αποτελούν τους δύο κύριους αντιγονικούς στόχους. Οι δοκιμές αντιγόνου έχουν το πλεονέκτημα ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για παραλλαγές του ιού [128], αν και για την παραλλαγή Omicron, οι ταχείες αυτές δοκιμές αντιγόνου είχαν μειωμένη ακρίβεια [132].

Οι διαγνωστικοί για τον SARS-CoV-2 έλεγχοι περιλαμβάνουν επίσης ακτινογραφία θώρακος, η οποία συνήθως είναι ασαφής στα αρχικά στάδια της νόσου και μπορεί να μην παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές. Είναι χρήσιμη ωστόσο, καθώς η λοίμωξη εξελίσσεται, ώστε να παρατηρηθούν οι αμφοτερόπλευρες πολυεστιακές κυψελιδικές θολερότητες, οι οποίες μπορεί επίσης να σχετίζονται με υπεζωκοτική συλλογή. Ακόμα, η διενέργεια αξονικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης (HRCT) λόγω της μεγάλης ευαισθησίας, συνιστά μέθοδο για τη διάγνωση της πνευμονίας COVID-19, ακόμη και στα αρχικά στάδια της νόσου. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά είναι πολυεστιακές αμφοτερόπλευρες περιοχές που συνδέονται μια αποσπασματική περιφερική κατανομή, καθώς και με μεγαλύτερη συμμετοχή των κάτω λοβών. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται επίσης ένα «αντίστροφο σημάδι φωτοστέφανου», το οποίο αναγνωρίζεται ως εστιακή περιοχή κηλίδων που

περιβάλλεται από περιφερικό δακτύλιο. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν πλευριτική συλλογή, σπηλαιώση, αβεστοποίηση και λεμφαδενοπάθεια [125].

Τέλος, για τη βέλτιστη κατανόηση του κορωνοϊού, η αλληλούχιση ολόκληρου γονιδιώματος αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο για την ταυτοποίηση των κορωνοϊών σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 [133]. Γενικά, το ιικό RNA του SARS-CoV-2 εξάγεται από κλινικά δείγματα και στη συνέχεια υποβάλλονται σε διαδικασία αλληλούχισης πολλαπλών αμπλικονίων. Η αλληλουχία γονιδίων βοήθησε τους ερευνητές να ανακαλύψουν ότι η πρωτεΐνη SARS-CoV-2 S ήταν παρόμοια με την πρωτεΐνη S του κορωνοϊού των παγκολίνων, γεγονός που καταδεικνύει τη δυνατότητα παρακολούθησης των εξελικτικών αλλαγών των κορωνοϊών μεταξύ των ειδών. Η δυνατότητα παρακολούθησης αυτή προσφέρει γόνιμο έδαφος για την περαιτέρω βελτίωση των μεθόδων ανίχνευσης και τη διαχείριση πλήθους παραλλαγών των κορωνοϊών [134]. Η αλληλούχιση γονιδίων είναι ένα πολύπλοκο εργαλείο με υψηλές απαιτήσεις εξοπλισμού και εξειδικευμένου προσωπικού.

3.9 Διαχείριση περιστατικών – Μέθοδοι αντιμετώπισης

Η ταχύτητα μετάδοσης της νόσου κατέστησε απαραίτητη την εφαρμογή μέτρων για τον περιορισμό της διάχυσής της στη κοινότητα, τα οποία αφορούσαν σε προληπτικές δράσεις, ελέγχους και αυστηρούς περιορισμούς, σύμφωνα με τις οδηγίες του Π.Ο.Υ. Η διαχείριση των ασθενών συνιστά έτερη συνιστώσα η οποία περιλαμβάνει τόσο νοσοκομειακές όσο και εξω-νοσοκομειακές παρεμβάσεις για την παρακολούθηση και τον έλεγχο του ασθενούς, καθώς και την προστασία των οικείων του από τη νόσηση.

Καθώς η διασπορά του ιού διευκολύνεται μέσω άμεσων και έμμεσων επαφών, οριζόντια και από τα σταγονίδια που παράγονται από το βήχα, το φτέρνισμα και την ομιλία (άμεση επαφή), ή μέσω της επαφής με μολυσμένες επιφάνειες ή αντικείμενα και στη συνέχεια με την επαφή με το πρόσωπο (έμμεση επαφή), ήταν σημαντικό να περιοριστούν οι διαπροσωπικές επαφές, ιδιαίτερα δε κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων όπου ο ιός είχε και μεγαλύτερη μεταδοτικότητα. Τα συνιστώμενα μέτρα πρόληψης συμπεριλαμβάνουν συχνό πλύσιμο των χεριών, διατήρηση φυσικής απόστασης, την αναπνευστική εθιμοτυπία ήτοι την κάλυψη του στόματος και της μύτης κατά τον βήχα και της αποφυγής του

αγγίγματος του προσώπου με άπλυτα χέρια. Επιπλέον, επιτακτική κρίθηκε η χρήση μάσκας όχι μόνο για τους ασθενείς αλλά και τους δυνητικούς νοσούντες και τους φροντιστές τους, αλλά γενικότερα εντός της κοινότητας.

Ως αποτελεσματικές στρατηγικές και ως μέσα πρόληψης, οι κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ περιλάμβαναν την ιχνηλάτιση και τον εντοπισμό της επαφής, μείωση του πληθυσμού εισόδου και τον περιορισμό ταξιδιών για να εφαρμοστεί σε ολόκληρο τον κόσμο υποχρεωτική απομόνωση και καραντίνα [135]. Τα συνεχόμενα lockdown παγκοσμίως απέδειξαν ότι η καραντίνα είχε τεράστιο προληπτικό αποτέλεσμα, ενώ η απομόνωση των ύποπτων και επιβεβαιωμένων ασθενών και των επαφών ήταν μία εξίσου αναγκαία συνθήκη. Δέον να σημειωθεί ότι εξ αιτίας της ασυμπτωματικότητας πολλών ατόμων, η ανίχνευση της επαφής συνιστούσε βασική στρατηγική για τον έλεγχο της επιδημίας [136].

Κατά την αντιμετώπιση περιστατικών, τέσσερις είναι οι βασικές αρχές για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση και αυτές αφορούν στην έγκαιρη αναγνώριση, την έγκαιρη απομόνωση, την έγκαιρη διάγνωση και την έγκαιρη θεραπεία. Περιστατικά με υποψία COVID-19, απαιτούν λήψη προφυλάξεων για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων πριν από την εργαστηριακή επιβεβαίωση, ενώ οι ήπιες περιπτώσεις αντιμετωπίζονται ανακουφιστικά, με τη χορήγηση παρακεταμόλης ή διπυρόνης για τον έλεγχο του πυρετού και καταπράυνσης των συμπτωμάτων. Αντιϊικοί παράγοντες, όπως ρεμδεσιβίρη, νιρματρελβίρη και ριτοναβίρης μπορούν να μειώσουν το ιικό φορτίο και ακολούθως τις πιθανότητες για την εμφάνιση επιπλοκών, κυρίως του αναπνευστικού. [137].

Ωστόσο, σοβαρές περιπτώσεις με αναπνευστική δυσχέρεια και/ή υποξία ($\text{SaO}_2 < 94\%$) καθιστούσαν επιτακτική την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ενώ σε άτομα με αναπνευστική ανεπάρκεια ή άλλες δυσλειτουργίες απαιτούνταν μηχανικός αερισμός και εισαγωγή στη ΜΕΘ, όπως επίσης σε ασθενείς με ARDS με υποξαιμική οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις [138].

Στην καθημερινότητά τους, οι ασθενείς παροτρύνονταν να εφαρμόσουν μέτρα βελτίωσης του εξαερισμού στους χώρους παραμονής τους, με δεδομένο ότι τα σωματίδια του ιού εξαπλώνονται πιο εύκολα σε εσωτερικούς χώρους παρά σε εξωτερικούς. Παρά την επιβαλλόμενη κοινωνική απομάκρυνση (κοινωνική αποστασιοποίηση) (social distancing) και τα διαδοχικά lockdown, οι πολίτες

ενθαρρύνονταν να ακολουθήσουν ατομικές δραστηριότητες σε εξωτερικούς χώρους, με τη χρήση μάσκας και άλλων μέσων ατομικής προστασίας και φροντίδας (ΜΑΦ). Τα Υπουργεία Υγείας προέτρεπαν στη χρήση μάσκας και αποφυγή μετακινήσεων, εκδίδοντας σαφείς και αυστηρές οδηγίες για την προφύλαξη σε χώρους εστίασης, στα ΜΜΜ, σε χώρους και επιχειρήσεις υγειονομικού ενδιαφέροντος, μεταξύ άλλων, αλλά και λαμβάνοντας μέτρα με την εφαρμογή της τηλεργασίας καθώς και διακοπή των μαθημάτων με φυσική παρουσία και τη διεξαγωγή της εκπαιδευτικής διαδικασίας μέσω διαδικτυακών πλατφορμών [139].

Το διακύβευμα, καθόλη τη διάρκεια της πανδημικής έξαρσης, ήταν η ύπαρξη και διάθεση εμβολίων εναντίον του νέου ιού. Μέσα σε κλίμα και ατμόσφαιρα ανασφάλειας και παρακινδυνευμένης παραφιλολογίας, τα εμβόλια επέφεραν σημαντική αποτελεσματικότητα στη μείωση των ήπιων, μέτριων και σοβαρών κρουσμάτων με χαμηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Λόγω του επείγοντος χαρακτήρα τους, οι ρυθμιστικοί οργανισμοί υγείας, όπως ο EMA στην ΕΕ και ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ, αξιολόγησαν μόνο τις βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες πριν από την έγκρισή τους [140]. Η χρήση των εμβολίων θεωρήθηκε και θεωρείται η αιχμή του δόρατος για την καταπολέμηση της COVID-19. Μάλιστα, προτάθηκε ότι τα οφέλη από τον εμβολιασμό άλλαξαν ριζικά την πορεία της πανδημίας, καθώς η χρήση των εμβολίων μείωσε περισσότερο από το μισό τον πιθανό παγκόσμιο αριθμό θανάτων, με εκτιμώμενο αριθμό 19,8 εκατομμυρίων απωλειών ζωών από τον κορωνοϊό που αποφεύχθηκαν ως αποτέλεσμα του εμβολιασμού, με βάση τις εκτιμήσεις των επιπτώσεων της πανδημίας [141]. Στο κεφάλαιο 5 θα αναλυθούν εκτενώς οι φαρμακευτικές και μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση της πανδημίας.

Κεφάλαιο 4^ο: Επιδημιολογικά στοιχεία του SARS – CoV - 2

Περισσότερα από τέσσερα χρόνια μετά το ξέσπασμα της πανδημίας και ο παγκόσμιος, υγειονομικός αντίκτυπος εξακολουθεί να είναι εμφανής -πολυδιάστατα και, ενδεχομένως, αναπόδραστα. Στοιχεία από το Health System Response Monitor (HSRM), τη βάση δεδομένων για την Ευρωπαϊκή Περιφέρεια του Π.Ο.Υ. καταδεικνύουν τον τρόπο με τον οποίο τα συστήματα υγείας ανταποκρίθηκαν στην πανδημία COVID-19 [142], υπογραμμίζοντας τις βασικές προκλήσεις και εξετάζοντας τις πολιτικές επιλογές που έθεσαν τα εκάστοτε υγειονομικά συστήματα σε εφαρμογή ως απάντηση στην κρίση.

4.1 Γενικά Στοιχεία

Από τις 20 Φεβρουαρίου 2020 είχαν ήδη αναφερθεί στην Κίνα συνολικά 75.465 κρούσματα COVID-19 [143]. Ταυτόχρονα, ανάμεσα σε 55.924 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα που αναφέρθηκαν την ίδια περίοδο, η διάμεση ηλικία ήταν τα 51 έτη, με την πλειονότητα των κρουσμάτων, σε ποσοστό της 77,8% να είναι ηλικίας μεταξύ 30-69 ετών. Το ποσοστό θνησιμότητας άγγιζε το ποσοστό της τάξεως του 3,8%. Μεταξύ των δηλωθέντων κρουσμάτων, το 51,1% ήταν άνδρες, το 77,0% προέρχονταν από την επαρχία Hubei και το 21,6% εργάζονταν ως αγρότες ή εργάτες. Με τη στενή επαφή να συνιστά τον βασικό παράγοντα μετάδοσης της λοίμωξης, τα αναφερόμενα κρούσματα εκτός Wuhan, στην πόλη του Πεκίνου και στην επαρχία Guangdong άρχισαν τη σταδιακή εξάπλωση του ιού, με τον συνολικό αριθμό των μολυσμένων κρουσμάτων να αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς [143]. Παρόλο που τέθηκε σε εφαρμογή ο αποκλεισμός της Wuhan, περισσότεροι από 5 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν ήδη εγκαταλείψει την περιοχή εξαιτίας της κινεζικής Πρωτοχρονιάς, φέροντας το 50-80% όλων των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων να συγκεντρώνεται γύρω από το Πεκίνο, τη Σαγκάη, την Jiangsu και τη Shandong στις 10 Φεβρουαρίου 2020.

Οι πρώτοι έξι θάνατοι είχαν καταγραφεί στην πολύπαθη Wuhan ήδη από την 21η Ιανουαρίου [144], ενώ μέχρι την 6η Φεβρουαρίου 2020 συνολικά 28.276 επιβεβαιωμένα κρούσματα με 565 θανάτους παγκοσμίως είχαν καταγραφεί από τον Π.Ο.Υ σε τουλάχιστον 25 χώρες [145]. Με ταχύτατους ρυθμούς, και μέχρι την 11η

Φεβρουαρίου 2020, υγειονομικό προσωπικό συνολικού αριθμού 1.716 ατόμων από 422 ιατρικές μονάδες στην Κίνα είχε μολυνθεί, με ποσοστό της τάξεως του 64% να σημειώνεται στη Wuhan και το 23,3% στο υπόλοιπο Hubei. Αξιολογώντας τη δυναμική της μεταδοτικότητας, ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής κυμαινόταν σε περίπου 1,4-3,9 [146].

Σε λιγότερο από έναν μήνα και μέχρι την 14^η Μαρτίου 2020, καθώς ο ιός διασπειρόταν, τα κρούσματα πολλαπλασιάστηκαν, αγγίζοντας τα 155.845 με 5.814 θανάτους παγκοσμίως, όπως αναφέρει η μελέτη των Sahu, Mishra&Lal [147] για την περίοδο εκείνη, εκ των οποίων τα 5.908 περιστατικά παρουσίαζαν έντονη κλινική εικόνα. Τις πρώτες εβδομάδες της πανδημίας, η Κίνα με συνολικά 80.824 κρούσματα ήταν η χώρα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Πολύ σύντομα, χώρες όπως η Ιταλία (21.157 κρούσματα), το Ιράν (12.729) και η Νότια Κορέα (8.086 κρούσματα) συγκέντρωσαν υψηλά αρνητικές μετρήσεις, οι πρώτες εκτός της ηπειρωτικής Κίνας.

Στο έγγραφο που εξέδωσε ο Π.Ο.Υ για την περίοδο 16-24 Φεβρουαρίου 2020, σημειώνεται 2.114 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα από τα 55.924 είχαν καταλήξει, με τον ακαθάριστο συντελεστής θνησιμότητας (CFR) να αγγίζει το 3,8% και συνολικά να ποικίλλει ανάλογα με την τοποθεσία και την ένταση της μετάδοσης, μετρώντας ένα 5,8% στη Wuhan έναντι 0,7% σε άλλες περιοχές της Κίνας. Ο συνολικός CFR ήταν υψηλότερος στα αρχικά στάδια της επιδημίας, με καταγεγραμμένους δείκτες 17,3% για τα περιστατικά με έναρξη συμπτωμάτων από την 1η έως τη 10η Ιανουαρίου με πτωτική τάση 0,7% για τους ασθενείς με έναρξη συμπτωμάτων μετά την 1η Φεβρουαρίου [143].

Η διαχείριση της πανδημίας κατάστησε απαιτητή την επιβολή αυστηρών μέτρων για τον περιορισμό της διασποράς του ιού, με την Κίνα να γίνεται η πρώτη χώρα που πραγματοποίησε το πρώτο lockdown στη Wuhan στις 23 Ιανουαρίου. Η υποχρεωτική каранτίνα επεκτάθηκε και σε άλλες επαρχίες και περιοχές της χώρας, για να ακολουθήσει η Ινδία, με υποχρεωτικό αποκλεισμό και πλήρη απαγόρευση εξόδου των πολιτών από τις 24 Μαρτίου 2020. Παρόμοιες πρακτικές περιορισμού των συναθροίσεων, του συγχρωτισμού, απαγόρευσης της κυκλοφορίας και υποχρεωτικής κατ'οίκον παραμονής ακολούθησαν και άλλες χώρες, με την Ευρώπη να βάζει «λουκέτο» ξεκινώντας από την Ιταλία στις 10 Μαρτίου 2020. Οι περιορισμοί έγιναν

ακόμα πιο αυστηροί και σε άλλες χώρες της Γηραιάς Ηπείρου της Μέσης Ανατολής, στις ΗΠΑ για να εφαρμοστούν, εν συνεχεία, σε ολόκληρο τον κόσμο [148] μέχρι τα μέσα Μαρτίου του 2020, με παράλληλους περιορισμούς στις εγχώριες και διεθνείς μετακινήσεις. Τα επιβαλλόμενα, αυστηρά μέτρα δεν κατάφεραν να αναχαιτίσουν την ορμή του νέου ιού και τον Απρίλιο του 2020 καταγράφηκαν περισσότερα από 2 εκατομμύρια κρούσματα με περισσότερους από 137.000 θανάτους, ενδεικτικό των επιμέρους προβλημάτων και ανισοτήτων των υγειονομικών συστημάτων παγκοσμίως [149]. Πράγματι, οι ανισότητες στην πρόσβαση και χρήση των υπηρεσιών υγείας σε τοπικό και παγκόσμιο περιβάλλον βασίζεται εν πολλοίς σε δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά γνωρίσματα, τα οποία περιλαμβάνουν το φύλο, τη φυλή και την εθνικότητα, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το μεταναστευτικό/προσφυγικό προφίλ των ατόμων, καθώς και την κοινωνική τους τάξη, γνωρίσματα τα οποία είναι αλληλένδετα με τις συνθήκες διαβίωσης και εργασίας, με το επίπεδο και το είδος εκπαίδευσης και διαμορφώνονται μέσα από τις υφιστάμενες σχέσεις εξουσίας και τους υποκείμενους κοινωνικούς μηχανισμούς [150]. Τέτοιες διαφορές στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης συμβάλλουν στη διαφοροποίηση CFR ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, καθώς και το επίπεδο εισοδήματος [151].

Το πρώτο κύμα του κορωνοϊού ακολούθησε μία σταδιακή απομείωση της έντασης των μέτρων και σταδιακής άρσης των περιορισμών παγκοσμίως. Η προσμονή του εμβολίου έδωσε κίνητρο για τη σταδιακή, αν και μουδιασμένη, επιστροφή σε ένα είδος κανονικότητας, η οποία, ωστόσο σημείωσε 1,5 έως 12,4 φορές μεγαλύτερη αύξηση των κρουσμάτων COVID-19 κατά το δεύτερο κύμα της πανδημίας. Μέχρι το τέλος του Δεκεμβρίου 2020 είχαν αναφερθεί παγκοσμίως 79,2 εκατομμύρια κρούσματα και περισσότεροι από 1,7 εκατομμύρια θάνατοι [152]. Η Ευρώπη κατέγραψε και αναζωπύρωση των κρουσμάτων προς το τέλος του 2020 και ήταν η δεύτερη πιο πληγείσα γεωγραφική περιοχή μετά την Αμερική, αντιπροσωπεύοντας περισσότερο από το ένα τρίτο των κρουσμάτων και των θανάτων από COVID-19. Το CFR της Ευρώπης ήταν υψηλότερο από το παγκόσμιο CFR σε ποσοστό 2,35% έναντι του 2,2%, αλλά και του CFR της περιοχής της Νοτιοανατολικής Ασίας, το οποίο κυμαινόταν στο 1,53% [143]. Κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος COVID-19, η πλειονότητα των ευρωπαϊκών κρατών βρέθηκε απροετοίμαστη για την πανδημία. Το

Ηνωμένο Βασίλειο, η Ρωσία, η Γαλλία, η Ιταλία, η Ισπανία και η Γερμανία αντιπροσώπευαν μαζί το 61,15% των περιπτώσεων και το 65,62% των θανάτων στην Ευρώπη. Η αύξηση των κρουσμάτων COVID-19 ήταν απότοκο της καθυστερημένης επιβολής μέτρων, αλλά και απόρροια σημαντικών ελλείψεων σε μέσα ατομικής προστασίας και σε πόρους υγειονομικής περίθαλψης. Ο πληθυσμός ηλικίας 65 ετών και άνω, και δη ο ανδρικός πληθυσμός, παρουσίασαν μεγαλύτερη θνητότητα, αναδεικνύοντας πρωτοφανείς και εξόχως σημαντικές ελλείψεις στα συστήματα δημόσιας υγείας ακόμη και μεγάλων και εύρωστων ευρωπαϊκών χωρών [153].

Ωστόσο, τα πρώτα βήματα για τον εμβολιασμό είχαν ήδη ξεκινήσει, από τον Μάιο του 2020, με την κινεζική εταιρεία εμβολίων CanSino Biologics να κάνει γνωστά τα πρώτα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών εμβολίου κατά της COVID-19, ενός φορέα με βάση τον αδενοϊό τύπου 5 (Ad5) που εκφράζει τη γλυκοπρωτεΐνη SARS-CoV-2 spike. Το εμβόλιο αποδείχθηκε ότι είναι ασφαλές, χωρίς να αναφερθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επίσης, τον Μάιο του 2020, η Moderna ανακοίνωνε ότι το δικό της εμβόλιο με βάση το RNA, το mRNA-1273, ήταν ασφαλές και ανοσογόνο, την ίδια στιγμή που οι Pfizer και BioNTech έκαναν λόγο για την έναρξη δοκιμών για τέσσερα εμβόλια COVID-19 με βάση το RNA. Προς το τέλος του ίδιου χρόνου, η Pfizer και η BioNTech ανακοίνωσαν μια ενδιάμεση αποτελεσματικότητα εμβολίου άνω του 90% για το υποψήφιο εμβόλιο mRNA, για να ακολουθήσει η ανακοίνωση της Moderna για αποτελεσματικότητα 94,5% για το υποψήφιο εμβόλιο mRNA-1273 της.

Στις 8 Δεκεμβρίου 2020 ακολούθησαν τα ενδιάμεσα αποτελέσματα από την AstraZeneca για το εμβόλιο, τα οποία έδειξαν συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου 70,4% σε δύο ομάδες. Κατά τη διάρκεια του Νοεμβρίου και του Δεκεμβρίου 2020 δημοσιεύθηκαν περαιτέρω δεδομένα αποτελεσματικότητας εμβολίων, τα οποία κυμαίνονταν στο εύρος αποτελεσματικότητας 80-90% [154]. Τόσο τα εμβόλια Pfizer όσο και τα εμβόλια Moderna εγκρίθηκαν στη συνέχεια για επείγουσα χρήση στις ΗΠΑ και, αντίστοιχα, τα εμβόλια των Pfizer, Moderna και AstraZeneca εγκρίθηκαν για χρήση στο Ηνωμένο Βασίλειο και σε αρκετές άλλες χώρες κατά την περίοδο Δεκεμβρίου 2020 και Ιανουαρίου 2021. Στα τέλη Ιανουαρίου 2021, αναφέρθηκαν τα αποτελέσματα της δοκιμής φάσης III για το εμβόλιο Novavax που έδειξε αποτελεσματικότητα 89,3% στο Ηνωμένο Βασίλειο και για το μονοδοσικό εμβόλιο Johnson & Johnson Janssen με σημειούμενη αποτελεσματικότητα 66% [154].

Έτσι, τον Δεκέμβριο του 2020 το Ηνωμένο Βασίλειο έγινε η πρώτη χώρα στη Δύση που αδειοδότησε εμβόλιο κατά της πανδημίας από την Pfizer/BioNTech [155], γεγονός που ενθάρρυνε την παγκόσμια κοινότητα και οδήγησε σε ύφεση για τον Ιανουάριο και τον Φεβρουάριο του 2021 του δεύτερου κύματος της πανδημίας COVID-19 [156].

Ο εμβολιασμός αποτέλεσε κομβική συνθήκη για την περιστολή του φορτίου της νόσου. Με βάση τους επίσημα αναφερόμενους θανάτους από COVID-19, έρευνα των Watson, Barnsley, Tooretal σημειώνει ότι οι εμβολιασμοί απέτρεψαν 14,4 εκατομμύρια θανάτους από τη νόσο σε 185 χώρες κατά την περίοδο ενός έτους, από τις 8 Δεκεμβρίου 2020 έως και 8 Δεκεμβρίου 2021 [157]. Η εκτίμηση αυτή αυξήθηκε ακόμα περισσότερο, σε 19,8 εκατομμύρια θανάτους από COVID-19 οι οποίοι απετράπησαν, αντιπροσωπεύοντας παγκόσμια μείωση 63% των συνολικών θανάτων κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους εμβολιασμού. Στις χώρες με χαμηλό εισόδημα, οι ερευνητές εκτίμησαν ότι θα μπορούσε να είχε αποτραπεί ένα επιπλέον 45% των θανάτων εάν είχε επιτευχθεί ο στόχος εμβολιαστικής κάλυψης.

Ο εμβολιασμός ενάντια στην COVID-19 άλλαξε ουσιαστικά την πορεία της πανδημίας, σώζοντας εκατομμύρια ζωές σε παγκόσμιο επίπεδο. Ωστόσο, η ανεπαρκής πρόσβαση σε εμβόλια σε χώρες με χαμηλό εισόδημα περιόρισε τον αντίκτυπο σε αυτά τα περιβάλλοντα, ενισχύοντας την ανάγκη για την ισότιμη πρόσβαση στην ανοσοποίηση. Επομένως, ακόμα και με την εφαρμογή εθνικών προγραμμάτων εμβολιασμού σε παγκόσμιο επίπεδο, η έκθεση του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) της 18ης Φεβρουαρίου 2021, κατέγραψε 109.206.497 κρούσματα και συνολικά 2.407.469 θάνατοι σε 219 χώρες, ενώ μέχρι το καλοκαίρι του ίδιου χρόνου, στην έκθεση της 23ης Ιουλίου 2021 του Π.Ο.Υ παρουσιάστηκαν 192.284.207 επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19, και συνολικά 4.136.518 θάνατοι [158].

Μέχρι και σήμερα, το 70,6% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση εμβολίου COVID-19, ενώ συνολικά έχουν χορηγηθεί 13,57 δισεκατομμύρια δόσεις σε παγκόσμιο επίπεδο με 10.383 δόσεις να χορηγούνται πλέον κάθε ημέρα. Το 32,7% των ατόμων σε χώρες χαμηλού εισοδήματος έχει λάβει τουλάχιστον μία δόση [95]. Στον συνολικό, παγκόσμιο πληθυσμό, τα στοιχεία δείχνουν ότι έχουν

σημειωθεί περισσότεροι από 7 εκατομμύρια θάνατοι από τη νόσο, με περισσότερες από 704.489.005 καταγεγραμμένες περιπτώσεις νόσησης [159].

4.2 Καθοριστικοί παράγοντες της Υγείας για την επιδημιολογική ανάλυση της νόσου

Όπως σε κάθε ζήτημα μείζονος υγειονομικού ενδιαφέροντος, πολλώ δε μάλλον στο πλαίσιο μίας πανδημικής έξαρσης, η συνδρομή των κοινωνικών καθοριστικών παραγόντων της Υγείας είναι καταλυτική για την εξέλιξη, τον επιπολασμό και τη διάδοση της νόσου. Ο Π.Ο.Υ ορίζει ως κοινωνικούς καθοριστικούς παράγοντες τις συνθήκες υπό τις οποίες οι άνθρωποι γεννιούνται, μεγαλώνουν, εργάζονται, ζουν και γερνούν, καθώς η πρόσβαση στο σύνολο των διαθέσιμων πόρων συνδυάζεται με τις ανισότητες στη λήψη υπηρεσιών φροντίδας υγείας που συγκεκριμένων ομάδων πληθυσμού [160].

Ξεκινώντας από τις περιβαλλοντικές ιδιαιτερότητες του SARS-CoV-2, ο ιός αποδείχτηκε ότι είναι ικανός να παραμείνει σε πλαστικές ή μεταλλικές επιφάνειες μεταξύ 3 και 7 ημερών σε εσωτερικό περιβάλλον. Παραμένει σταθερός στα αερολύματα για αρκετές ώρες, γεγονός που επιδρά στην μεταδοτικότητα κυρίως μεταξύ των ανθρώπων μέσω στενής επαφής και αναπνευστικών σταγονιδίων, για τον λόγο αυτό εξάλλου τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα για τον έλεγχο της ποιότητας του εσωτερικού περιβάλλοντος περιλάμβαναν κυρίως την εξασφάλιση επαρκούς αερισμού και τη χρήση μάσκας, αλλά και η αναπνευστική εθιμοτυπία με την υγιεινή των χεριών, την αποφυγή των επαφών και την αποσυμφόρηση των κοινόχρηστων χώρων [161]. Η έκλυση των αερολυμάτων και η απόρριψη των βιολογικών λυμάτων ενδέχεται να έχει προκαλέσει σοβαρές παγκόσμιες ζημιές στη δημόσια υγεία και τις κοινότητες, παρά το γεγονός ότι τα διαδοχικά lockdown βελτίωσαν σημαντικά την ποιότητα του αέρα σε διάφορες πόλεις του κόσμου, μείωσαν τις εκπομπές αερίων του θερμοκηπίου και τη ρύπανση των υδάτων. Επιπλέον, υπάρχουν και ορισμένες αρνητικές συνέπειες της COVID-19, όπως η αύξηση των ιατρικών αποβλήτων, η τυχαία χρήση και απόρριψη απολυμαντικών, μάσκας και γαντιών και η επιβάρυνση από ανεπεξέργαστα απόβλητα τα οποία θέτουν συνεχώς σε κίνδυνο το περιβάλλον [162]. Αναφορικά με την επίδραση των κλιματολογικών και περιβαλλοντικών συνθηκών, φαίνεται ότι η θερμότητα και το ηλιακό φως μειώνουν την εξάπλωση του

SARS-CoV-2 και τον επιπολασμό του ιού, ο οποίος δείχνει ότι εξαπλώθηκε με ταχύτερους ρυθμούς κατά τους χειμερινούς μήνες [163].

Η επιδημιολογική συμπεριφορά της ασθένειας, ήδη από τα πρώτα στοιχεία που καταγράφηκαν, οδήγησε με βεβαιότητα στο συμπέρασμα ότι η θνητότητα αυξάνεται με την ηλικία, με πληθυσμιακές ομάδες σε αυξημένο κίνδυνο αυτές των ατόμων άνω των 80 ετών, όπου θνητότητα «σκαρφάλωνε» στο 21,9%, και είναι σημαντικά υψηλότερη μεταξύ των ανδρών σε σύγκριση με τις γυναίκες, με ποσοστό 4,7% έναντι ενός 2,8%. Αντίθετα, οι επιπτώσεις της νόσου σε άτομα <18 ετών ήταν πολύ περιορισμένες. Επιπροσθέτως, σε ασθενείς χωρίς συννοσηρότητες σημειώθηκε χαμηλότερη θνητότητα σε σχέση με εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις, με τα καρδιαγγειακά νοσήματα στην πρώτη γραμμή επικινδυνότητας για την έκβαση της νόσου, ακολουθούμενα από τον σακχαρώδη διαβήτη, τις χρόνιες αναπνευστικές νόσους και τον καρκίνο [147]. Η Ιταλία ήταν η πρώτη χώρα που επλήγη από την πανδημία μετά την Κίνα, με συνολικά υψηλότερο CFR (7,2%) σε σύγκριση με την Κίνα (2,3%), γεγονός το οποίο αποδίδεται στο σημαντικότερο ποσοστό ηλικιωμένων ενηλίκων [164]. Καθώς η ηλικία αποτελεί έναν από τους παράγοντες κινδύνου των ασθενειών και παίζει ουσιαστικό ρόλο στη σοβαρότητα και τη θνητότητα των λοιμωδών νοσημάτων, η υψηλότερη αναλογία των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας από την COVID-19. Μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι κατά την περίοδο της λοίμωξης οι αλλαγές στην πνευμονική παθολογία και λειτουργία φέρνουν τον αριθμό των λεμφοκυττάρων σε ένα ασυνήθιστα μειωμένο επίπεδο σε ασθενείς που επιβεβαιώθηκαν με SARS και COVID-19, αντίθετα με τις κοινές μολυσματικές ασθένειες [151]. Σε σύγκριση με τους νέους ενήλικες, το επίπεδο των λεμφοκυττάρων σε ηλικιωμένους ασθενείς παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο. Εκτός όμως από αυτές τις ανοσολογικές διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ατόμων, συνθήκες όπως η παχυσαρκία, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και άλλοι ανθυγιεινοί τρόποι ζωής, συμβάλλουν επίσης στην αυξημένη θνησιμότητα από την COVID-19.

Το φύλο, ως καθοριστικός παράγοντας της υγείας, προσφέρει ενδιαφέροντα στοιχεία για τον ιό, τα οποία σχετίζονται άμεσα με το κοινωνικό-οικονομικό συγκείμενο. Γενικά, οι γυναίκες έχουν χαμηλότερη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας λόγω του ρόλου τους στο σπίτι, των περιοριστικών κοινωνικών κανόνων και των

έμφυλων στερεοτύπων [165]. Συχνά, τα κοινωνικά πρότυπα αποδίδουν προτεραιότητα στην ευημερία των αρσενικών μελών, ιδιαίτερα δε σε περιόδους λιτότητας. Σε ορισμένα μέρη του κόσμου, τα άρρενα μέλη μίας οικογένειας έχουν λιγότερες πιθανότητες να υποσιτίζονται, περισσότερες πιθανότητες να εμβολιάζονται και περισσότερες πιθανότητες λήψης υπηρεσιών φροντίδας υγείας [166]. Παρά το γεγονός αυτό, μελέτες υπογράμμισαν ότι οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να μολυνθούν από τον ιό και ότι οι σοβαρότερες και θανατηφόρες επιπτώσεις αυτού παρατηρούνται συχνότερα στους άνδρες ασθενείς [167, 168]. Αυτό αποδίδεται στο στα ανδρογόνα, καθώς τα οιστρογόνα μπορούν να αυξήσουν τη δραστηριότητα του υποκινητή της ιντερφερόνης-γάμμα (IFN-γ), ο οποίος συμμετέχει στις αποκρίσεις στα ιικά παθογόνα. Εκτός αυτού, παρατηρήθηκε υψηλότερο επίπεδο αντισωμάτων IgG, τα οποία θα μπορούσαν να βοηθήσουν κατά του SARS-CoV-2, στις γυναίκες ασθενείς σε σύγκριση με τους άνδρες και περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα εντοπίστηκαν στο Χ-χρωμόσωμα [169]. Τα ανωτέρω στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες διαθέτουν ισχυρότερη προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση από ό,τι οι άνδρες, σε συνάρτηση με τις κοινωνικοοικονομικές συσχετίσεις και τη γεωγραφική θέση. Αξίζει, ωστόσο, να σταθεί κανείς σε μία ενδιαφέρουσα πτυχή της πανδημίας, καθώς οι έμφυλες ανισότητες αυτές μπορούν να επιδεινωθούν όταν διασταυρωθούν με άλλους άξονες, όπως η ηλικία, όπως είδαμε νωρίτερα, η εθνικότητα, η αναπηρία, ο σεξουαλικός προσανατολισμός και η ταυτότητα φύλου, αλλά και το μεταναστευτικό προφίλ. Οι δυσανάλογες επιπτώσεις στις εθνοτικές μειονότητες, στα άτομα που ζουν με αναπηρία, τους μετανάστες και τους βίαια εκτοπισμένους πληθυσμούς και τα άτομα με διαφορετικό σεξουαλικό προσανατολισμό και ταυτότητα φύλου, συνδυάζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης και περισσότερα εμπόδια στην πρόσβαση σε υπηρεσίες και πληροφορίες [170]. Άτομα HIV θετικά τα οποία είναι ανοσοανεπαρκή καλούνταν να είναι ιδιαίτερος προσεκτικά, ώστε να αποφύγουν ενδεχόμενη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό, καθώς παρουσιάζουν αυξημένο βαθμό επιρρέειας σε λοιμώξεις, ιδιαιτέρως δε άτομα που δεν λάμβαναν σχετική αγωγή [171].

Η νέα νόσος συνδέθηκε με μία ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων που κυμάνθηκαν από μη ειδικά, ήπια συμπτώματα όπως πονοκέφαλοι και πυρετός έως σοβαρή πνευμονία και σταδιακή βλάβη των λειτουργιών των οργάνων. Η

συμπτωματολογία περιελάμβανε εμπύρετο διαφορετικής έντασης (77,4%-98,6%), επίμονο βήχα (59,4%-81,8%), κόπωση (38,1%-69,6%), δύσπνοια (3,2%-55,0%), μυϊκό πόνο (11,1%-34,8%), παραγωγή πτυέλων (28,2%-56,5%) και πονοκέφαλο (6,5%-33,9%) μεταξύ άλλων. Η λεμφοπενία, η ανώμαλη αναπνοή και τα υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα ήταν οι κύριες εκδηλώσεις που αποδίδονται σε άτομα με λοίμωξη COVID-19 στην πρώτη φάση της πανδημίας, στην Κίνα, μαζί με την πολύ υψηλή θερμοκρασία του σώματος και τα αναπνευστικά προβλήματα [143]. Τα άτομα που εμφανίζουν COVID-19 γενικά αναπτύσσουν ήπια αναπνευστικά συμπτώματα και πυρετό, κατά μέσο όρο 5-6 ημέρες μετά τη μόλυνση (μέση περίοδος επώασης 5-6 ημέρες, εύρος 1-14 ημέρες). Τα περισσότερα άτομα που μολύνονται από τον ιό παρουσιάζουν ήπια νόσο και αναρρώνουν. Περίπου το 80% των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων ασθενών είχαν ήπια έως μέτρια νόσο, η οποία περιλαμβάνει περιπτώσεις μη πνευμονίας και πνευμονίας, το 13,8% έχουν σοβαρή νόσο (δύσπνοια, συχνότητα αναπνοής ≥ 30 /λεπτό, κορεσμός οξυγόνου στο αίμα $\leq 93\%$, λόγος PaO₂/FiO₂ 50% του πνευμονικού πεδίου εντός 24-48 ωρών) και το 6,1% είναι σε κρίσιμη κατάσταση (αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτικό σοκ και/ή δυσλειτουργία/αποτυχία πολλαπλών οργάνων). Έχει αναφερθεί ασυμπτωματική λοίμωξη, αλλά η πλειονότητα των σχετικά σπάνιων περιπτώσεων που είναι ασυμπτωματικές κατά την ημερομηνία εντοπισμού/αναφοράς συνέχισε να αναπτύσσει νόσο [143].

Οι κοινωνικές ανισότητες και ο επιπολασμός της νόσου στους ευάλωτους πληθυσμούς, ανέδειξαν τις υφιστάμενες ανισότητες που βιώνουν τα άτομα με αναπηρίες και οι φυλετικές και εθνοτικές μειονότητες. Στα άτομα με σοβαρές αναπηρίες, η πανδημία επηρέασε σημαντικά την πρόσβασή τους σε υπηρεσίες ρουτίνας στον δημόσιο τομέα, συχνά αφήνοντάς τα χωρίς την απαραίτητη υγειονομική περίθαλψη. Το κόστος των αγαθών και των υπηρεσιών, ιδίως των φαρμάκων και των βοηθητικών μέσων, ήρθαν να επιβαρύνουν περαιτέρω τους προϋπολογισμούς των νοικοκυριών, το οποίο όξυνε τις οικονομικές ανισοροπίες που προκάλεσαν οι απώλειες θέσεων εργασίας και αποδοχών. Τα άτομα με αναπηρία όχι μόνο αντιμετώπισαν υψηλότερο κίνδυνο φτώχειας πριν από την πανδημία, αλλά αυτή εντάθηκε κατά τη διάρκειά της επηρεάζοντας σημαντικά τη λειτουργικότητα και την ευημερία τους, την ψυχική τους ισορροπία και

συναισθηματική τους κατάσταση [172, 173]. Γενικότερα, ο αποκλεισμός των ατόμων με αναπηρία αντικατοπτρίζει μία γενικότερη πολιτικά, οικονομικά και κοινωνικά τάση περιθωριοποίησης, καθώς οι ανάγκες τους φάνηκαν να παραμελούνται σε μεγάλο βαθμό από την αρχή της πανδημίας, λαμβάνοντας υπόψη επί παραδείγματι ότι δεν υπήρχαν συχνά διαθέσιμες πληροφορίες για την προστασία από τη νόσο σε προσβάσιμες μορφές όπως Braille ή νοηματική [172].

Σε χώρες όπου σημαντικά ποσοστά του πληθυσμού ζουν σε συνθήκες φτώχειας και οι άνθρωποι συχνά βιώνουν σημαντικές αποστερήσεις, η επέλαση της πανδημίας είχε σημαντικό αντίκτυπο. Η αποτυχία ελέγχου της διασποράς της νόσου επηρέασε καταλυτικά την παγκόσμια οικονομία, με το παγκόσμιο ΑΕΠ να μειώνεται κατά 3,3% το 2020 και το κόστος να βαρύνει εξίσου πλούσιες και φτωχές χώρες, προκαλώντας μεγαλύτερη οικονομική καταστροφή από την οικονομική κρίση του 2008. Η Παγκόσμια Τράπεζα σημείωνε ότι η υποσαχάρια Αφρική γνώρισε την πρώτη οικονομική ύφεση εδώ και 25 χρόνια, με την οικονομία να μειώνεται κατά 2,0% το 2020, ενώ για πρώτη φορά μετά από 60 χρόνια, η οικονομική ανάπτυξη της Ανατολικής Ασίας σταμάτησε με δυνητικά 19 εκατομμύρια ανθρώπους να ζουν σε συνθήκες φτώχειας. Αντίστοιχα, χώρες της Λατινικής Αμερικής γνώρισαν τη χειρότερη οικονομική συρρίκνωση στην ιστορία τους, με αυξημένα ποσοστά ανεργίας που θα μπορούσε να ωθήσει 28 εκατομμύρια ανθρώπους στην ακραία φτώχεια [174]. Η πανδημία εξάλειψε το ισοδύναμο 255 εκατομμυρίων θέσεων εργασίας το 2020, απώλειες ιδιαίτερα υψηλές στη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική, τη Νότια Ευρώπη και τη Νότια Ασία. Το γεγονός αυτό οδήγησε την Παγκόσμια Τράπεζα στη χρηματοδότηση ύψους 160 δισεκατομμυρίων δολαρίων, τη μεγαλύτερη ανταπόκριση στην ιστορία της, σε 100 χώρες χαμηλού εισοδήματος να ανταποκριθούν στις υγειονομικές, οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις του COVID-19, συμπεριλαμβανομένων πόρων για την αγορά και διανομή των εμβολίων [175]. Ο αντίκτυπος της πανδημίας με όρους φτωχοποίησης περιοχών, αλλά και ολόκληρων πληθυσμών, ακόμα είναι εμφανής.

Την ίδια στιγμή που ο πλανήτης παρότρυνε τους κατοίκους του να παραμείνουν ασφαλείς κατ'οίκον, υπενθυμίζεται ότι τουλάχιστον 150 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ζούσαν σε καθεστώς αστεγίας το 2021, δηλαδή το 2% περίπου του παγκόσμιου πληθυσμού ήταν άστεγοι [176]. Εκτός από τις πρόδηλες επισφάλειες για

την υγεία και την σωματική ακεραιότητα των ατόμων που ζουν σε δημόσιους χώρους ή στον δρόμο, η έλλειψη στέγης συνδέεται με προβλήματα ψυχικής υγείας, με τον επιπολασμό μολυσματικών ασθενειών, καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παθήσεων, καθώς και χρόνιων νοσημάτων όπως άσθμα, ΧΑΠ, επιληψία, οι οποίες επιβαρύνουν ιδιαίτερα τις συνθήκες υγείας των ατόμων σε καθεστώς υγειονομικής κρίσης, όπου η πρόσβαση σε μέσα ατομικής προστασίας είναι ελλιπής, οι συνθήκες υγιεινής σχεδόν ανύπαρκτες, η έκθεση σε καιρικά και κοινωνικά φαινόμενα εξόχως έντονη, και ο συγχρωτισμός μεγάλος [177]. Καθώς ο κόσμος οχυρωνόταν ενάντια στην πανδημία, τα προληπτικά μέτρα για τον μετριασμό της εξάπλωσης της πανδημίας SARS-CoV-2, όπως η φυσική απομάκρυνση και τα εθνικά lockdown, η δυσκολία ομάδων να μπορέσουν να έρθουν κοντά σε πληθυσμούς που είχαν ανάγκη (outreach) απέδειξε ότι συλλογική ευημερία εξαρτάται όχι μόνο από την ικανότητα κάποιων να μπορούν να παραμένουν σπίτι, αλλά και από τη δυνατότητα κάποιων άλλων να έχουν ένα σπίτι για να κάνουν το ίδιο. Η έλλειψη στέγης, ακόμη και κατά τη διάρκεια μιας κρίσης, ανεξάρτητα από την εθνικότητα ή το νομικό καθεστώς, αποτελεί παραβίαση των ανθρωπίνων δικαιωμάτων, καθώς η βασική προστασία που παρέχει το δικαίωμα στη στέγαση είναι θεμελιώδης για την ανθρώπινη αξιοπρέπεια και τη διατήρηση της ζωής. Η ισότιμη πρόσβαση στην ασφάλεια και την ευημερία, αλλά και την ιατρική κάλυψη έναντι του ιού εκκίνησε δράσεις σε κάποιες περιπτώσεις για τη διασφάλιση στέγης, τροφής και φροντίδας υγείας στους ανθρώπους που ζουν στον δρόμο, ώστε να καταστούν διαθέσιμα τα αυτονόητα, όπως η χρήση εγκαταστάσεων με τρεχούμενο νερό και σαπούνι. Σημαντικό στοιχείο που θα πρέπει να σημειωθεί είναι ότι για τα άτομα σε καθεστώς αστεγίας ήταν απαραίτητο να διασφαλιστεί ότι δεν θα ποινικοποιούνταν και δεν θα τιμωρούνταν κατά την επιβολή της απαγόρευσης κυκλοφορίας ή των μέτρων περιορισμού, γεγονός το οποίο θα ενίσχυε την περιθωριοποίησή τους ακόμα περισσότερο [178].

Εκτός από τα άτομα που ζουν σε καθεστώς αστεγίας, 'ξεχασμένοι' πληθυσμοί στις φυλακές, διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για νόσηση από την COVID-19, εξαιτίας της συνύπαρξης και αλληλεπίδρασης πλήθους συστημικών παραγόντων. Σε έκθεση της Διεθνούς Αμνηστίας επισημαίνεται ότι τα άτομα που βρίσκονται υπό κράτηση έχουν συνήθως μεγαλύτερο υποκείμενο φορτίο ασθενειών, ζώντας σε υποβαθμισμένες συνθήκες υγιεινής σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [179]. Ταυτόχρονα, εκτίθενται

σημαντικά σε συνήθειες αυξημένου υγειονομικού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η κακή υγιεινή και η αδύναμη ανοσολογική άμυνα λόγω του στρες, της κακής διατροφής ή της επικράτησης ασθενειών όπως η φυματίωση και οι επιπλοκές από τη χρήση ναρκωτικών ή άλλων ουσιών. Αποτελεί κοινό τόπο ότι οι φυλακές τείνουν να έχουν υψηλό επιπολασμό ασθενειών, λοιμώξεων και παθογόνων μικροοργανισμών λόγω των κακών συνθηκών διαβίωσης, οι οποίες συχνά περιλαμβάνουν υπερπληθυσμό, αυξημένο συγχρωτισμό, δυσκολία πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας και δυσκολίες στη διατήρηση πρακτικών υγιεινής [180]. Η πανδημία αποκάλυψε την παραμέληση των υπηρεσιών υγείας στις φυλακές, καθώς και την εφαρμογή πρακτικών που δεν συνάδουν με τις οδηγίες δημόσιας υγείας σχετικά με την αντιμετώπιση και διαχείριση της πανδημίας, οι οποίες εφαρμόστηκαν στον υπόλοιπο πληθυσμό, όπως έλλειψη προληπτικών και προστατευτικών μέτρων στα καταστήματα κράτησης, ελλιπή απεύθυνση στα άτομα με προϋπάρχουσες παθήσεις και συννοσηρότητες, όπως διαβήτης, καρδιακές παθήσεις, άσθμα, υπέρταση και πνευμονικές λοιμώξεις [179].

Η πανδημία ξέσπασε λίγο μετά από δύο διαδοχικές κρίσεις, γεγονός που όρισε την περίοδο αυτή ως περίοδο πολλαπλών κρίσεων, με την οικονομική και τη μεταναστευτική να έχουν προηγηθεί, χωρίς ωστόσο αποσοβηθεί. Το γεγονός αυτό προσθέτει ένα σημαντικό στοιχείο επιδημιολογικής αξιολόγησης για την περίοδο της πανδημίας, λόγω της δυνητικά μεγαλύτερης έκθεσης των μεταναστών στον ιό και συνακόλουθης επιρρέπειας νόσησης. Την κατάσταση μπορεί να επιδεινώσουν περαιτέρω ο υψηλότερος επιπολασμός των συννοσηροτήτων στους πληθυσμούς αυτούς, καθώς και ο περιορισμός πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη και τις υπηρεσίες φροντίδας υγείας. Η παραμονή σε κλειστούς χώρους, ελεγχόμενους και χωρίς τη δυνατότητα εύκολης διαφυγής, η έλλειψη υγειονομικής ασφάλισης, συχνά σε συνδυασμό με ανεπαρκείς οικονομικούς πόρους, επηρέασαν αρνητικά την ικανότητα των μεταναστών να λάβουν προληπτικά μέτρα κατά της COVID-19. Ταυτόχρονα, σε χώρους κράτησης και εγκλεισμού, μετανάστες και πρόσφυγες δεν είχαν πάντα τη δυνατότητα ενημέρωσης για τις διαστάσεις της πανδημίας στη γλώσσα που καταλαβαίνουν, μία πρόσθετη ανισότητα που παρακωλύει την προσβασιμότητα στο βασικό αγαθό της υγείας. Στην Ελλάδα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ο κίνδυνος μόλυνσης από COVID-19 μεταξύ των προσφύγων και

των αιτούντων άσυλο στις δομές υποδοχής ήταν 2,5 έως 3 φορές υψηλότερος, γεγονός όμως που δεν συνοδεύτηκε από ένα ξέσπασμα πανδημικό εντός των καταυλισμών, πιθανότατα εξ αιτίας και της πιθανής ελλιπούς αναφοράς των κρουσμάτων σε παρόχους υγειονομικής περίθαλψης [181].

4.3 COVID-19: τέσσερα χρόνια μετά

Οι παγκόσμιες καταμετρήσεις της επίπτωσης της νόσου συνιστούν πλέον αναξιόπιστο δείκτη για τη διασπορά και πορεία της νόσου. Σύμφωνα με στοιχεία που δημοσιοποιεί ο Π.Ο.Υ. ο αριθμός των νέων εβδομαδιαίων κρουσμάτων μειώνεται χωρίς ωστόσο να ακολουθεί καθολική, πτωτική πορεία [182]. Τα δηλωθέντα κρούσματα δεν αντιπροσωπεύουν με ακρίβεια τα ποσοστά μόλυνσης λόγω της μείωσης των εξετάσεων και των σχετικών καταγραφών και αναφορών σε παγκόσμιο επίπεδο. Καθώς πολλές χώρες έχουν διακόψει την ειδική αναφορά για την COVID-19 και την εντάσσουν στην επιτήρηση των αναπνευστικών ασθενειών, παραμένει στη συνείδηση της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας το μέγεθος της απειλής που εξακολουθεί να συνιστά ο ιός, καθιστώντας απαραίτητη τη διατήρηση των μέτρων προστασίας και έγκαιρης παροχής κλινικής φροντίδας.

Το ξέσπασμα της πανδημίας άλλαξε την επιδημιολογία, με την έννοια ότι πρότεινε τη σύγκλιση διαφορετικών επιστημονικών πεδίων σε ένα διεπιστημονικό πλαίσιο ανταλλαγής απόψεων, πρακτικών και προτάσεων για τη συνολική διαχείριση του προβλήματος. Αυτό που έγινε κατανοητό ήταν ότι η ανάγκη για μία ολιστική προσέγγιση των ζητημάτων υγείας αποτελεί μία *sine-qua-non* συνθήκη για την ευημερία των πληθυσμών, η οποία περιλαμβάνει την απεύθυνση των επιμέρους προβλημάτων, την άμβλυση των ανισοτήτων και την προώθηση πρακτικών που θα θέσουν στο επίκεντρο τον άνθρωπο, ανεξαρτήτως κοινωνικο-οικονομικών και πολιτισμικών παραγόντων και διαστάσεων, αναγνωρίζοντας τον ανθρωπισμό ως τον πυρήνα του επιστημονικού και ανθρωπιστικού λόγου για τη διασφάλιση της ευημερίας και ευζωίας για όλους.

Κεφάλαιο 5^ο: Εισαγωγή στα μέτρα αντιμετώπισης πανδημιών αναπνευστικών ιών

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν σημαντικές προκλήσεις για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, καθώς περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παθογόνων όπως η γρίπη, η COVID-19, ο συγκυτιακός ιός, η παραϊνφλουένζα και ο ανθρώπινος πνευμονοϊός. Έχοντας την ικανότητα ταχύτατης εξάπλωσης, οδηγώντας σε αναπνευστικές ασθένειες που κυμαίνονται από ήπια συμπτώματα έως σοβαρές επιπλοκές και ακόμη και θανάτους, η πολύπλευρη και συνδυαστική προσέγγιση για τον μετριασμό της μετάδοσης, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη μείωση της επιβάρυνσης των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης καθίσταται σήμερα περισσότερο από ποτέ αναγκαία με την εμπειρία της πανδημίας να υπενθυμίζει τη σπουδαιότητα των συνδυασμένων δράσεων για τη διαχείριση των λοιμώξεων προς όφελος του συνόλου του πληθυσμού που βάλλεται.

5.1 Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Η θεραπεία των αναπνευστικών λοιμώξεων μέσω συμβατικών οδών, όπως η από του στόματος λήψη συνιστά μία από τις προσεγγίσεις για τη διαχείρισή τους. Τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορούν να παρέχουν μη επεμβατική και ανώδυνη παρέμβαση η οποία οδηγείται απευθείας στους πνεύμονες [183]. Οι εισπνεόμενοι αντιικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς τόσο για την προφύλαξη όσο και τη θεραπεία των αναπνευστικών λοιμώξεων. Η εισπνοή των αντιικών φαρμάκων παρέχει σημαντικά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά πλεονεκτήματα.

Η ριμπαβιρίνη είναι ένα συνθετικό νουκλεοσιδικό ανάλογο το οποίο έχει δείξει *in vitro* και *in vivo* δραστικότητα έναντι μερικών RNA και DNA ιών. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες ιογενείς λοιμώξεις, η ριμπαβιρίνη διατίθεται μόνο για συμπτωματική θεραπεία και αποδεικνύεται αποτελεσματική κατά των πνευμονοϊών [184]. Χρησιμοποιείται, επίσης, για τη θεραπεία του RSV σε βρέφη υψηλού κινδύνου, των ιογενών αιμορραγικών πυρετών και του ιού της ηπατίτιδας C και συχνά ως αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που προκαλούνται από τον RSV [185]. Οι κορωνοϊοί που σχετίζονται με το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoV) ή

το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) έχουν επίσης μελετηθεί στο πλαίσιο της θεραπείας με ριμπαβιρίνη και έχει προταθεί η συνδυαστική θεραπεία με πεγκυλιωμένη IFNα-2α. Η χορήγηση ριμπαβιρίνης με τη μορφή αερολύματος είναι αποτελεσματική και ασφαλής τόσο σε βρέφη όσο και σε ενήλικες σε σύγκριση με την από του στόματος χορηγούμενη ριμπαβιρίνη, η οποία προκαλεί αιμολυτική αναιμία. Η μακροχρόνια θεραπεία με εισπνεόμενη ριμπαβιρίνη για 10 μήνες για την παραϊνφλουένζα συνιστά ένα ανεκτό και ασφαλές σχήμα για βρέφη με σοβαρή συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια [186], ενώ πιθανός συνδυασμός ριμπαβιρίνης με λοπιναβίρη-ριτοναβίρη έχει θεωρηθεί αποτελεσματικός στα πρώιμα στάδια της πανδημίας κατά του SARS-CoV-2 [187]. Η αμανταδίνη ήταν το πρώτο αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της γρίπης και ιδιαίτερα κατά της γρίπης Α. Ωστόσο, οι φυσικές μεταλλάξεις στον διαμεμβρανικό τομέα, έχουν οδηγήσει σε νέα ανθεκτικά στην αμανταδίνη στελέχη της γρίπης Α [188]. Γενικά, η αμανταδίνη είναι καλά ανεκτή, αλλά λόγω του κινδύνου μειωμένης απέκκρισης σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με τις χαμηλότερες δόσεις και δόσεις επαρκείς για την κάθαρση κρεατινίνης. Πρόσφατα, λόγω της πανδημίας και της έλλειψης ειδικής θεραπείας προς αυτή την κατεύθυνση, έγιναν προσπάθειες να χρησιμοποιηθεί η αμανταδίνη στην καταπολέμηση του ιού. Παρατηρήθηκε ότι άτομα με νευρολογικές παθήσεις που έλαβαν χρόνια θεραπεία με αμανταδίνη παρουσίασαν ασυμπτωματική λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, ενώ έχει καταδειχθεί μια προκαταρκτική θεραπευτική επίδραση της αμανταδίνης σε ασθενείς με σοβαρή νόσο στη θεραπεία της COVID-19 [189].

Τη μεγαλύτερη ομάδα φαρμάκων για τη θεραπεία του ιού της γρίπης συνιστούν οι αναστολείς της νευραμινιδάσης, οι οποίοι είναι επί του παρόντος τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα και χρησιμοποιούμενα φάρμακα για τον σκοπό αυτό. Από αυτούς, η ζαναμιβίρη συνιστά θεραπεία των λοιμώξεων από τη γρίπη Α και Β το ίδιο και η φωσφορική οσελταμιβίρη, ενώ πέραν τούτων χρησιμοποιούνται οι περαμιβίρη και τη λαναμιβίρη [190], οι οποίες είναι αποτελεσματικές έναντι των περισσότερων στελεχών της γρίπης Α και Β και, σε αντίθεση με την αμανταδίνη, συνδέονται με χαμηλή τοξικότητα και είναι σημαντικά λιγότερο πιθανό να προκαλέσουν αυξημένη ανθεκτικότητα στα φάρμακα. Οι αναστολείς νευραμινιδάσης πρέπει να χορηγούνται εντός των πρώτων 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, καθώς η κορύφωση

του ιικού πολλαπλασιασμού στην αναπνευστική οδό λαμβάνει χώρα τις πρώτες 24 και 72 ώρες μετά τη μόλυνση με τον ιό της γρίπης. Τα βέλτιστα κλινικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται από τη χρήση οποιασδήποτε δραστικής ουσίας εντός των πρώτων 2 ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ ορισμένες μελέτες έχουν καταδείξει καλή κλινική ανταπόκριση, ακόμη και έως και 5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων [191]. Μνεία γίνεται από τους Świerczyńska, Mirowska-Guzel και Pindelska [192] ότι η χρήση των αναστολέων νευραμινιδάσης συντομεύει τη διάρκεια της θεραπείας και της νοσηλείας σε βαριά πάσχοντες ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας, με ταυτόχρονη μείωση του κινδύνου απώλειας ζωής. Σε ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη από γρίπη, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με φάρμακα αυτής της κατηγορίας το συντομότερο δυνατόν, ενώ για άτομα υψηλού κινδύνου κατά τις περιόδους έξαρσης της γρίπης η χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων συνιστά υποστηρικτικό πλαίσιο στον εμβολιασμό, ο οποίος παραμένει η κύρια μορφή πρόληψης κατά της γρίπης [193]. Η ζαναμιβίρη προτείνεται για εισπνοή από του στόματος ή για ενδοφλέβια χρήση για τη θεραπεία βαρέως πασχόντων, νοσηλευόμενων ασθενών με λοιμώξεις από τον ιό της γρίπης Α ή Β που θέτει τη ζωή τους σε κίνδυνο [194]. Για τη θεραπεία της λαρυγγοτραχειίτιδας, που προκαλείται από τον ιό της παραϊνφλουέντσας η χρήση κορτικοστεροειδών αποτελεί την κύρια θεραπεία, καθώς έχουν αποδειχθεί ευεργετικά για την καταπολέμηση ενός ήπιου έως σοβαρού περιστατικού. Σε μελέτη των Branche&Falsey σημειώνεται ότι έχει παρατηρηθεί πενταπλάσια μείωση των ποσοστών διασωλήνωσης σε παιδιά με σοβαρή λαρυγγοτραχειίτιδα που έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε αντίθεση εκείνα που δεν υποβλήθηκαν σε αντίστοιχη θεραπεία [195].

Παράλληλα, επισημαίνεται ότι η θεραπεία με κορτικοστεροειδή αποδεικνύεται αποτελεσματική, οδηγώντας σε λιγότερες επισκέψεις στα επείγοντα, λιγότερο συχνές επανεισαγωγές και σε βελτιωμένο ύπνο των παιδιών [195]. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα ή να χορηγηθούν ενδομυϊκά με τη μορφή δεξαμεθαζόνης ή πρεδνιζολόνης. Η δεξαμεθαζόνη υπερτερεί έναντι της βουδεσονίδης και της πρεδνιζολόνης στην αντιμετώπιση της λαρυγγοτραχειίτιδας και μπορεί να χορηγηθεί είτε ως δόση από το στόμα, είτε ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως [196]. Αντιστοίχως, η χρήση παρασκευασμάτων ανοσοσφαιρίνης περιέχουν

εξουδετερωτικό αντίσωμα έναντι του HIV και μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση.

Όλα τα παραπάνω, ωστόσο, συνοδεύονται με μία σειρά ανεπιθύμητων δράσεων. Παράγωγα αδαμαντάνης δύνανται να προκαλέσουν διέγερση, ψευδαισθήσεις, αϋπνία, ευερεθιστότητα, διαταραχές του ύπνου, συγκέντρωσης, σπασμούς και ορισμένες άλλες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ συχνά επηρεάζουν το πεπτικό σύστημα, προκαλώντας ναυτία, δυσπεψία και ηπατοτοξικότητα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, η χρήση του φαρμάκου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ σε ασθενείς με επιληψία, αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικής κρίσης [197]. Η χρήση της ριμπαβιρίνης συνδυάζεται με επιδράσεις στο έμβρυο (τερατογένεση ή ακόμα και εμβρυοκτόνες επιδράσεις) και ως εκ τούτου, απαιτούνται πρόσθετες κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της αερολυμένης ριμπαβιρίνης σε περίπτωση λοίμωξης από γρίπη [198]. Οι αναστολείς της νευραμινιδάσης είναι αποτελεσματικοί για τη θεραπεία της γρίπης όταν χορηγούνται το αργότερο 24-48 ώρες μετά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων της νόσου, αλλά δεν χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία άλλων οξέων ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Η ζαναμιβίρη έχει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, με αποτέλεσμα να χρησιμοποιείται μόνο σε μορφή εισπνοής, γεγονός που περιορίζει τη χρήση της για παιδιά προσχολικής ηλικίας και ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν πονόλαιμο, βρογχόσπασμο, πονοκέφαλο, ζάλη και λαρυγγικό οίδημα, ή αλλεργικές αντιδράσεις, ενώ το φάρμακο αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Στις ανεπιθύμητες δράσεις της ζαναμιβίρης περιλαμβάνονται, επίσης, διάρροια, εξάνθημα, ηπατοκυτταρική βλάβη, αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (ALT και AST), ουδετεροπενία και νεφρική ανεπάρκεια [199]. Αντίστοιχα, η περαμιβίρη, η οποία διοχετεύεται ενδοφλέβια για τη θεραπεία της οξείας γρίπης σε ενήλικες και παιδιά άνω των 2 ετών [200], χρήζει προσοχής στην προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι οποίοι απαιτούν ποσότητα ανάλογα με το επίπεδο κάθαρσης κρεατινίνης, ενώ στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται διάρροια, ουδετεροπενία, ναυτία, έμετος, εξάνθημα στο σημείο της ένεσης και αυξημένη AST και ALT, πυρετός, πρωτεϊνουρία, ερύθημα τυμπανικής

μεμβράνης, αναφυλακτικές αντιδράσεις, σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις όπως σύνδρομο Stevens-Johnson και απολεπιστική δερματίτιδα. Η από του στόματος θεραπεία με φωσφορική οσελταμιβίρη σχετίζεται με γαστρεντερικές επιπλοκές όπως ναυτία, έμετος, διάρροια και ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα όπως ίλιγγος, κόπωση, πονοκέφαλος, ζάλη και αϋπνία [201].

Για την πρόληψη της διάδοσης και την αντιμετώπιση διαφόρων ιογενών λοιμώξεων όπως η γρίπη, ο εμβολιασμός αποδεικνύεται μία εξόχως αποτελεσματική, σταθερή και βιολογικά ασφαλής μέθοδος για την αδρανοποίηση του ιού επηρεάζοντας σημαντικά την ανοσολογική απόκριση [184]. Η ανοσοποίηση παραμένει η κύρια στρατηγική για την πρόληψη και τον έλεγχο της γρίπης [202], ενώ η εμπειρία της πανδημίας ανακίνησε εύλογο σκεπτικισμό για τον εμβολιασμό ως την πλέον αναγνωρισμένη αποτελεσματική λύση. Παρά το γεγονός ότι τα ευρέως εφαρμοζόμενα εμβόλια για τον SARS-CoV-2 έχουν μειώσει σημαντικά τη σοβαρή νόσο COVID-19 και τη νοσηλεία, δημιουργούν μόνο περιορισμένες ανοσολογικές αποκρίσεις στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς και, κατά συνέπεια, δεν έχουν περιορίσει αποτελεσματικά τη μετάδοση του ιού [203]. Ο συνεχής ιικός πολλαπλασιασμός οδηγεί στη μετάλλαξη και τον ανασυνδυασμό, ενισχύοντας την ικανότητα του ιού να διαφεύγει από τις ανοσιακές αποκρίσεις και αυξάνοντας τη δυνατότητα μετάδοσής του [204]. Για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων λοιμώξεων, χρησιμοποιούνται ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια, ανασυνδυασμένα πρωτεϊνικά εμβόλια, ή εμβόλια με ιούς-φορείς και εμβόλια με βάση τα νουκλεϊκά οξέα DNA και mRNA [205]. Ωστόσο, η χρήση αυτών των τεχνολογιών στην ανάπτυξη βλεννογονικών εμβολίων αντιμετωπίζει συγκεκριμένες προκλήσεις, με αποτέλεσμα, ένας ελάχιστος αριθμός να είναι επί του παρόντος κατάλληλα για λοιμώδη νοσήματα του αναπνευστικού [206]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατανομή των εμβολίων για την COVID-19 χαρακτηρίστηκε από μεγάλες ανισότητες παγκοσμίως, γεγονός που σημαίνει ότι ορισμένες χώρες είχαν προλάβει να διανέμουν τη δεύτερη δόση εμβολίου, την ίδια στιγμή που κάποιες άλλες δεν είχαν εμβολιαστεί ποτέ [207].

Καθώς η επιστημονική κοινότητα αρχικά προήγαγε emphaticά τον λόγο περί εμβολιασμού σε ποσοστό 60-70% για την επίτευξη ανοσίας αγέλης [208] ο σκεπτικισμός κατά της συγκεκριμένης πρακτικής που συνίσταται σε ισχυρές, συχνά,

πεποιθήσεις σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση τους υπήρξε έντονος, διάχυτος και παγκόσμιος, επηρεάζοντας σημαντικά την προθυμία εμβολιασμού, η οποία σε μελέτες που διεξήχθησαν σε οκτώ χώρες, έδωσε σημαντικά ποσοστά απόκλισης, με τη Δανία να καταγράφει το υψηλότερο ποσοστό εμβολιαστικής προθυμίας με 79%, το Ηνωμένο Βασίλειο 65%, την Ιταλία 54%, τη Γερμανία 54% και τη Σουηδία 50%. Αντίθετα, στις ΗΠΑ το ποσοστό κυμάνθηκε στο 48%, στη Γαλλία στο 41% και στην Ουγγαρία στο 38%, ενώ στις έξι από τις οκτώ χώρες που μελετήθηκαν, πάνω από το 10% του δείγματος δήλωνε την παντελή του αντίθεση ως προς τη λήψη του εμβολίου [209]. Εκτός από τις ιδεολογικές ή ακόμα και τις ιδεοληπτικές διαθέσεις των ατόμων που επηρέασαν τελικά την επιλογή τους στην απόφαση εμβολιασμού, ακόμα και την επιλογή του είδους του εμβολίου, η ανασφάλεια του σύντομου χρόνου από το ξέσπασμα της επιδημίας και της κυκλοφορίας του λειτούργησε ανασταλτικά ως προς την τελική τους απόφαση. Πράγματι, αναφορές περί δύσπνοιας, πυρεξίας, έντονης κόπωσης, αλλά και θανάτου καταγράφηκαν σε λήπτες του εμβολίου Pfizer-BioNTech [210], ενώ ανεπιθύμητες ενέργειες των Oxford-AstraZeneca και του Moderna περιελάμβαναν κόπωση, πονοκέφαλο, ευαισθησία, τοπική δυσφορία, μυαλγία, πυρετό, ασθένεια, σκλήρυνση και αλλεργία του δέρματος. Παράλληλα, σε μελέτη με άτομα που έλαβαν εμβολιασμούς Moderna, τα οποία είχαν καρδιακή νόσο και COVID-19, σημειώθηκαν σοβαρές εκβάσεις, όπως θάνατος [210]. Περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας μετά από εμβόλιο mRNA (Pfizer και Moderna) και σύνδρομο Guillain-Barré, αλλά και θρόμβωση του εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου μετά από εμβόλια με ιικό φορέα (AstraZeneca) καταγράφονται επίσης στη σχετική βιβλιογραφία, καθώς και ενδείξεις για οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (AEDM) και εγκάρσια μυελίτιδα, σε λήπτες εμβολίων με ιικό φορέα όσο και με mRNA [211].

Σε κάθε περίπτωση, οι ιοί του αναπνευστικού, ως βασική αιτία ασθενειών στον άνθρωπο παγκοσμίως [1], σε όλες τις ηλικίες, με σοβαρή νοσηρότητα, κυρίως στα παιδιά [2] ταυτοχρόνως, όμως, και με μεγάλη συχνότητα σε ηλικιωμένους και ανοσοκατασταλαμένους [3], συνιστούν μείζον θέμα και μέγιστη πρόκληση για τη δημόσια υγεία. Η χρήση φαρμακευτικών παρεμβάσεων συνεπάγεται, όπως προαναφέρθηκε, σημαντικές επιβαρύνσεις για το ίδιο το άτομο σε πολλαπλά επίπεδα. Η πρόσφατη πανδημία αποτελεί απτή απόδειξη αυτής στις τοπικές

κοινότητες αλλά και παγκοσμίως. Με μέτρια έως έντονη συμπτωματολογία, οι ιοί μπορούν να αποβούν έως και μοιραίοι, ανάλογα με το ευρύτερο περιβάλλον στο οποίο αναπτύσσονται, τις υφιστάμενες συννοσηρότητες, αλλά και την επιδημιολογική τους πορεία.

5.2 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Με δεδομένο το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ιοί διασπείρονται από τον αέρα, την ύπαρξη αερολύματος και τη μεταφορά σταγονιδίων, επομένως με εξαιρετική ευκολία [212], οι **μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις (ΜΦΠ)** αντιμετώπισής τους συνιστούν εύχρηστους, αποτελεσματικούς και απλούς τρόπους, χαμηλού κόστους για τη δημόσια υγεία με στόχο την ελαχιστοποίηση της μετάδοσης και των επιπτώσεων των οξέων αναπνευστικών λοιμώξεων σε πανδημικά και μη πανδημικά περιβάλλοντα. Καθώς οι λοιμώξεις από ιούς του αναπνευστικού συστήματος έχουν συχνά υψηλή μεταδοτικότητα, παρουσιάζουν εποχική κατανομή και ποικίλουν επιδημιολογικά, η επιτήρηση μέσω δικτύων παρατήρησης νοσηρότητας διασφαλίζει τη δυνατότητα παρέμβασης, με στόχο αφενός την πρόληψη των σχετικών λοιμώξεων, προκειμένου να ελαττωθούν οι επιπτώσεις τους (πρωτογενής πρόληψη) και να βραχυυνθεί η διάρκειά τους (δευτερογενής πρόληψη), αφετέρου δε να ελαττωθούν οι πιθανές επιπλοκές τους (τριτογενής πρόληψη) [213].

Οι ΜΦΠ μπορούν να διακριθούν σε τρία διαφορετικά είδη: ατομικές, κοινοτικές και περιβαλλοντικές. Οι ατομικές ΜΦΠ περιλαμβάνουν συχνό πλύσιμο των χεριών, κάλυψη του βήχα και του φτερνίσματος και παραμονή στο σπίτι σε περίπτωση ασθένειας. Οι κοινοτικές ΜΦΠ περιλαμβάνουν την κοινωνική αποστασιοποίηση σε πολυσύχναστους χώρους, όπως σχολεία, χώροι εργασίας και χώροι λατρείας και προσωρινά lockdown, όταν χρειάζεται και τους εντατικούς ελέγχους, ενώ οι περιβαλλοντικές ΜΦΠ αφορούν τον τακτικό καθαρισμό επιφανειών που αγγίζουν συχνά πολλοί άνθρωποι, όπως παιχνίδια, ψυγεία και πόμολα.

Η κατανόηση του ρόλου των ΜΦΠ σε κάθε περίπτωση, αλλά ιδιαίτερα σε περιόδους πανδημικών εξάρσεων, είναι απαραίτητη για τη χάραξη πολιτικών δημόσιας υγείας, συνδυαστικά με φαρμακευτικές προτάσεις για την καταπολέμησή τους που θα οδηγήσει στην παροχή ενός βελτιωμένου πλαισίου ελέγχου των λοιμώξεων. Ξεκινώντας με την αναπνευστική εθιμοτυπία, η οποία θα πρέπει

καταστεί δεδομένη και μέσω της εκπαιδευτικής διαδικασίας κοινός τόπος από μικρή ηλικία [214], αυτές περιλαμβάνουν μία σειρά εφαρμογών και δράσεων που ενισχύουν το πλαίσιο καταπολέμησης των λοιμώξεων.

Η εμφάνιση της COVID-19 επιβάρυνε σημαντικά τα εθνικά συστήματα υγείας παγκοσμίως, ιδιαίτερα δε μέχρι το σημείο ενεργοποίησης υποχρεωτικών παρεμβάσεων δημόσιας υγείας, οι οποίες είχαν ως στόχο την επιπεδοποίηση της καμπύλης της επιδημίας και τη σταδιακή απομάκρυνση από τις επικινδυνότητες που ελλοχεύουν με τη διασπορά του ιού. Η έλλειψη μέσων ανοσοποίησης κατά την έναρξη της πανδημίας, οδήγησαν τα εθνικά συστήματα υγείας στην ΜΦΠ με ιδιαίτερη έμφαση και αυστηρότητα κατά το πρώτο έτος της πανδημίας. Οι παρεμβάσεις αυτές συνεχίστηκαν και μετά τη διάδοση της ανοσοποίησης, στοχεύοντας σε καλύτερα αποτελέσματα για τη διαχείριση της πανδημίας. Αναγνωρίζοντας την επίδραση που έχει στη διασπορά του ιού ο συγχρωτισμός και η επαφή των ατόμων μεταξύ τους, τα επιβαλλόμενα μέτρα έθεταν ως πρωταρχικό σκοπό τη μείωση του ρυθμού μετάδοσης των αναπνευστικών παθογόνων και την αποφυγή διάδοσης του ιικού φορτίου.

Η χρήση προστατευτικών масκών προσώπου προωθήθηκε εμφατικά, σχεδόν από την αρχή της πανδημίας, προκειμένου για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης από άτομα που έχουν μολυνθεί αλλά είναι ασυμπτωματικά και μεταδοτικά. Ορισμένες χώρες υιοθέτησαν άμεσα τα σχετικά μέτρα και ακολούθησαν συγκεκριμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη χρήση μάσκας, ενώ σε άλλες η χρήση του συγκεκριμένου μέσου γινόταν απαιτητή σε περίπτωση νόσησης. Πράγματι, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας επικαιροποίησε τις κατευθυντήριες γραμμές του για τη χρήση μάσκας μόλις στις 5 Ιουνίου 2020 [215], καθιστώντας τις απαραίτητες για το ευρύ κοινό σε περιπτώσεις ευρείας μετάδοσης και όταν η φυσική απομάκρυνση καθίστατο δύσκολη, όπως στα μέσα μαζικής μεταφοράς ή σε πολυσύχναστα περιβάλλοντα και χώρους υψηλού συγχρωτισμού [216]. Συνδυαστικά με τη χρήση απολυμαντικών χεριών και αντισηπτικών, η συστηματική και ορθή χρήση της μάσκας προσώπου μπόρεσε να μειώσει την αναπνευστική λοίμωξη στον γενικό πληθυσμό, παρά τις όποιες επιφυλάξεις ή πολιτισμικές συνισταμένες, οι οποίες τυχόν εμπόδιζαν τη συμμόρφωση προς της χρήση του συγκεκριμένου μέτρου [217]. Τα διαθέσιμα στοιχεία πιστοποιούν ότι η σχεδόν καθολική υιοθέτηση масκών, σε συνδυασμό με

συμπληρωματικά μέτρα δημόσιας υγείας, θα μπορούσε να μειώσει την εξάπλωση στην κοινότητα, εφόσον αυτά εφαρμόζονται απαρέγκλιτα και συντεταγμένα [218].

Η κοινωνική απομάκρυνση αποτέλεσε μέτρο παρέμβασης στη δημόσια υγεία που θα ελαχιστοποιούσε τις αλληλεπιδράσεις και τη φυσική επαφή το οποίο υιοθετήθηκε από την παγκόσμια κοινότητα λίγο μετά από το ξέσπασμα της πανδημίας. Εφαρμόστηκε με το κλείσιμο δημόσιων χώρων, την απαγόρευση δημόσιων συγκεντρώσεων και εκδηλώσεων, μέτρα τα οποία είχαν σημαντικό αντίκτυπο στην κοινωνική ζωή και την οικονομία, επηρεάζοντας αρνητικά τον βιοπορισμό των ατόμων. Ωστόσο, σε μελέτη των Thunström, Newbold, Finnoff και Συνεργατών υπογραμμίζεται ότι τα οικονομικά οφέλη από τις σωζόμενες ζωές υπερβαίνουν την αξία των προβλεπόμενων απωλειών του ΑΕΠ κατά περίπου 5,2 τρισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ [219]. Η επιλογή να εφαρμοστούν τέσσερις τύποι παρεμβάσεων κοινωνικής απομάκρυνσης, οι οποίοι αφορούσαν στο κλείσιμο των σχολείων, την τηλεργασία, την αυστηρή απομόνωση των κρουσμάτων και τη μείωση των επαφών στην κοινότητα, αποδείχθηκε εξαιρετικά αποτελεσματική στην επιπεδοποίηση της επιδημικής καμπύλη και τη μείωση του μέγιστου ημερήσιου αριθμού κρουσμάτων [220]. Η εφαρμογή περιορισμών στις καθημερινές μετακινήσεις (lockdown) αποδείχτηκε σημαντική για τον έλεγχο της διασποράς της λοίμωξης. Συσχετίζεται, μάλιστα, με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της COVID-19 και την αποφυγή της υπερφόρτωσης των δημόσιων νοσοκομείων, δίνοντας στους υγειονομικούς φορείς τη δυνατότητα βέλτιστης αντίδρασης και πιθανής καλύτερης οργάνωσης του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης [221]. Πράγματι, η εφαρμογή του lockdown αποδείχτηκε ότι συνέβαλε καταλυτικά στον περιορισμό του ιού, γεγονός το οποίο μεταφράζεται στην αποφυγή εκατομμυρίων θανάτων χάρη σε αυτού του είδους τις παρεμβάσεις από την αρχή της πανδημίας [222].

Στην Ευρώπη, η Ιταλία ήταν η πρώτη ευρωπαϊκή χώρα που ξεκίνησε σημαντικές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, και άλλες χώρες ακολούθησαν αμέσως μετά, κατά την περίοδο μεταξύ 2 Μαρτίου και 29 Μαρτίου 2020 [222]. Στην Ελλάδα, τα μέτρα περιορισμού εφαρμόστηκαν από την πρώτη στιγμή που ανακαλύφθηκε το πρώτο κρούσμα του COVID-19. Τα μέτρα ελέγχου ξεκίνησαν με την ακύρωση των δημόσιων εορταστικών εκδηλώσεων και ακολούθησε το κλείσιμο των σχολείων και των πανεπιστημίων στις 10 Μαρτίου 2020, ενώ δύο ημέρες αργότερα απαγορεύτηκε η

λειτουργία εμπορικών κέντρων και χώρων εστίασης. Τέλος, στις 23 Μαρτίου επιβλήθηκε εθνικός περιορισμός στις μετακινήσεις. Σημειωτέον, η Ελλάδα κήρυξε εθνικό lockdown στις 26 Φεβρουαρίου, όταν ο αριθμός των ενεργών κρουσμάτων COVID-19 ήταν μόλις 695 ασθενείς σε όλη τη χώρα [223].

Αυτή η στρατηγική της ταχύτατης αντίδρασης και της υιοθέτησης πολιτικών περιορισμού πριν υπάρξει σημαντικός αριθμός θυμάτων, σε συνδυασμό με την ανταπόκριση της ευρύτερης κοινότητας, οδήγησε στο εξαιρετικά επιτυχημένο αποτέλεσμα κατά της πανδημίας COVID-19, τουλάχιστον κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος. Τα επιδημιολογικά δεδομένα στη χώρα κατά το πρώτο εξάμηνο του 2020, μπορούν να θεωρηθούν ως μεγάλη επιτυχία σε σύγκριση με άλλες χώρες της ΕΕ και πρότυπο παγκοσμίως, ιδίως αν λάβουμε υπόψη ότι η Ελλάδα είχε τις χαμηλότερες δαπάνες υγείας στην Ευρώπη και σημειώνει σημαντικές ελλείψεις στο δημόσιο σύστημα υγείας ως αποτέλεσμα της πρόσφατης οικονομικής, αλλά και της ανθρωπιστικής κρίσης που ακολούθησε και εξελισσόταν με ιδιαίτερη ένταση στον ελλαδικό χώρο από το 2014, δημιουργώντας ένα εκρηκτικό μείγμα προκλήσεων για τη χώρα [97]. Το εύθραυστο ΕΣΥ κατέγραφε περικοπές άνω των 7 δισεκατομμυρίων ευρώ το 2019, όπου και διέθεσε για την υγεία λιγότερο από το 5% του ΑΕΠ, ήτοι 9,1 δισεκατομμύρια ευρώ [224]. Η μείωση των ιατρών από το 2010 έως το 2013 ανήλθε σε ένα ποσοστό της τάξεως του 35%, ενώ τα δημόσια νοσοκομεία στερούνταν 6.000 γιατρών και τουλάχιστον 25.000 παραϊατρικών επιστημόνων μέχρι το 2019. Ο αριθμός των δημόσιων νοσοκομείων μειώθηκε από 142 το 2009 σε 125 το 2017, ενώ από τα νοσοκομεία λοιμωδών νοσημάτων που είχαν συμπεριληφθεί σε αυτές τις περικοπές το ένα άνοιξε επειγόντως για να αντιμετωπιστεί η τρέχουσα κρίση στην υγεία. Ταυτόχρονα, οι νοσοκομειακές κλίνες είχαν μειωθεί από 38.115 σε 29.495 την ίδια περίοδο [225]. Το 2017 υπήρχαν 4,2 νοσοκομειακές κλίνες ανά 1.000 κατοίκους, ενώ ο μέσος όρος της ΕΕ ήταν 5,0 [209]. Η Ελλάδα διέθετε μόνο 565 κλίνες ΜΕΘ τον Φεβρουάριο του 2020 πριν από το ξέσπασμα της πανδημίας, ενώ μέχρι τις 31 Μαρτίου, ο αριθμός αυτός αυξήθηκε σε 870, με 703, 137 και 30 κλίνες ΜΕΘ σε δημόσια, ιδιωτικά και στρατιωτικά νοσοκομεία, αντίστοιχα [225].

Εντούτοις, μελέτη των Frangou, Karagiannis, Dimoroulou και Συνεργατών αποδεικνύει ότι κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και η καθυστέρηση της εισαγωγής στη ΜΕΘ από την έναρξη

των συμπτωμάτων, καθώς και οι αρχικές μετρήσεις κλινικής σοβαρότητας, σχετίζονται σημαντικά με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου των ασθενών με COVID-19 στις μονάδες εντατικής θεραπείας [226]. Το γεγονός αυτό καθιστά εν τέλει τη μελέτη της θνητότητας από COVID-19 μεταξύ των ασθενών που χρειάστηκαν εισαγωγή στη ΜΕΘ στην Ελλάδα συγκρίσιμη μεταξύ χωρών με διαφορετικά επίπεδα υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης που εφάρμοσαν διαφορετικά μέτρα και πολιτικές δημόσιας υγείας [226]. Πράγματι, παρά το γεγονός ότι βρισκόταν μεταξύ σφύρας και άκμονος, αλλά ακριβώς εξαιτίας αυτής της συνθήκης, η Ελλάδα ήταν η χώρα με την πρωιμότερη υιοθέτηση του αποκλεισμού ως απάντηση στην επιδημία, με αποτέλεσμα την χαμηλότερη θνητότητα 30 ημερών ανά εκατομμύριο πληθυσμού μετά τη Νορβηγία και τη Φινλανδία, οι οποίες ωστόσο είχαν επενδύσει σημαντικά στην ανάπτυξη του εγχώριου συστήματος υγείας [97].

Αντίθετα, άλλες χώρες της Νότιας Ευρώπης με παρόμοια στατιστικά στοιχεία με την Ελλάδα όσον αφορά τις ακαθάριστες εγχώριες δαπάνες υγείας και τη γήρανση του πληθυσμού, αλλά με καθυστερημένη υιοθέτηση της καραντίνας, υπέστησαν τις υψηλότερες απώλειες από την πανδημία [97]. Η αποτελεσματικότητα του lockdown φάνηκε λίγο αργότερα, με την επιστροφή σε ρυθμούς μίας σχετικής κανονικότητας, μετά την άρση των αυστηρών περιορισμών στις 5 Μαΐου 2020, όταν η Ελλάδα εισήλθε στην επόμενη φάση της αντιμετώπισης ενός αναμενόμενου δεύτερου κύματος COVID-19. Με την καλοκαιρινή περίοδο να ασκεί σημαντικές πιέσεις για την οικονομία της χώρας, η άρση των ταξιδιωτικών μέτρων, σε συνδυασμό με όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν τη διασπορά του ιού (ηλικιακή σύνθεση, συννοσηρότητες, ανεπαρκώς εξοπλισμένα νοσοκομεία) η εικόνα της πορείας της COVID-19 στη χώρα άλλαξε άρδην [227]. Οι ελάχιστες κλίνες ΜΕΘ σε αναλογία με τον πληθυσμό της παρέμειναν, καθώς το ξέσπασμα της πανδημίας βρήκε την Ελλάδα να έχει μόλις διέλθει από μια μακρόχρονη περίοδο βαθιάς οικονομικής και κοινωνικής κρίσης όπου το δημόσιο σύστημα υγείας βρισκόταν στα πρόθυρα της κατάρρευσης [228]. Με την έλευση του φθινοπώρου, η Ελλάδα άρχισε να αντιμετωπίζει ένα πολύ ισχυρότερο δεύτερο κύμα, με μια φάση καθυστέρησης μερικών εβδομάδων σε σύγκριση με άλλες ευρωπαϊκές χώρες, προφανώς λόγω της γεωγραφικής της θέσης και του μεσογειακού της κλίματος [98].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6^ο: Επιδημική δυναμική της νόσου COVID – 19 κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου σε δύο μεγάλες μητροπολιτικές περιοχές στην Ελλάδα – Υποθέσεις και επιπτώσεις των παρεμβάσεων στη δημόσια υγεία

Μεταφρασμένο από την κάτωθι δημοσίευση:

Cold-Season Epidemic Dynamics of COVID-19 in Two Major Metropolitan Areas in Greece: Hypotheses and Implications for Public Health Interventions

Spyros Sapounas¹, Angeliki Bistaraki², Edison Jahaj³, Anastasia Kotanidou³, Pagona Lagiou^{4,5}, Gkikas Magiorkinis⁴

Affiliations

- ¹National Public Health Organisation, Athens, Greece.
- ²Department of Nursing, School of Health Sciences, Hellenic Mediterranean University, Crete, Greece.
- ³First Department of Critical Care Medicine & Pulmonary Services - Evangelismos Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.
- ⁴Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.
- ⁵Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, United States.

Περίληψη

Πολλοί αναπνευστικοί ιοί, συμπεριλαμβανομένων των κορονοϊών, ακολουθούν τη δυναμική της εποχικής μετάδοσης. Η ανάλυση της κοινωνικής και περιβαλλοντικής μηχανικής της εμφάνισης του SARS-CoV-2 κατά την πρώτη ψυχρή περίοδο παρέχει πληροφορίες για το σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων. Αναλύσαμε όλα τα πλήρως ανωνυμοποιημένα δεδομένα περιπτώσεων SARS-CoV-2 σε δύο μητροπολιτικές περιοχές, την Αττική και τη Θεσσαλονίκη, που διαγνώστηκαν μεταξύ 1ης Σεπτεμβρίου και 31ης Δεκεμβρίου 2020. Η εμφάνιση του δεύτερου κύματος

στην Ελλάδα συνέβη κατά τους μήνες του Οκτωβρίου και Νοεμβίου. Οι διαγνώσεις SARS-CoV-2 στη Θεσσαλονίκη αυξήθηκαν σχεδόν εκθετικά κατά τα μέσα Οκτωβρίου, ταυτόχρονα με την αύξηση του ποσοστού των διαγνώσεων σε νέους ηλικίας 18–39 ετών. Το ίδιο μοτίβο παρατηρήθηκε και στην Αττική με καθυστέρηση σχεδόν 2 εβδομάδων, παρόλο που η Αττική είχε υψηλότερο επιπολασμό κρουσμάτων καθ' όλη τη διάρκεια του καλοκαιριού μέχρι το δεύτερο κύμα. Η θερμοκρασία τη νύχτα στη Θεσσαλονίκη έπεσε κάτω από τους 18° βαθμούς Κελσίου 3 εβδομάδες νωρίτερα από ό, τι στην Αττική. Η αύξηση της επιδημίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με το ποσοστό των περιπτώσεων που αποδίδονται στην ηλικιακή ομάδα των 18–39, καθώς και με την πτώση της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της νύχτας κάτω από τους 18°C και στις δύο μητροπολιτικές περιοχές, αλλά με χρονική διαφορά. Αυτό το μοτίβο μπορεί να αιτιολογηθεί λόγω της μετατόπισης των δραστηριοτήτων νυχτερινής διασκέδασης από τους ανοιχτούς στους κλειστούς χώρους, όταν πέφτει η θερμοκρασία τη νύχτα. Ο εμβολιασμός των νεαρών ατόμων μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για την επιβράδυνση της δυναμικής του SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου.

Εισαγωγή

Η παγκόσμια εμφάνιση του SARS-CoV-1 το 2003 περιορίστηκε επιτυχώς [229]. Ωστόσο, αρκετές περιπτώσεις εμφανίστηκαν στην Κίνα κατά τη διάρκεια του χειμώνα, παρόλο που δεν υπήρχαν ενδείξεις ενδημικής συνέχειας της επιδημίας [230]. Ενώ η ακριβής πηγή των κρουσμάτων του SARS-CoV-1 κατά τη διάρκεια του χειμώνα στην Κίνα δεν προσδιορίστηκε, η επανεμφάνιση του ιού προκάλεσε την ανησυχία ότι ο SARS-CoV-1 θα μπορούσε να ακολουθήσει ένα εποχικό μοτίβο παρόμοιο με τη γρίπη ή άλλους κοροναϊούς [231,232]. Οι γνώσεις μας γύρω από τα εποχικά πρότυπα των αναπνευστικών παθήσεων έχει εξελιχθεί με την πάροδο των χρόνων και έχουν διερευνηθεί αρκετές υποθέσεις, συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών παραγόντων [232] και της ευαισθησίας του ξενιστή [233]. Τα κρούσματα COVID-19 παγκοσμίως αυξήθηκαν ραγδαία από τον Οκτώβριο έως τον Νοέμβριο του 2020 και στη συνέχεια με αργό ρυθμό από τον Δεκέμβριο του 2020 έως τον Ιανουάριο του 2021 [234], με αποτέλεσμα ο μεγαλύτερος αριθμός θανάτων από COVID-19 να σημειώνεται κατά τη διάρκεια του 2020. Η γνώση της δυναμικής

της εμφάνισης της COVID-19 κατά την ψυχρή περίοδο θα επέτρεπε την ανάπτυξη στοχευμένων και έγκαιρων παρεμβάσεων.

Το πρώτο κύμα της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα είχε σχετικά χαμηλό αντίκτυπο. Μέχρι τις 30 Ιουνίου 2020, καταγράφηκαν 331 κρούσματα ανά εκατομμύριο κατοίκων και 18,5 θάνατοι ανά εκατομμύριο κατοίκων [235], ποσοστά πολύ χαμηλότερα από τα μέσα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Αυτή η σχετική επιτυχία στον έλεγχο της επιδημίας κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος θα μπορούσε να αποδοθεί, εν μέρει τουλάχιστον, στο αυστηρό εθνικό lockdown με εντολή παραμονής κατ'οίκον που επιβλήθηκε στις 23 Μαρτίου, 11 μόλις ημέρες μετά τον πρώτο καταγεγραμμένο θάνατο. Στις 4 Μαΐου 2020 αποφασίστηκε άρση του lockdown και σταδιακή κατάργηση των κανόνων κοινωνικής αποστασιοποίησης. Πριν από αυτό το πρώτο εθνικό lockdown, υπήρξε μια περίοδος 13 ημερών κατά τη διάρκεια της οποίας επιβλήθηκαν μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, όπως το κλείσιμο των σχολείων και η απαγόρευση των δραστηριοτήτων αναψυχής, συνεστίασης και δημόσιων συγκεντρώσεων.

Μεταξύ Μαΐου και τέλους Ιουνίου 2020, υπήρξε σταδιακή άρση των μέτρων προστασίας της δημόσιας υγείας με την επαναλειτουργία των σχολείων, των καταστημάτων λιανικής πώλησης και των εστιατορίων. Μεταξύ Ιουλίου και τέλους Αυγούστου, παρατηρήθηκε μια περίοδος ήπιας αύξησης των κρουσμάτων που συνεχίστηκε με πιο αργούς ρυθμούς τον Σεπτέμβριο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η επιδημιολογική κατάσταση αξιολογήθηκε ανά περιφέρεια με στοχευμένα μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης σε τοπικό επίπεδο, με υποχρεωτική χρήση μάσκας σε κλειστούς χώρους και μέσα μαζικής μεταφοράς σε όλη την ελληνική επικράτεια.

Ο πληθυσμός της Ελλάδας εκτιμάται σε 11 εκατομμύρια βάσει των στοιχείων της απογραφής του 2011, με το μεγαλύτερο ποσοστό να κατοικεί στις 2 κύριες μητροπολιτικές περιοχές, την Αττική και τη Θεσσαλονίκη. Η Αττική βρίσκεται στο μεσαίο προς νότιο τμήμα της χώρας, ενώ η Θεσσαλονίκη βρίσκεται στο βόρειο τμήμα. Στα μέσα έως τα τέλη Οκτωβρίου, σημειώθηκε ραγδαία αύξηση των κρουσμάτων στη Θεσσαλονίκη, η οποία οδήγησε σε μια σειρά στοχευμένων μέτρων προστασίας της δημόσιας υγείας (απαγόρευση κυκλοφορίας, κλείσιμο μπαρ και

εστιατορίων νωρίτερα τη νύχτα) και κατέληξε στην επιβολή τοπικού lockdown με εντολή παραμονής στο σπίτι στα τέλη Οκτωβρίου. Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε αύξηση των κρουσμάτων στην Αττική και σε άλλες περιοχές. Έτσι, επιβλήθηκε εθνικό lockdown με εντολή παραμονής στο σπίτι στις 7 Νοεμβρίου 2020.

Στην παρούσα έκθεση, αναλύοντας το επιδημιολογικό προφίλ των κρουσμάτων που σημειώθηκαν στη Θεσσαλονίκη (Μητροπολιτική Περιοχή Θεσσαλονίκης) και στην Αττική (Μητροπολιτική Περιοχή Αθηνών) μεταξύ 1ης Σεπτεμβρίου 2020 και 1ης Ιανουαρίου 2021, διερευνούμε πιθανές υποθέσεις αναφορικά με τη δυναμική της εμφάνισης του COVID-19 κατά την ψυχρή περίοδο.

Μέθοδοι

Δεδομένα

Τα μέτρα για την επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα για την προστασία της δημόσιας υγείας ρυθμίζονται στην Πράξη Νομοθετικού Περιεχομένου της 14.03.2020 (ΦΕΚ Α 64/14-03-2020) που επικαιροποιήθηκε με τον Νόμο 4764/2020. Ειδικότερα, το άρθρο 5 της Πράξης Νομοθετικού Περιεχομένου ορίζει ότι τα πλήρως ανωνυμοποιημένα δεδομένα του Προγράμματος Ιχνηλάτησης Επαφών της Ελληνικής Πολιτικής Προστασίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς μετά τις 31.12.2020. Σύμφωνα με το νόμο και κατόπιν αιτήματος προς το Πρόγραμμα Ιχνηλάτησης Επαφών της Ελληνικής Πολιτικής Προστασίας για άδεια διενέργειας συγκριτικής μελέτης των επιδημιών σε Αττική και Θεσσαλονίκη, δόθηκε έγκριση από το Πρόγραμμα Ιχνηλάτησης Επαφών της Ελληνικής Πολιτικής Προστασίας στις 11.01.2021 με ταυτόχρονη παραχώρηση των πλήρως ανωνυμοποιημένων στοιχείων κρουσμάτων COVID-19 με σκοπό τη δευτερεύουσα ανάλυση. Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε δημοσιευμένες εκθέσεις του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας για την περίοδο από 1η Σεπτεμβρίου 2020 έως 31η Δεκεμβρίου 2020 (Σχήμα 6.1). Η ιχνηλάτηση επαφών εφαρμόστηκε από την αρχή της πανδημίας στην Ελλάδα (αρχές Μαρτίου 2020), όταν η μετάδοση ήταν σε χαμηλά επίπεδα. Η Ελλάδα υιοθέτησε μια τυποποιημένη μέθοδο ιχνηλάτησης επαφών [236], μέσω τηλεφωνικών κλήσεων για επικοινωνία με άτομα που έχουν μολυνθεί, την απομόνωσή τους και την ταυτοποίηση των επαφών τους, ενώ

εισηγάγε όλες τις σχετικές πληροφορίες σε μια ηλεκτρονική πλατφόρμα. Η ιχνηλάτηση επαφών έγινε μόνο για τα επιβεβαιωμένα κρούσματα και όχι για ύποπτα κρούσματα. Η ηλεκτρονική βάση δεδομένων σχεδιάστηκε για να συμμορφώνεται με όλα τα πρωτόκολλα ασφαλείας και τους εθνικούς κανονισμούς σχετικά με τη χρήση και την προστασία των προσωπικών δεδομένων και κάθε ιχνηλάτης είχε τον δικό του μοναδικό κωδικό πρόσβασης για είσοδο στη βάση δεδομένων. Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν μόνο ανωνυμοποιημένα δεδομένα σύμφωνα με το άρθρο 5 της Πράξης Νομοθετικού Περιεχομένου ως δευτερεύοντα δεδομένα για τους σκοπούς της στατιστικής ανάλυσης ενώ η μελέτη παρουσιάζει συγκεντρωτικά δεδομένα χωρίς αναγνωρίσιμα προσωπικά δεδομένα. Ιστορικά δεδομένα θερμοκρασίας ελήφθησαν από δημόσια πηγή στο διαδίκτυο [237]. Η Αττική περιλαμβάνει τη Μητροπολιτική Περιοχή Αθηνών με συντεταγμένες (38.0458 ° Β, 23.8585 ° Α), ενώ η Θεσσαλονίκη περιλαμβάνει τη Μητροπολιτική Περιοχή Θεσσαλονίκης με συντεταγμένες (40.6401 ° Β, 22.9444 ° Α).

Μαθηματική Μοντελοποίηση

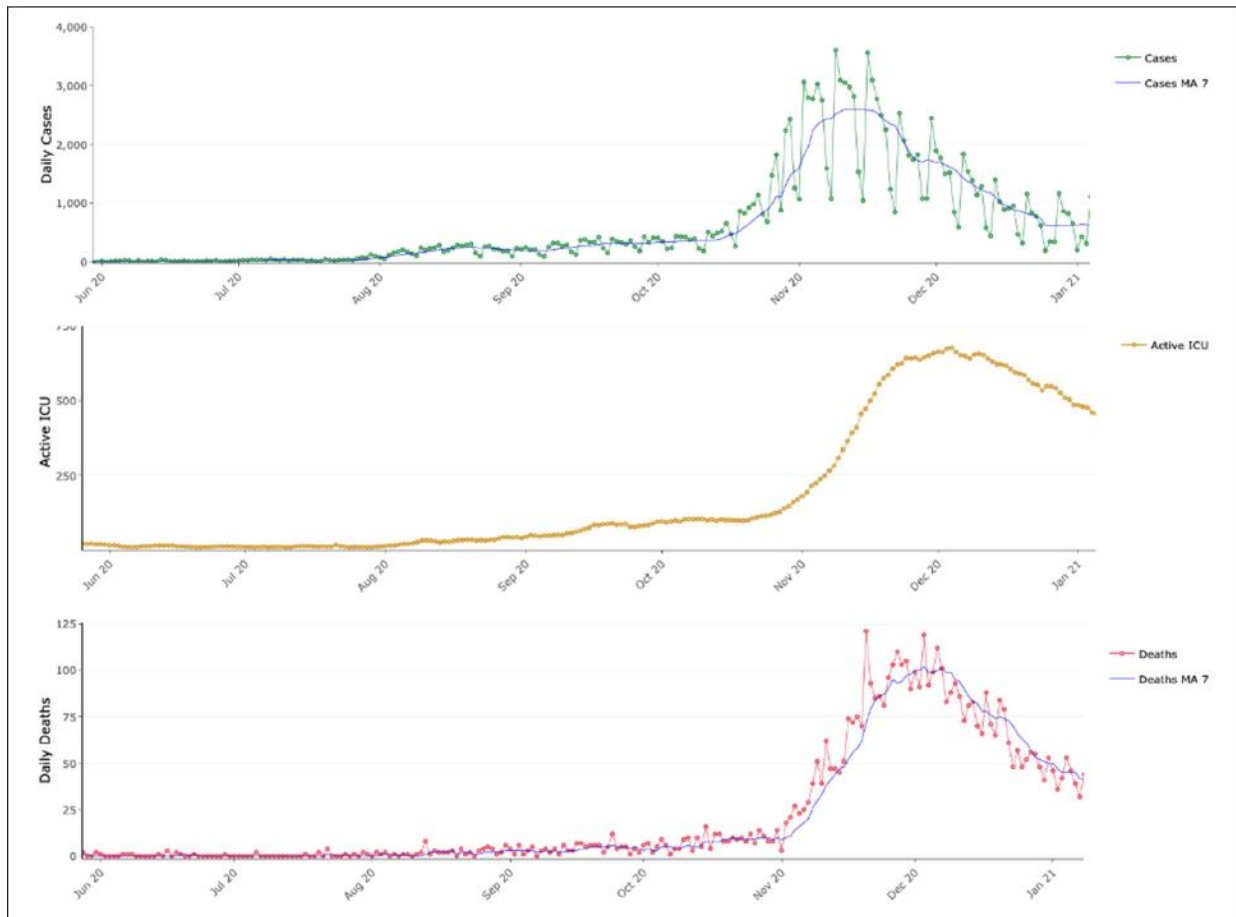
Εκτιμήσαμε τον αριθμό των ενεργών κρουσμάτων σε χρόνο t (E_t), δηλ. τον αριθμό των ατόμων που διαγνώστηκαν με SARS-CoV-2 που μπορούν δυνητικά να μεταδώσουν τον ιό, υποθέτοντας μια περίοδο μεταδοτικότητας 10 ημερών [238-240]. Οι εκτιμήσεις του ενεργού αριθμού αναπαραγωγής (R_t) για τον SARS-CoV-2 υπόκεινται σε πολλαπλές πηγές μεροληψίας (sources of bias) [241], συμπεριλαμβανομένου του αριθμού ποσοστού ελέγχων, όταν ο υπολογισμός του R_t βασίζεται σε κρούσματα, και της ηλικιακής κατανομής, όταν ο υπολογισμός του R_t βασίζεται στις νοσηλείες και στους θανάτους [242]. Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής μιας επιδημίας (R_0) μπορεί να υπολογιστεί βάσει ενός ντετερμινιστικού μοντέλου SIR (ευπαθής-μολυσμένος - αναρρωμένος) [243]:

$$R_0 = \frac{1}{(\gamma + \mu)t} \ln \frac{N(t)}{N(0)} + 1$$

όπου $N(t)$ είναι ο αριθμός των ατόμων που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 στο χρόνο t , $N(0)$ είναι ο αριθμός των ατόμων που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 στην αρχή

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

μιας εκθετικής φάσης εξάπλωσης, γ είναι το ποσοστό των ατόμων που παύουν να μεταδίδουν και μ είναι το ποσοστό των θανάτων. Η εξίσωση αυτού του τύπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της εξάπλωσης της επιδημίας υποθέτοντας ότι μπορούμε να χωρέσουμε μια εκθετική καμπύλη μεταξύ των χρονικών σημείων t και 0 .



Σχήμα 6.1

Επιδημιολογική δυναμική της νόσου Covid – 19 στην Ελλάδα κατά την περίοδο Ιουνίου 2020 και Ιανουαρίου 2021. Ημερησία αναφορά νέων διαγνώσεων Covid – 19 με τον επταήμερο κυλιόμενο μέσο όρο (MO 7), ασθενείς Covid – 19 σε ΜΕΘ και ημερήσια αναφορά θανάτων Covid – 19 με τον επταήμερο κυλιόμενο μέσο όρο (MO 7)

Ως υποκατάστατο δείκτη της εξάπλωσης της επιδημίας, εκτιμούμε έναν ενεργό ρυθμό αύξησης g_f της επιδημίας εφαρμόζοντας μια εκθετική καμπύλη εξάπλωσης σε ενεργά κρούσματα που παρατηρήθηκαν με διαφορά 10 ημερών. Υποθέτουμε ότι η θνησιμότητα του πληθυσμού είναι αμελητέα σε σύγκριση με το ρυθμό ανάρρωσης και, επομένως, η g_f μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τον αριθμό των ενεργών

κρουσμάτων που παρατηρήθηκαν με διαφορά 10 ημερών (δηλαδή, κατά τα χρονικά διαστήματα t και $t-10$) με τη βοήθεια του τύπου (1) ως εξής:

$$g_f = 1 + \ln\left(\frac{E_t}{E_{t-10}}\right)$$

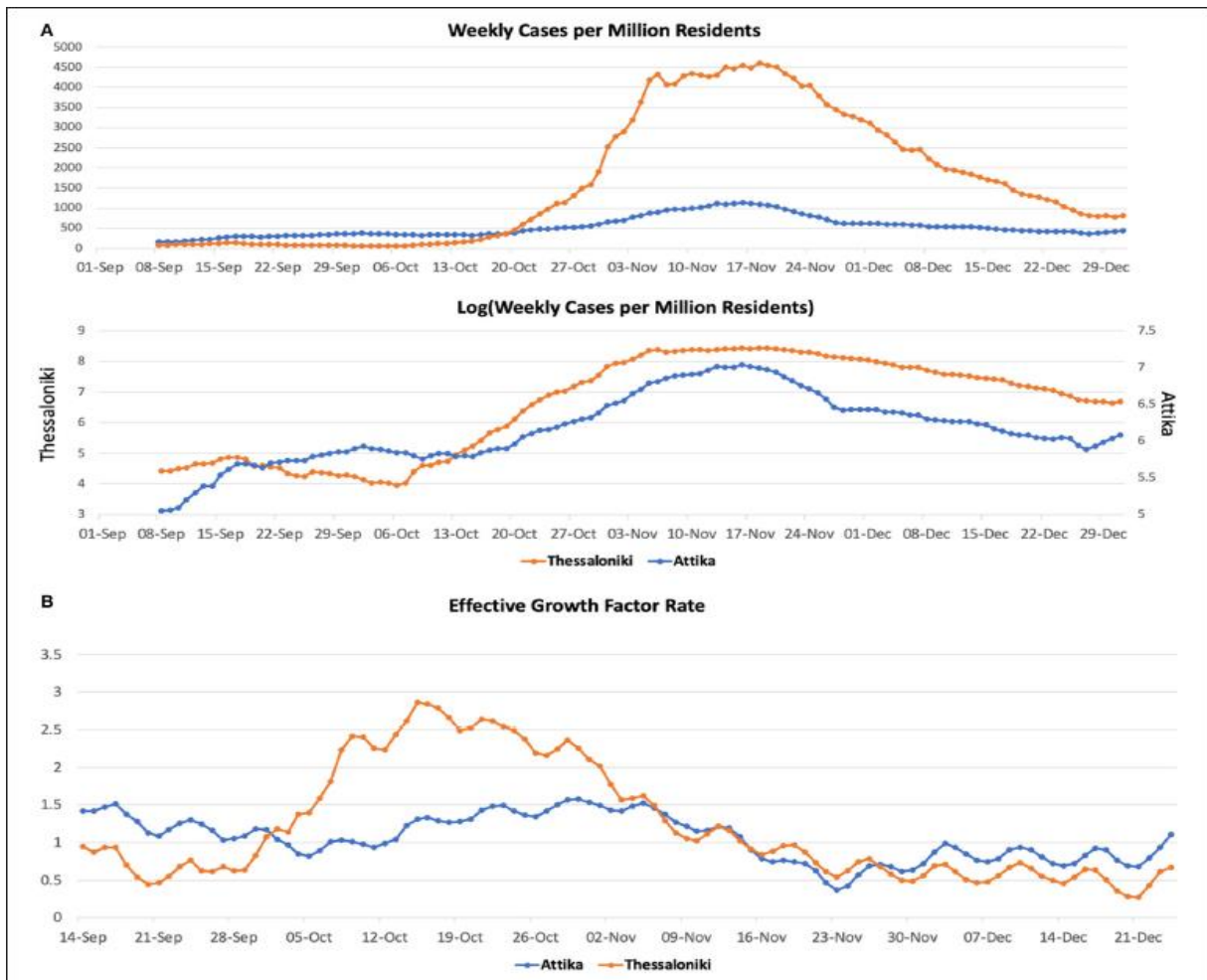
Στην πράξη, ο g_f είναι ένας δείκτης επιδημικής εξάπλωσης και μπορεί να αποτυπωθεί ως ο ενεργός αριθμός αναπαραγωγής ενός πρότυπου πληθυσμού που αυξάνεται βάσει ντετερμινιστικού SIR και εκθετικής εξάπλωσης μεταξύ χρονικών σημείων $t-10$ και t με αντίστοιχο επιπολασμό των E_{t-10} και E_t .

Αποτελέσματα

Εμφάνιση του δεύτερου κύματος σε Αττική και Θεσσαλονίκη

Τα εβδομαδιαία κρούσματα του SARS-CoV-2 ανά εκατομμύριο κατοίκων στην Αττική παρέμειναν στο επίπεδο των 300 κρουσμάτων από τις αρχές Σεπτεμβρίου έως τα μέσα Οκτωβρίου και στη συνέχεια αυξήθηκαν σταδιακά κατά 3 φορές έως τα μέσα Νοεμβρίου (Σχήμα 6.2A). Αυτή η δυναμική αποτυπώνεται από τις εκτιμήσεις του δείκτη ενεργού ρυθμού αύξησης (g_f) (Σχήμα 6.2B), που μειώθηκε τον Σεπτέμβριο από 1,4 σε κάτω από 1 και στη συνέχεια αυξήθηκε σταδιακά σε 1,6 μέχρι τις αρχές Νοεμβρίου.

Στη Θεσσαλονίκη, τα εβδομαδιαία κρούσματα SARS-CoV-2 ανά εκατομμύριο κατοίκων τον Σεπτέμβριο παρέμειναν στο επίπεδο των 50. Στη συνέχεια παρατηρήσαμε διπλασιασμό εντός των πρώτων 10 ημερών του Οκτωβρίου, τετραπλασιασμό έως τις 20 Οκτωβρίου και 40 φορές μεγαλύτερο αριθμό έως το τέλος Οκτωβρίου. Αυτές οι δυναμικές αποτυπώνονται από τις εκτιμήσεις του δείκτη ενεργού ρυθμού αύξησης (g_f) (Σχήμα 6.2B), οι οποίες παρέμειναν κάτω από το 1 τον Σεπτέμβριο, στη συνέχεια αυξήθηκαν γρήγορα στο 2,9 μέχρι τα μέσα Οκτωβρίου και στη συνέχεια μειώθηκαν κάτω από 1 μέσα στις πρώτες 10 ημέρες του Νοεμβρίου.



Σχήμα 6.2

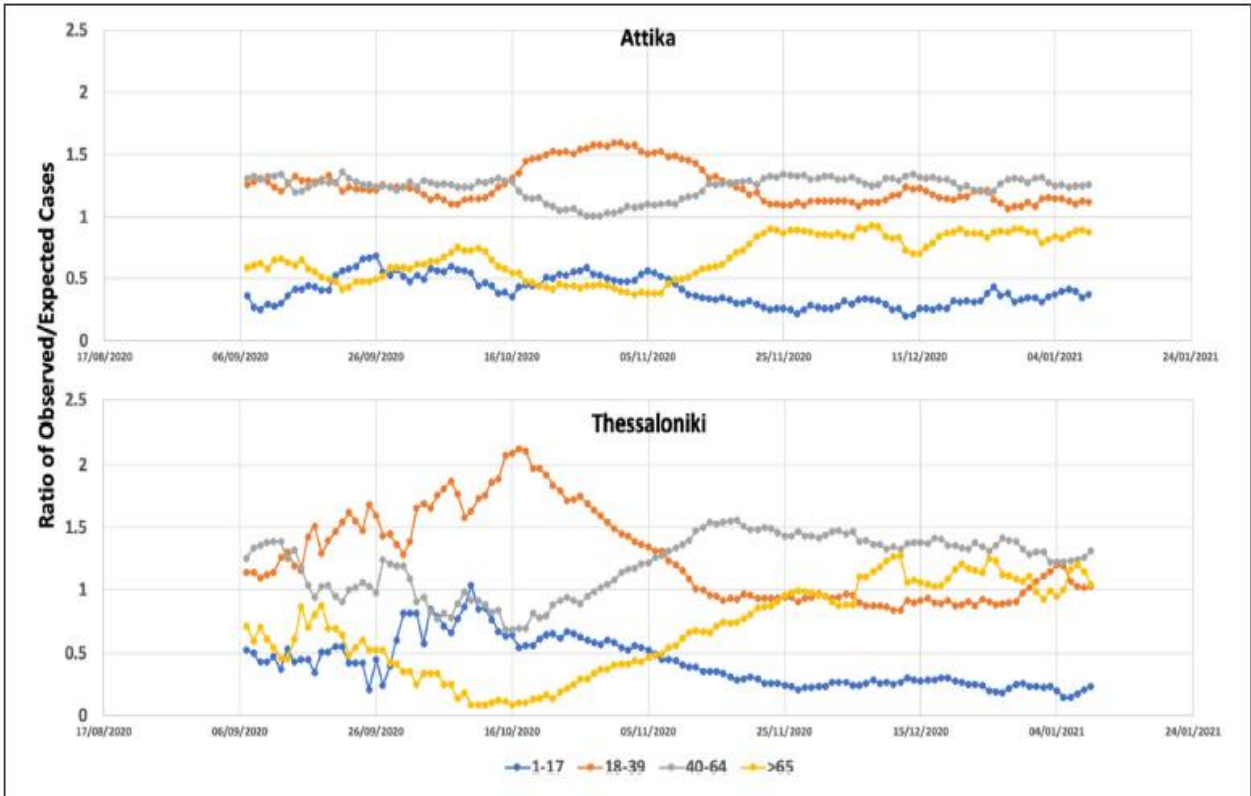
Κρούσματα Covid – 19 (A) και ενεργός ρυθμός αύξησης (B) στην Αττική και στην Θεσσαλονίκη μεταξύ Ιουνίου 2020 και Ιανουαρίου 2021

Η δυναμική του δεύτερου κύματος συμπίπτει με μεταβολή στην αναλογία κρουσμάτων ηλικίας 18–39 ετών

Μεταξύ Σεπτεμβρίου 2020 και Νοεμβρίου 2020, οι ηλικιακές ομάδες που είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης του SARS-CoV-2 στην Ελλάδα ήταν οι ενδιάμεσες ηλικιακές ομάδες (18–39 και 40–65 έτη). Από την άλλη πλευρά, οι νεότερες και οι μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες εμφάνιζαν αναλογικά λιγότερα κρούσματα. Όπως περιγράφηκε παραπάνω μέχρι τα τέλη Σεπτεμβρίου, τα κρούσματα στη Θεσσαλονίκη ήταν συνεχώς χαμηλά, αλλά η κατάσταση άλλαξε ραγδαία μεταξύ 10 και 20 Οκτωβρίου, όταν τα κρούσματα άρχισαν να αυξάνονται με σχεδόν εκθετικό ρυθμό. Η ταχεία αλλαγή στη δυναμική της μετάδοσης συνέπεσε με μια αύξηση κατά 100% του ποσοστού των κρουσμάτων της ηλικιακής ομάδας των 18–39 ετών, η

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

οποία είχε ως αποτέλεσμα όλες οι υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες να έχουν χαμηλότερα από τα αναμενόμενα κρούσματα (Σχήμα 6.3).



Σχήμα 6.3

Λόγος παρατηρούμενων προς αναμενόμενων διαγνώσεων Covid – 19 στις ηλικιακές ομάδες 0-17, 18-39, 40-65 και >65 στην Αττική και στην Θεσσαλονίκη μεταξύ Σεπτεμβρίου 2020 και Ιανουαρίου 2021

Από τα μέσα Οκτωβρίου έως τα τέλη Οκτωβρίου, επιβλήθηκε μια σειρά περιορισμών που αφορούσαν στην κοινωνική αποστασιοποίηση (κλείσιμο καταστημάτων νωρίτερα τη νύχτα, απαγόρευση κυκλοφορίας). Ακολούθησε σημαντική πτώση του g_f και του ποσοστού των κρουσμάτων στην ηλικιακή ομάδα των 18–39. Στις 7 Νοεμβρίου, επιβλήθηκε δεύτερο εθνικό lockdown. Στις 7 Νοεμβρίου, το ποσοστό των κρουσμάτων ηλικίας 18–39 μειώθηκε στη δεύτερη υψηλότερη θέση και μέχρι τις 15 Νοεμβρίου, τα παρατηρούμενα κρούσματα ήταν πολύ κοντά στον αναμενόμενο αριθμό κρουσμάτων για την συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Το ποσοστό των κρουσμάτων στις δύο ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας (40–65, >65) αυξήθηκε καθώς το ποσοστό των 18–39 μειώθηκε και παρέμεινε υψηλότερο από το αναμενόμενο μέχρι το τέλος Δεκεμβρίου.

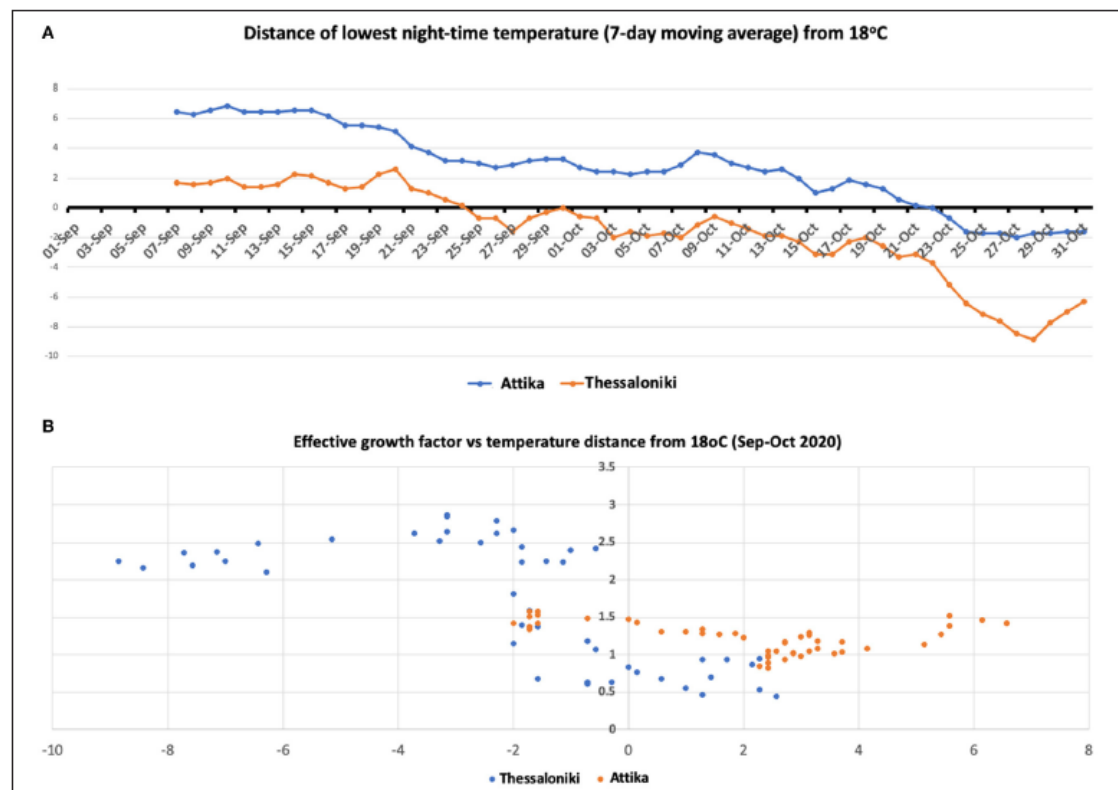
Παρόμοιο ηλικιακό μοτίβο παρατηρήθηκε και στην Αττική, με χρονική διαφορά 10 ημερών σχεδόν. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην ηλικιακή ομάδα των 18–

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

39, αν και στην Αττική, η αύξηση ήταν 50% σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα, και πολύ χαμηλότερη απ' ό,τι στη Θεσσαλονίκη. Αυτές οι δυναμικές στις ηλικίες 18 έως 39 πιθανότατα επιβραδύνθηκαν ως αποτέλεσμα των περιορισμών κοινωνικής αποστασιοποίησης που επιβλήθηκαν και κυρίως ως αποτέλεσμα του δεύτερου εθνικού lockdown. Όπως και στη Θεσσαλονίκη, το ποσοστό των δύο ομάδων μεγαλύτερης ηλικίας αυξήθηκε καθώς μειώθηκε το ποσοστό των περιπτώσεων ηλικίας 18-39 ετών, αν και όχι στο ίδιο επίπεδο. Έτσι, στην Αττική, στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 δεν παρατηρήθηκε αύξηση μεγαλύτερη από τον αναμενόμενο αριθμό κρουσμάτων.

Η μεταβολή στην επιδημική δυναμική συμπίπτει με πτώση της θερμοκρασίας τη νύχτα κάτω από τους 18°C

Η Θεσσαλονίκη βρίσκεται 300 χλμ. βόρεια της Αττικής. Το κλίμα μεταξύ αυτών των δύο περιοχών είναι αρκετά διαφορετικό, ειδικά κατά τη διάρκεια της νύχτας, με διαφορά 4-5 βαθμών όταν η θερμοκρασία φτάνει το χαμηλότερο σημείο τη νύχτα (Σχήμα 6.4A).



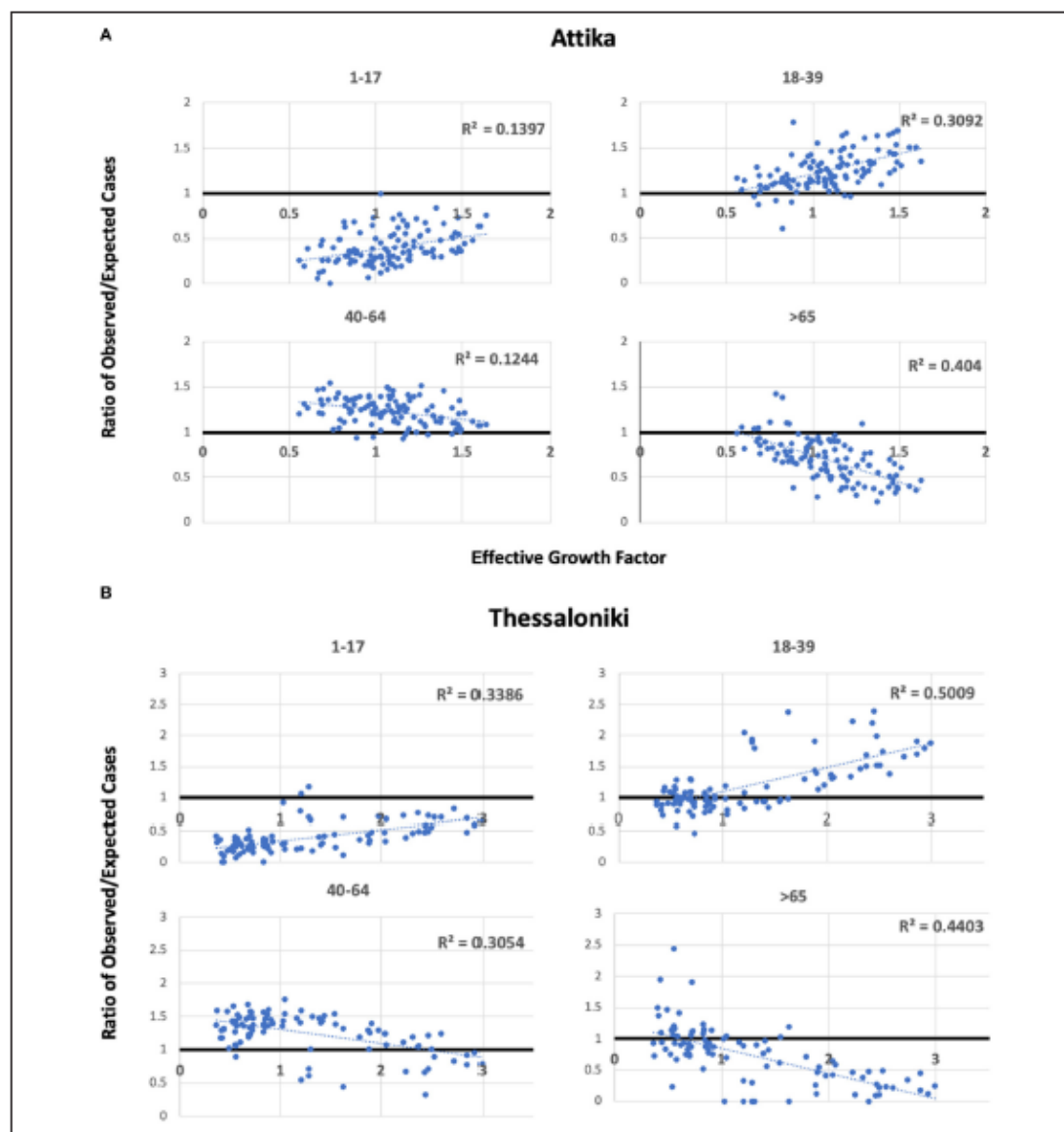
Σχήμα 6.4

(A) Επταήμερος κυλιόμενος μέσος όρος διαφοράς θερμοκρασίας από τους 18°C στην Αττική και στην Θεσσαλονίκη. (B) Γράφημα διασποράς του ενεργού ρυθμού αύξησης και του επταήμερου κυλιόμενου μέσου όρου διαφοράς θερμοκρασίας από τους 18°C στην Αττική και στην Θεσσαλονίκη

Η υψηλή περίοδος είναι η ίδια και για τις δύο πόλεις ανεξάρτητα από τη διαφορά του κλίματος. Θεωρήσαμε το κατώφλι των 18°C, όπως έχει οριστεί από τον ΠΟΥ ως ελάχιστη θερμοκρασία για ασφαλή και καλά ισορροπημένα εσωτερικά περιβάλλοντα κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου [244]. Η χαμηλότερη θερμοκρασία κατά τη διάρκεια της νύχτας έφτασε κάτω από τους 18 βαθμούς Κελσίου κατά το τέλος Σεπτεμβρίου στη Θεσσαλονίκη, ενώ στην Αττική (Αθήνα) η πτώση αυτή σημειώθηκε την τελευταία εβδομάδα του Οκτωβρίου. Το γράφημα διασποράς στικτοδιάγραμμα (Σχήμα 6.4B) του g_f σε σχέση με την απόσταση από τους 18°C έδειξε ότι το g_f αυξήθηκε όταν η θερμοκρασία έπεσε κάτω από τη ζώνη των 18°C, με το μεγαλύτερο αποτέλεσμα να παρατηρείται όταν η θερμοκρασία είχε πέσει κάτω από 16°C. Η πτώση της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της νύχτας έχει ως αποτέλεσμα την μεταφορά των νυχτερινών δραστηριοτήτων σε κλειστούς χώρους ενώ οι δραστηριότητες αφορούν σχεδόν αποκλειστικά σε ψυχαγωγία (μπαρ, κλαμπ). Κατά τη διάρκεια της θερμής περιόδου ωστόσο, οι δραστηριότητες αυτές λαμβάνουν χώρα σε ανοιχτούς, εξωτερικούς χώρους. Σε αυτές τις ψυχαγωγικές δραστηριότητες συμμετέχει κυρίως η ηλικιακή ομάδα των 18–39, γεγονός που συνάδει με την παρατήρηση ότι ο συσχετισμός τους με τον αριθμό των κρουσμάτων αυξήθηκε στη Θεσσαλονίκη και την Αττική. Η διαφορά φάσης στην εναλλαγή της αναλογίας της ηλικιακής ομάδας 18–39 μεταξύ Θεσσαλονίκης και Αττικής ταιριάζει επίσης με το μοτίβο της πτώσης στη θερμοκρασία.

Η μεταδοτικότητα του δεύτερου κύματος και η ηλικιακή ομάδα των ατόμων 18–39 ετών

Για να διερευνήσουμε την υπόθεση ότι η ομάδα των 18–39 ηγείτο της μετάδοσης στη Θεσσαλονίκη και την Αττική, σχεδιάσαμε σε ένα στικτοδιάγραμμα το λόγο παρατηρούμενου/αναμενόμενου αριθμού κρουσμάτων σε σχέση με τον ενεργό ρυθμό αύξησης (Σχήμα 6.5).



Σχήμα 6.5

Γράφημα διασποράς του λόγου παρατηρούμενων προς αναμενόμενων διαγνώσεων ανά ηλικιακή ομάδα και ο ενεργός ρυθμός αύξησης στην Αττική (A) και στην Θεσσαλονίκη (B).

Για τις δύο νεότερες ηλικιακές ομάδες, διαπιστώσαμε θετικές συσχετίσεις του ενεργού ρυθμού αύξησης με τον υψηλότερο από το αναμενόμενο ποσοστό

κρουσμάτων να εντοπίζεται στην ομάδα 18–39 και το χαμηλότερο από το αναμενόμενο ποσοστό κρουσμάτων στην ομάδα 1–17. Για τις δύο νεότερες ηλικιακές ομάδες, παρατηρήθηκαν αρνητικές συσχετίσεις του ενεργού ρυθμού ανάπτυξης με το υψηλότερο από το αναμενόμενο ποσοστό κρουσμάτων να εντοπίζεται στην ομάδα 40–64, ενώ το χαμηλότερο από το αναμενόμενο ποσοστό κρουσμάτων στην ομάδα >65. Αυτά τα μοτίβα παρατηρήθηκαν τόσο στη Θεσσαλονίκη όσο και στην Αττική, υποδηλώνοντας ότι η υποκείμενη δυναμική της εμφάνισης του δεύτερου κύματος ήταν παρόμοια. Το μοτίβο αυτό υποδηλώνει ενίσχυση της επιδημίας ως αποτέλεσμα της αυξημένης μετάδοσης στην ομάδα 18–39. Υποδηλώνει επίσης ότι η νεότερη ηλικιακή ομάδα ενεργούσε παθητικά στη συνεχιζόμενη δυναμική και ότι το ποσοστό τους αυξήθηκε ως αποτέλεσμα της αυξημένης μετάδοσης στην κοινότητα, μια παρατήρηση που υποστηρίζεται από προηγούμενη έρευνα. Από την άλλη πλευρά, η ηλικιακή ομάδα των 40–64 ενήργησε ως ενδιάμεσος φορέας με περισσότερα από τα αναμενόμενα κρούσματα, αν και το ποσοστό τους συσχετίστηκε αρνητικά με την αύξηση της μετάδοσης στην κοινότητα. Τέλος, η ομάδα άνω των 65 ετών λειτούργησε αποσβεστικά και ο ρόλος της ήταν μάλλον αρνητικός στην μετάδοση στη κοινότητα. Τα ηλικιακά μοτίβα μεταδοτικότητας παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα στην Αττική και τη Θεσσαλονίκη, αν και στη Θεσσαλονίκη, η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες.

Συζήτηση των ευρημάτων

Η επιδημία του SARS-CoV-2 στην Ελλάδα κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύματος είχε σημαντικό αντίκτυπο στο βόρειο τμήμα της χώρας, με επίκεντρο τη δεύτερη μεγαλύτερη μητροπολιτική περιοχή, τη Θεσσαλονίκη. Ο αριθμός των κρουσμάτων στη Θεσσαλονίκη αυξήθηκε ραγδαία κατά τον Οκτώβριο, ενώ προηγουμένως η επιδημία είχε μετριαστεί επιτυχώς χάρη σε έναν συνδυασμό τοπικών παρεμβάσεων κοινωνικής αποστασιοποίησης που συγκράτησαν τον αριθμό των κρουσμάτων κάτω από 100 ανά εκατομμύριο κατοίκων για περισσότερο από 3 μήνες. Στην Αττική παρατηρήθηκε επίσης αύξηση των κρουσμάτων με χρονική διαφορά 10 ημερών που επιβραδύνθηκε ως αποτέλεσμα του εθνικού lockdown που επιβλήθηκε στις 7 Νοεμβρίου 2020. Στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε την οικολογία της ταχείας

αύξησης της μεταδοτικότητας κατά το δεύτερο κύμα μελετώντας τη σχέση της ηλικιακής δομής του πληθυσμού και της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Διαπιστώσαμε ότι η ταχεία αύξηση της μετάδοσης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου συσχετίστηκε με λοιμώξεις μεταξύ των ηλικιών 18–39, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υπερμετάδοση κατά το δεύτερο κύμα ξεκίνησε από αυτή την ηλικιακή ομάδα. Είναι σημαντικό ότι ο συσχετισμός αυτός παρατηρήθηκε τόσο στην Αττική όσο και τη Θεσσαλονίκη. Αύξηση της αναλογίας της ομάδας 18–39 παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στη Θεσσαλονίκη και εν συνεχεία στην Αττική μετά από περίπου 10 ημέρες. Το επιδημιολογικό φορτίο ήταν σημαντικά χαμηλότερο στη Θεσσαλονίκη από ό,τι στην Αττική, υποδηλώνοντας ότι ο ρυθμός μετάδοσης δεν επηρεάστηκε από το πρώιμο κύμα υψηλότερου επιπολασμού που οδήγησε σε αυτή τη διαφορά φάσης. Δείξαμε ότι η νυχτερινή θερμοκρασία στη Θεσσαλονίκη έπεσε κάτω από το επίπεδο άνεσης των 16 C περίπου 1 μήνα νωρίτερα από ό,τι στην Αττική.

Αυτή η πτώση της νυχτερινής θερμοκρασίας στην Ελλάδα συνδέεται με δραστηριότητες διασκέδασης που μετακινούνται από τους ανοιχτούς στους κλειστούς χώρους, δραστηριότητες που οργανώνονται και στις οποίες συμμετέχουν άτομα που ανήκουν κυρίως στην ηλικιακή ομάδα των 18–39. Η κύρια διαφορά μεταξύ αυτών των δραστηριοτήτων και άλλων δραστηριοτήτων εργασίας ή ψυχαγωγίας είναι η μη χρήση μάσκας προστασίας και η ελάχιστη τήρηση των κανόνων κοινωνικής αποστασιοποίησης.

Ως αποτέλεσμα του αυξανόμενου αριθμού κρουσμάτων στη Θεσσαλονίκη, τέθηκε σε εφαρμογή μια σειρά παρεμβάσεων που στόχο είχαν τις δραστηριότητες νυχτερινής διασκέδασης και που περιελάμβαναν τον περιορισμό του ωραρίου λειτουργίας από την 9η Οκτωβρίου, την εφαρμογή μέτρων κοινωνικής αποστασιοποίησης, την απαγόρευση κυκλοφορίας τη νύχτα μετά τις 00.30 πμ από την 23η Οκτωβρίου και τέλος την επιβολή lockdown με εντολή «παραμονής στο σπίτι» την 30η Οκτωβρίου. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ενεργός ρυθμός αύξησης μειώθηκε σημαντικά όπως και το ποσοστό των κρουσμάτων από την ηλικιακή ομάδα των 18–39, υποδηλώνοντας ότι οι προηγούμενες παρεμβάσεις για

τη δημόσια υγεία επιβράδυναν επιτυχώς την εξάπλωση της επιδημίας.

Το δεύτερο κύμα της επιδημίας στην Αττική είχε το ίδιο ηλικιακό αποτύπωμα με αυτό της Θεσσαλονίκης, αλλά σημειώθηκε 10 ημέρες αργότερα, αν και ο επιπολασμός ήταν 5–6 φορές υψηλότερος στην Αττική. Η ραγδαία αύξηση των κρουσμάτων στη Θεσσαλονίκη σήμανε συναγερμό για περισσότερα μέτρα πρόληψης σε εθνικό επίπεδο που οδήγησε σε πανελλαδικό lockdown στις 7 Νοεμβρίου. Φαίνεται ότι ένα παρόμοιο μοτίβο επιδημίας θα μπορούσε να έχει εξελιχθεί στην Αττική με χρονική διαφορά 10 ημερών, αλλά διακόπηκε λόγω του lockdown της 7ης Νοεμβρίου. Πράγματι, η επιδημία στην Αττική επιβραδύνθηκε και το ποσοστό των ατόμων ηλικίας >65 ετών στο σύνολο των διαγνωσμένων κρουσμάτων δεν αυξήθηκε πάνω από τον αναμενόμενο αριθμό κρουσμάτων, με αποτέλεσμα χαμηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η μελέτη μας ανέδειξε την ανατομία της εμφάνισης του δεύτερου κύματος του SARS-CoV-2 και διερεύνησε τις υποθέσεις της αλλαγής των εποχών δείχνοντας το μοτίβο εμφάνισης βάσει ηλικίας και νυχτερινής θερμοκρασίας σε δύο μεγάλες μητροπολιτικές περιοχές στην Ελλάδα.

Η μελέτη έχει συγκεκριμένους περιορισμούς που πρέπει να αποσαφηνιστούν για να επιβεβαιωθεί η υπόθεσή μας. Ιδιαίτερα εμφανή αποτελέσματα θα είχαμε από μια αμερόληπτη μελέτη η οποία δεν κατέστη εφικτή έως τώρα και η οποία θα διεξάγονταν καθ' όλη τη διάρκεια του έτους και θα επέτρεπε την βαθύτερη κατανόηση της εποχικής δυναμικής του SARS-CoV-2.

Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τους οποίους δεν ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί μια τέτοια ενιαία μελέτη καθ' όλη τη διάρκεια του έτους κατά την ανάλυση. Πρώτον, η Ελλάδα βρισκόταν υπό αυστηρό lockdown μεταξύ Μαρτίου και Μαΐου 2020. Έτσι, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ήταν ιδιαίτερα περιορισμένα και, κυρίως, δεν μπορούν να συγκριθούν με δεδομένα που συλλέχθηκαν αργότερα κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού ή του φθινοπώρου του 2020. Μεταξύ Μαΐου 2020 και Σεπτεμβρίου 2020 η επίπτωση ήταν πολύ χαμηλή, όπως φαίνεται επίσης στο Σχήμα 1: τα κρούσματα, ο αριθμός των ασθενών στις ΜΕΘ και ο αριθμός των θάνατων ανά ημέρα ήταν εξαιρετικά χαμηλοί, επομένως υπάρχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την κυκλοφορία

του ιού και τα πρότυπα κοινωνικής ανάμειξης. Δεδομένου ότι η χαμηλή επίπτωση συνεχίστηκε κατά τη διάρκεια του Σεπτεμβρίου και του πρώτου δεκαημέρου του Οκτωβρίου, πιστεύουμε ότι τα δεδομένα που παρουσιάζονται εδώ επαρκούν για να αναδειχθεί η μεταβολή που οδήγησε στην απότομη άνοδο του SARS-CoV-2.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι οι δραστηριότητες σε εσωτερικούς χώρους (μπαρ, εστιατόρια) δεν επιτρέπονταν τουλάχιστον μέχρι τα τέλη Ιουλίου 2020, όταν πλέον η διασκέδαση σε εσωτερικούς χώρους ήταν εξαιρετικά περιορισμένη λόγω των υψηλών θερμοκρασιών. Τον Νοέμβριο του 2020 επιβλήθηκε γενικό lockdown (με απαγόρευση κυκλοφορίας) ως αποτέλεσμα της απότομης αύξησης των κρουσμάτων και των νοσηλειών, επομένως τα μοτίβα κοινωνικά ανάμειξης ήταν εντελώς διαφορετικά. Έχουμε συμπεριλάβει 2 μήνες μετά το lockdown για να δείξουμε τον τρόπο με τον οποίο άλλαξαν τα μοτίβα ανάμειξης. Το πρόγραμμα εμβολιασμού στην Ελλάδα ξεκίνησε ουσιαστικά στις αρχές Ιανουαρίου 2021 και έδωσε προτεραιότητα στον ευάλωτο πληθυσμό (ηλικιωμένοι, άτομα με υποκείμενα χρόνια νοσήματα) καθώς και στους επαγγελματίες υγείας. Αυτό σημαίνει ότι η μελέτη της μετάδοσης μετά τον Ιανουάριο του 2021 πρέπει να εξετάσει την εμβολιαστική κάλυψη που διέφερε σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Πρέπει να σημειωθεί ότι η μελέτη της επίδρασης των αυξανόμενων επιπέδων εμβολιασμού στις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες θα απαιτούσε πολύπλοκη μοντελοποίηση και ήταν πέρα από το πεδίο εφαρμογής της παρούσας εργασίας.

Τον Δεκέμβριο του 2020 εντοπίστηκαν οι πρώτες ανησυχητικές παραλλαγές του ιού, δηλαδή τα στελεχη Alpha, Beta και Gamma, που άλλαξαν σημαντικά την επιδημιολογία της επιδημίας από τον Ιανουάριο του 2021. Η παραλλαγή Alpha επικράτησε στην Ελλάδα από τον Φεβρουάριο έως τα τέλη της Άνοιξης του 2021. Έτσι, μετά τον Ιανουάριο του 2021 η επιδημία επηρεάστηκε επίσης από τη σταδιακή επικράτηση της παραλλαγής Alpha και, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να συγκριθεί με το προηγούμενο επιδημικό προφίλ. Την περίοδο Μαρτίου-Απριλίου 2021, εντοπίστηκε στην Ινδία η παραλλαγή Delta. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη μεταδοτικότητα καθ' όλη τη διάρκεια του καλοκαιριού και μέχρι τον Δεκέμβριο του 2022, όταν η παραλλαγή Omicron οδήγησε στην μεγαλύτερη αύξηση των

κρουσμάτων Covid-19 από την έναρξη της επιδημίας. Λαμβάνοντας υπόψιν τις παραπάνω δυναμικές επιδημιολογικές αλλαγές, η μελέτη δεδομένων από ολόκληρο το έτος δεν θα μπορούσε να παράσχει αμερόληπτα δεδομένα που θα προσέδιδαν πληροφορίες στην υπόθεσή μας. Σε κάθε περίπτωση, η σύγκριση που παρουσιάζουμε μεταξύ των περιόδων πριν από την αυξημένη επίπτωση καθώς και κατά τη διάρκεια της αυξημένης επίπτωσης είναι ενδεικτική της μεταβολής στη μετάδοση που οδήγησε σε αυξημένη μεταδοτικότητα. Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια του Οκτωβρίου 2021 το σενάριο αυξημένης μεταδοτικότητας παρατηρήθηκε εκ νέου, πρώτα στη Θεσσαλονίκη και στη συνέχεια στην Αττική (Σχήμα 6.6) όπως είχε συμβεί το 2020 σύμφωνα με την υπόθεσή μας. Ωστόσο, η συγκρισιμότητα μεταξύ αυτών των επιδημικών καμπυλών συγχέεται με τις διαφορές στην εμβολιαστική κάλυψη μεταξύ των δύο μητροπολιτικών περιοχών εκείνη την εποχή, γεγονός που δεν επιτρέπει την ασφαλή ολοκλήρωση όπως έγινε με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για το 2020. Η συνεχιζόμενη παρακολούθηση της κατάστασης κατά τα επόμενα έτη θα παράσχει ισχυρότερα στοιχεία σχετικά με τη συνέπεια στο μοτίβο και, ως εκ τούτου, θα επιβεβαιώσει την υπόθεσή μας.

Αν και είναι πιθανό σε διαφορετικά περιβάλλοντα, η εμφάνιση των κυμάτων SARS-CoV-2 κατά την ψυχρή περίοδο να προκληθεί από άλλους μηχανισμούς, η υπόθεσή μας, εάν επιβεβαιωθεί, θα έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ετοιμότητα ενόψει της ψυχρής περιόδου. Πρώτον, η μετατόπιση των δραστηριοτήτων διασκέδασης από τους εξωτερικούς στους εσωτερικούς χώρους κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου πρέπει να γίνεται σταδιακά και με τρόπο καλά ελεγχόμενο. Δεύτερον, μια επιτυχημένη στρατηγική εμβολιασμού θα πρέπει να στοχεύει στην αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης της ηλικιακής ομάδας των 18–39. Παρόλο που τα επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι χαμηλότερα στην ομάδα αυτή [245,246], ο ρόλος της στο κοινωνικό ιστό είναι κρίσιμος, καθώς φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την πορεία της επιδημίας. Όσον αφορά την ανοσία, αυτή η ηλικιακή ομάδα είναι πιθανό να αναπτύξει ισχυρότερες και μεγαλύτερες ανοσολογικές αποκρίσεις [247]. Έτσι, η δημιουργία ενός τείχους ανοσίας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι πιθανώς εφικτή και ανθεκτική. Η επιθυμητή κάλυψη, ωστόσο, πρέπει να είναι στο υψηλότερο δυνατό επίπεδο, πιθανώς πάνω από το μέσο όρο του πληθυσμού, δεδομένου ότι ο ρόλος τους στην υπερμετάδοση

φαίνεται να είναι σημαντικός. Υπό το φως των ευρημάτων μας, ο εμβολιασμός αυτής της ηλικιακής ομάδας μπορεί να είναι σημαντικός για την επιβράδυνση της δυναμικής άλλων αναπνευστικών ασθενειών, όπως η γρίπη, μια υπόθεση που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Κεφάλαιο 7^ο: Η προσπάθεια ελέγχου των ευάλωτων πληθυσμών – κλειστών δομών

Η περίοδος της πανδημίας επεφύλασσε ενδιαφέροντα πορίσματα για τη διάδοση έτερων αναπνευστικών ιών, όπως ο συγκυτιακός ιός και ο ιός της γρίπης, τα οποία συνδέονται στενά με της χρήση ΜΦΠ. Έρευνα των Παπαχρήστου, Ρόκκα, Σωτηριάδου και Συνεργατών [248], η οποία διεξήχθη σε τρεις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες και αντίστοιχα περιβάλλοντα εργασίας και διαβίωσης, αναζήτησε τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ΜΦΠ και της εξάπλωσης άλλων παθογονικά σημαντικών αναπνευστικών ιών, του RSV και της γρίπης.

Η περίοδος κατά την οποία ελήφθησαν δείγματα χωρίστηκε σε δύο ημερολογιακές φάσεις, μεταξύ Ιανουαρίου και Σεπτεμβρίου 2021 και Οκτωβρίου έως τέλη Δεκεμβρίου 2021, περίοδος όπου υπήρξε σχετική χαλάρωση των μέτρων, ακόμα και χρήσεως ΜΦΠ λόγω της εφαρμογής του προγράμματος εμβολιαστικής κάλυψης από την COVID-19, πλην της χρήσεως μάσκας σε κλειστούς χώρους. Και ενώ τα λιγότερο αυστηρά μέτρα που ελήφθησαν οφείλονταν στην προαγωγή του εμβολιασμού ως βέλτιστης λύσης για την προστασία από τον ιό, αυτό συνέβη κατά την περίοδο, ήτοι από τον Οκτώβριο κι εξής, η οποία χαρακτηρίζεται παραδοσιακά από εξάρσεις γρίπης και λοιπών αναπνευστικών λοιμώξεων. Οι επιδημίες αυτές κατά κανόνα ξεσπούν κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες, δεδομένης της σταθερότητας των ιών σε χαμηλότερες θερμοκρασίες, οι οποίοι παρουσιάζουν μεγαλύτερο ρυθμό μετάδοσης στους 5°C και, αντίστοιχα, μικρότερο ρυθμό μετάδοσης σε θερμοκρασίες πάνω από τους 30°C, με περιόδους επώασης να κυμαίνεται από 1 έως 4 ημέρες και τη μετάδοση να πραγματοποιείται, όπως είδαμε, μέσω του αέρα ή μέσω σταγονιδίων από το ένα μολυσμένο άτομο στο άλλο.

Πράγματι, ο «κρισιμότερος» χρόνος μετάδοσης για τους περισσότερους ιούς του αναπνευστικού στο Βόρειο Ημισφαίριο ξεκινά γύρω στον Οκτώβριο ως αποτέλεσμα

της μεταφοράς πολλών δραστηριοτήτων στους εσωτερικούς χώρους λόγω της πτώσης της θερμοκρασίας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, περισσότερο από μισό εκατομμύριο άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από τον ιό της γρίπης, ενώ περίπου 5 εκατομμύρια θα νοσήσουν κατά την ίδια περίοδο, προκαλώντας οξεία αναπνευστική νόσο που μπορεί να εμφανίζεται αφενός επανειλημμένα, αφετέρου επηρεάζοντας άτομα όλων των ηλικιών ανεξαιρέτως. Αντίστοιχα, ο RSV επηρεάζει σχεδόν 25 εκατομμύρια ανθρώπους και οδηγεί στο θάνατο σχεδόν 80.000 ασθενών ετησίως, με ιδιαίτερο επιπολασμό ανάμεσα στα παιδιά και λιγότερο τους ενήλικες, γεγονός το οποίο δεν έχει επιτρέψει τη μέχρι τώρα συλλογή στοιχείων για την κυκλοφορία του συγκεκριμένου ιού σε ενήλικες στην Ελλάδα.

Για τις ανάγκες της εν λόγω έρευνας, διεξήχθη προληπτικός έλεγχος σε άτομα από τρεις διαφορετικές εγκαταστάσεις, δηλαδή (α) εργάτες τμημάτων παραγωγής σε εργοστάσιο, (β) μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων και γ) άτομα που ζήτησαν να εξεταστούν για SARS-CoV-2, λόγω στενής επαφής με ασθενείς με SARS-CoV-2, ή δραστηριότητας υψηλού κινδύνου όπως κοινωνική επαφή με πολλά άτομα χωρίς προστασία, αλλά και λόγω εκδήλωσης συμπτωμάτων του αναπνευστικού.

Συνολικά, 2.225 ρινοφαρυγγικά δείγματα ελήφθησαν κατά τη διάρκεια του έτους 2021 ως μέρος της διαγνωστικής υπηρεσίας ρουτίνας και χωρίστηκαν στις δύο προαναφερθείσες ομάδες, χρονικά. Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν ταυτόχρονα για SARS-CoV2, RSV και ιό της γρίπης. Συνολικά 2.110 δείγματα ήταν αρνητικά για κάθε έναν από τους τρεις ιούς, 106 ήταν θετικά για SARS-CoV-2 και 9 ήταν θετικά για RSV από τα οποία 7 ανιχνεύθηκαν στην ομάδα των εργατών. Κανένα από τα δείγματα δεν βρέθηκε θετικό στον ιό της γρίπης και κανένα δείγμα δεν εμφάνισε συν-λοίμωξη. Συνολικά 1.390 (62,5%) δείγματα ελήφθησαν από εργάτες σε βιομηχανικές μονάδες, 695 (31,2%) από μονάδες φροντίδας και τα υπόλοιπα 140 (0,63%) από άτομα που ζήτησαν ενεργά να ελεγχθούν για SARS-CoV-2 από διάφορα σημεία ενδιαφέροντος. Οι έλεγχοι εντατικοποιήθηκαν μεταξύ Οκτωβρίου και Δεκεμβρίου 2021 καθώς περιμέναμε υψηλότερη επίπτωση RSV και γρίπης κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής και έτσι τα περισσότερα από τα δείγματα (2.056/2.225, 92%) αντιπροσωπεύουν το τέταρτο τρίμηνο του έτους (1/10/21–31/12/2021). Πραγματοποιήθηκε ακριβής δοκιμασία Fisher για να προσδιοριστεί εάν υπήρξε

σημαντική αλλαγή μεταξύ των χρόνων δειγματοληψίας, με τη χρήση των δύο εμπορικά διαθέσιμων kit RNA, το TANBead Nucleic Acid Extraction Kit (Taiwan Advanced Nanotech Inc., Taoyuan City, Taiwan) και το QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany), σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή, στοχεύοντας στην ανίχνευση των γονιδίων N (N1 και N2) για τον ιό SARS-CoV-2, μίας συντηρημένης περιοχής του γονιδίου M1 για τον ιό της γρίπης τύπου A και B και, τέλος, μίας συντηρημένης περιοχή τους γονιδίου N για τον συγκυτιακό ιό.

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη αφενός το γεγονός ότι οι εργάτες στις εξεταζόμενες βιομηχανικές μονάδες, όσο και η ομάδα ατόμων που ζήτησε ενεργά την εξέτασή της για SARS-CoV-2 αντιπροσωπεύουν μια κοινωνικά ενεργή ομάδα, που είναι πιθανό να ζουν με τις οικογένειές τους (σύζυγοι και παιδιά), σε αντίθεση με την ομάδα τροφίμων σε μονάδες φροντίδας, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τη λιγότερο ενεργή κοινωνική ομάδα, ωστόσο ανήκουν σε περιβάλλον υψηλού κινδύνου ως προς την αναπνευστική μετάδοση. Όπως προαναφέρθηκε η συντριπτική πλειοψηφία των δειγμάτων, ήτοι 2.110 (95%) από τα συνολικά 2.225 δείγματα ήταν αρνητικά και για τους τρεις ιούς. Από τα υπόλοιπα 115 δείγματα, τα 106 (92%) ήταν θετικά για SARS-CoV-2 και 9 (7,8%) ήταν θετικά για RSV. Κανένα από τα δείγματα δεν ήταν θετικό για τον ιό της γρίπης και σε κανένα δείγμα δεν ανιχνεύθηκε συλλοίμωξη.

Τα περισσότερα από τα δείγματα που ήταν θετικά στον SARS-CoV-2 βρέθηκαν στις μονάδες φροντίδας όπου παρατηρήθηκε ποσοστό θετικότητας 10% για την περίοδο ενδιαφέροντος, γεγονός το οποίο δεν προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη, καθώς ένα υψηλό ποσοστό θετικότητας για τον SARS-CoV-2 (6%) είχε επίσης παρατηρηθεί πριν τον Οκτώβριο του 2021, εύρημα συμβατό με την υψηλή μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 σε μονάδες χρόνιας φροντίδας. Ομοίως, δεν παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά μετάδοσης για τον RSV, παρόλο που υπήρχαν σαφείς ενδείξεις ότι ο ιός κυκλοφορούσε στην κοινότητα με θετικά δείγματα στους βιομηχανικούς εργάτες, αλλά και στα άτομα που ζήτησαν οι ίδιοι να εξεταστούν, και σε τουλάχιστον μία περίπτωση, ανιχνεύθηκε ένας ασθενής σε μονάδα φροντίδας. Κυρίως όμως, δεν βρέθηκε άλλο δείγμα θετικό στον RSV εντός της συγκεκριμένης μονάδας φροντίδας, παρόλο που αναλύθηκαν δείγματα και από άλλους τροφίμους. Τα επτά από τα εννέα

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

Θετικά δείγματα στον RSV βρέθηκαν στους εργαζόμενους βιομηχανικών μονάδων. Δύο από τα τέσσερα δείγματα ελήφθησαν σε διαδοχικές ημέρες κατά τον μήνα Νοέμβριο 2021, ενώ άλλα δύο δείγματα προς το τέλος του ίδιου μήνα με τρεις ημέρες διαφορά. Από τα τρία θετικά δείγματα που προέκυψαν μέσα τον μήνα Δεκέμβριο 2021, τα δύο ελήφθησαν την ίδια ημέρα και εντός της ίδιας βάρδιας εργασίας, ενώ το τρίτο ελήφθη την επόμενη ημέρα. Το ένα δείγμα που βρέθηκε θετικό για RSV στην ομάδα των ατόμων που ζήτησαν να εξεταστούν, υποδηλώνει μια δυνητικά υψηλότερη συχνότητα του RSV σε αυτή την ομάδα σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, αν και αυτό θα μπορούσε να είναι ένα τυχαίο εύρημα λόγω του μικρού μεγέθους αυτής της ομάδας. Η έλλειψη πρόσβασης σε περισσότερα δεδομένα, όπως δημογραφικά για την εν λόγω ομάδα περιορίζει το εύρος των εικασιών και πιθανών πορισμάτων.

Πίνακας 1 Κατανομή μολύνσεων των δύο μελετώμενων ομάδων το τελευταίο τρίμηνο του 2021

1/10/2021 – 31/12/2021	Total	SARS-CoV-2	RSV	Influenza
Industrial	1,374	1	7	0
Nursing home	614	65	1	0
Active test	68	3	1	0
Total	2,056	69	9	0

Πίνακας 2 Κατανομή μολύνσεων των δύο μελετώμενων ομάδων από Ιανουάριο 2021 έως Σεπτέμβριο 2021

1/1/2021 – 30/9/2021	Total	SARS-CoV-2	RSV	Influenza
Industrial	16	0	0	0
Nursing home	81	5	0	0
Active test	72	32	0	0
Total	169	37	0	0

Στο βιομηχανικό περιβάλλον εργασίας, η υποχρεωτική χρήση ΜΦΠ οδήγησε στον χαμηλό επιπολασμό της COVID-19 ανάμεσα στους εργαζομένους. Τα επτά θετικά δείγματα μεταξύ των εργατών στην βιομηχανική μονάδα θα μπορούσαν να σχετίζονται με τη μετάδοση στο χώρο εργασίας, καθώς παρατηρήθηκαν κοντά το ένα στο άλλο. Από την άλλη πλευρά, οι περιορισμοί κοινωνικής αποστασιοποίησης σε μονάδες χρόνιας φροντίδας είναι πιθανό να έχουν συμβάλει στη φαινομενικά

χαμηλότερη κυκλοφορία του RSV. Αυτό το εύρημα έχει σημαντικές επιπτώσεις καθώς έχει υποτιμηθεί η λοίμωξη από RSV, ως αιτιολογικός παράγοντας της σοβαρής αναπνευστικής νόσου στους ενήλικες [249,250]. Όπως έχει αποδειχθεί [251], η θνησιμότητα και η νοσηρότητα που προκαλείται από τον RSV σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας ήταν συγκρίσιμες ή πιο σοβαρές από εκείνες που οφείλονται στη γρίπη, με αποτέλεσμα όχι μόνο μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας (> 7 ημέρες) αλλά και χειρότερη μακροπρόθεσμη επιβίωση για όσους έχουν μολυνθεί από RSV σε σχέση με όσους μολύνθηκαν από γρίπη.

Οι φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως ο εμβολιασμός κατά του SARS-CoV-2, ήταν μια καινοτομία στην τρέχουσα πανδημία, καθώς επρόκειτο για νέο ιό. Για τον RSV, δεν υπήρχε διαθέσιμο και εγκεκριμένο εμβόλιο τον χρόνο διεξαγωγής της μελέτης, ενώ υπάρχουν περισσότερα από 30 υποψήφια εμβόλια καθώς και νέα μονοκλωνικά αντισώματα υπό αξιολόγηση. Από την άλλη πλευρά, τα προγράμματα εμβολιασμού κατά της γρίπης αποδεικνύονται πολύ ευεργετικά τόσο στην πρόληψη της λοίμωξης όσο και στη μείωση των επιπλοκών και της ανάγκης νοσηλείας. Ωστόσο τα περιστατικά που σημειώνονται κάθε χρόνο εξακολουθούν να είναι υψηλά. Στην παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκε κανείς να έχει μολυνθεί από τον ιό της γρίπης, αν και αναμενόταν υψηλή κυκλοφορία ως αποτέλεσμα των χαλαρών ΜΦΠ κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης. Είναι σημαντικό ότι οι λοιμώξεις από τον ιό της γρίπης αναφέρθηκαν στην Ελλάδα αρκετούς μήνες αργότερα, δηλαδή το πρώτο τρίμηνο του 2022, όταν παρατηρήθηκε ευρύτερη χαλάρωση των ΜΦΠ. Το γεγονός αυτό υποστηρίζεται από την ετήσια έκθεση του ECDC, η οποία δείχνει ότι οι περιορισμοί κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 συντόμευσαν την τυπική περίοδο γρίπης, καθώς επέστρεψε στα βασικά επίπεδα νωρίτερα από ό,τι τις προηγούμενες περιόδους.

Κεφάλαιο 8^ο: Αξιολόγηση παρεμβάσεων με χρήση αυτοδιαγνωστικών συσκευών ανίχνευσης του κορωνοϊού SARS – CoV – 2

Μεταφρασμένο κείμενο από την προ-δημοσίευση (preprint) όπως αναρτήθηκε στο medRxiv. Η τελική μορφή της δημοσίευσης βρίσκεται στο παράρτημα της παρούσης διατριβής:

On the impact of mass screening for SARS-CoV-2 through self-testing in Greece

Samuel Gilmour¹, **Spyros Sapounas**², Kimon Drakopoulos³, Patrick Jaillet¹, Gkikas Magiorkinis⁴, Nikolaos Trichakis¹

Affiliations

- ¹Operations Research Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, United States.
- ²National Public Health Organisation, Athens, Greece.
- ³Department of Data Sciences and Operations, Marshall School of Business, University of Southern California, Los Angeles, CA, United States.
- ⁴Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece.

Περίληψη

Η εμφάνιση της COVID-19 άσκησε πίεση στα εθνικά συστήματα υγείας και οδήγησε σε υιοθέτηση παρεμβάσεων δημόσιας υγείας με σκοπό την επιτεδοποίηση της καμπύλης της επιδημίας και τη συνεπακόλουθη μείωση του φορτίου νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι περισσότερες από τις παρεμβάσεις κατά το πρώτο έτος της πανδημίας ήταν μη φαρμακευτικές και αποσκοπούσαν στη μείωση των κοινωνικών επαφών μεταξύ των ατόμων, μια προσπάθεια που μείωσε τη μετάδοση όλων των αναπνευστικών παθογόνων, με μεγάλο όμως αντίκτυπο στην κοινωνική και οικονομική ζωή. Οι ειδικές παρεμβάσεις για τον SARS-CoV-2 περιελάμβαναν έλεγχο, δηλαδή τη διενέργεια δοκιμασιών σε ασυμπτωματικά άτομα, που διευκολύνθηκε σε μεγάλο βαθμό από τη διάθεση αυτοδιαγνωστικών συσκευών ανίχνευσης αντιγόνου πλευρικής ροής. Η σημασία των παρεμβάσεων αυτοδιάγνωσης για τον έλεγχο της

επιδημίας COVID-19 δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Μελετάμε ως υπόδειγμα-μοντέλο το πρόγραμμα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου για την COVID-19 που εφαρμόστηκε στην Ελλάδα, στο οποίο συμμετείχαν μεγάλοι, επίνοσοι πληθυσμοί που ελέγχονταν συστηματικά και προληπτικά, ώστε να καταστεί δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση λοιμώξεων. Χρησιμοποιώντας ένα νέο διαμερισματικό μοντέλο ποσοτικοποιούμε την αποτελεσματικότητα του προγράμματος για τον περιορισμό της πανδημίας COVID-19. Συντηρητικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι το πρόγραμμα μείωσε τον αναπαραγωγικό αριθμό κατά 4%, τις εισαγωγές στο νοσοκομείο κατά 25% και τους θανάτους κατά 20%, γεγονός που μεταφράστηκε σε περίπου 20.000 αποφευχθείσες νοσηλείες και 2.000 αποφευχθέντες θανάτους μεταξύ Απριλίου-Δεκεμβρίου 2021. Τα προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου είναι αποτελεσματικές παρεμβάσεις με ελάχιστη κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση, επομένως είναι ανεκτίμητα εργαλεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην ετοιμότητα έναντι της πανδημίας.

Εισαγωγή

Η παγκόσμια εμφάνιση της πανδημίας COVID-19 αιφνιδίασε ολόκληρο τον κόσμο με καταστροφικές συνέπειες. Κατά τη διάρκεια των ετών 2020-21, η εκτεταμένη μετάδοση στην κοινότητα του παθογόνου SARS-CoV-2 οδήγησε πολλές φορές σε πρωτοφανή ζήτηση για πόρους υγειονομικής περίθαλψης, γεγονός που απαιτούσε από τα εθνικά συστήματα υγείας σε όλο τον κόσμο να λειτουργούν πέρα από τις δυνατότητές τους. Ως απάντηση σε αυτήν την κατάσταση έκτακτης ανάγκης για τη δημόσια υγεία, οι κυβερνήσεις και οι τοπικές αρχές υιοθέτησαν διαφορετικές στρατηγικές παρέμβασης στην προσπάθειά τους να περιορίσουν την εξάπλωση της νόσου COVID-19, οι οποίες κυμαίνονται από παροχή συμβουλών προς το κοινό έως εντολές για χρήση μάσκας προστασίας, ταξιδιωτικούς περιορισμούς και αυστηρά περιοριστικά μέτρα.

Σε αυτή την εργασία, μελετάμε το νέο πρόγραμμα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου έναντι του COVID-19 που εφαρμόστηκε στην Ελλάδα. Τα προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου περιλαμβάνουν μεγάλους, ευπαθείς πληθυσμούς που υπόκεινται σε ελέγχους τακτικά και προληπτικά, ώστε να καταστεί δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση των λοιμώξεων. Στόχος μας είναι να ποσοτικοποιήσουμε

την αποτελεσματικότητα του ελληνικού προγράμματος μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου για τον περιορισμό της πανδημίας COVID-19, ιδιαίτερα τον αντίκτυπό του στην αποτροπή νοσηλείων και των θανάτων. Επιδιώκουμε επίσης να αποκτήσουμε γνώσεις σχετικά με τις βέλτιστες πρακτικές και τα διδάγματα που αντλήθηκαν από τις επιχειρησιακές αποφάσεις που ελήφθησαν. Η ανάλυση θα μπορούσε να βοηθήσει στην παροχή πληροφόρησης προς τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής που εξετάζουν στρατηγικές περιορισμού μίας επιδημίας, ιδίως ως προς το αν θα αναπτύξουν προγράμματα ελέγχου, σε περίπτωση πανδημίας στο μέλλον.

Η επιλογή της στρατηγικής που πρέπει να ακολουθηθεί και των παρεμβάσεων που πρέπει να πραγματοποιηθούν για την καταπολέμηση της πανδημίας COVID-19 κατέστησε τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής αντιμέτωπους με περίπλοκα διλήμματα σχετικά με την εξισορρόπηση των αναμενόμενων αρνητικών και θετικών συνεπειών για κάθε παρέμβαση. Οι αρνητικές συνέπειες σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα δυνητικά επιβλαβών επιπτώσεων, όπως το άμεσο οικονομικό κόστος, η αναστολή λειτουργίας των σχολείων με αποτέλεσμα τη διακοπή της εκπαίδευσης, οι δυσμενείς επιπτώσεις στην ψυχική υγεία και άλλα. Οι θετικές συνέπειες αφορούσαν κυρίως στην αποτελεσματικότητα της παρέμβασης ως προς την τελική ανακούφιση της πίεσης στο σύστημα υγείας και τη διάσωση της ζωής.

Η πρόβλεψη των συνεπειών μιας παρέμβασης κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 ήταν, βεβαίως, από μόνη της ένα πολύ απαιτητικό ζήτημα. Για ορισμένες παρεμβάσεις που είχαν υιοθετηθεί σε προηγούμενες πανδημίες προκαλούμενες από αναπνευστικούς ιούς, παρόμοιες με τη νόσο COVID-19, η υπάρχουσα τεκμηρίωση στη βιβλιογραφία, αν και περιορισμένη, παρείχε καθοδήγηση και ανεκτίμητη εμπειρία. Επομένως, οι αναλύσεις νέων παρεμβάσεων χωρίς ιστορικό προηγούμενο πριν από την COVID-19 θα μπορούσαν να αποδειχθούν ζωτικής σημασίας για την ενημέρωση σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο ανταποκρινόμαστε σε μελλοντικές κρίσεις. Τα προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου ως παρεμβάσεις για λοιμώδη νοσήματα, και ιδιαίτερα για οξείες ιογενείς λοιμώξεις, εφαρμόστηκαν για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Συγκεκριμένα, οι τεχνολογικές και επιστημονικές εξελίξεις στον διαγνωστικό έλεγχο, σε συνδυασμό με τις ισχυρές δυνατότητες της αλυσίδας παραγωγής και εφοδιασμού, επέτρεψαν σε

λίγες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, να προμηθευτούν και να διανείμουν αυτοδιαγνωστικά κιτ στο κοινό σε μαζική κλίμακα.

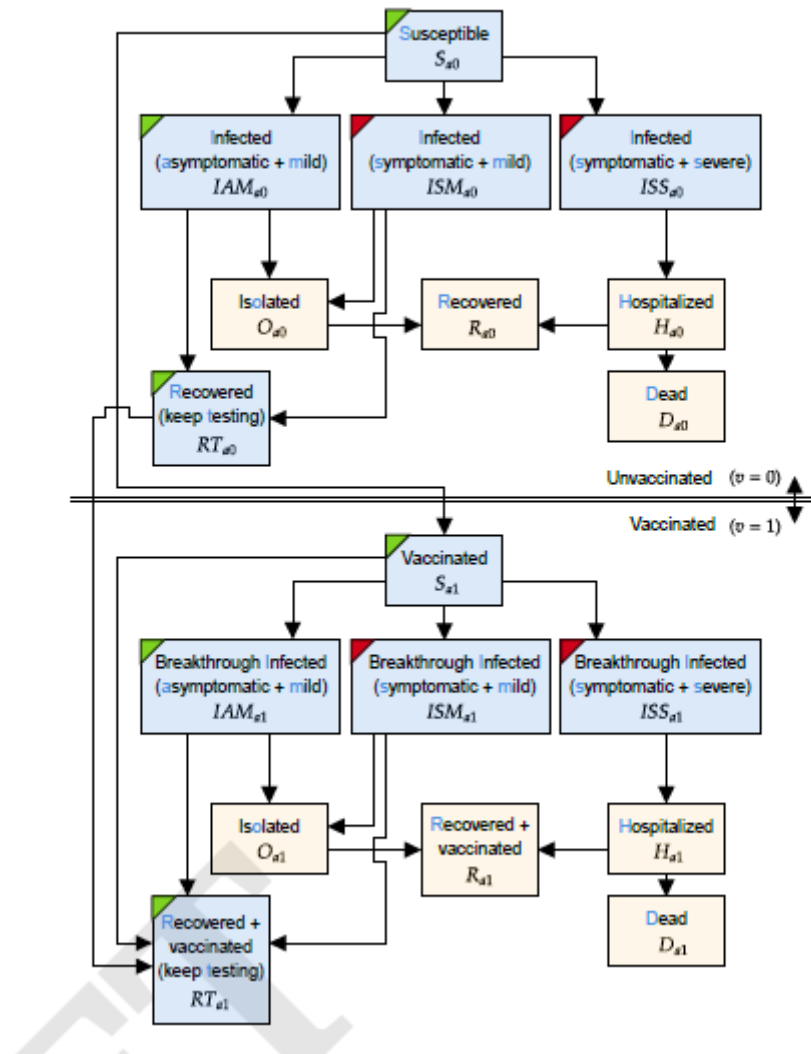
Το ελληνικό πρόγραμμα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου ή αυτοδιάγνωσης ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2021 και υλοποιήθηκε σε διαφορετικές φάσεις. Το πρόγραμμα απευθυνόταν σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στην Ελλάδα: μαθητές, διδακτικό προσωπικό, δημόσιους υπαλλήλους και υπαλλήλους του ιδιωτικού τομέα. Ως επί το πλείστον, κάθε άτομο εντός των στοχευμένων ομάδων ήταν υποχρεωμένο από το νόμο να κάνει δύο αυτοδιαγνωστικά τεστ την εβδομάδα, ανεξάρτητα από τα συμπτώματα της νόσου, και να αναφέρει τα αποτελέσματα σε μια κεντρική πλατφόρμα στο διαδίκτυο. Ολόκληρος ο πληθυσμός ενθαρρύνθηκε επίσης να υπόκειται σε έλεγχο και μάλιστα περιστασιακά διανεμήθηκαν δωρεάν κιτ σε όλους, ιδιαίτερα πριν ή μετά τις διακοπές κατά τις οποίες συνήθως παρατηρούνταν μεγάλες συναθροίσεις ατόμων. Η επιλογή των αυτοδιαγνωστικών κιτ βασίστηκε στο ποσοστό ευαισθησίας (πάνω από 85% για δείγματα θετικά στον έλεγχο με qPCR έως τον 33ο κύκλο αντίδρασης και με ειδικότητα άνω του 99%) με ειδικότητα άνω του 99%, που βασίστηκε σε διαδικασίες αξιολόγησης από ειδικούς ή σε αξιολογήσεις δημοσιευμένες στον κατάλογο ελέγχων του FIND. Είναι επίσης σημαντικό ότι αυτά τα τεστ ήταν, εκτός των άλλων, ασφαλή, φθηνά, αποδεκτά από τον πληθυσμό-στόχο και απλά στη χρήση, ώστε να γίνονται στο σπίτι ή οπουδήποτε αλλού, παρέχοντας γρήγορα αποτελέσματα. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την υλοποίηση του προγράμματος παρέχονται ως υποστηρικτικό υλικό στο παράρτημα.

Όσον αφορά στην διερεύνηση των αρνητικών και θετικών συνεπειών των προγραμμάτων μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου, οι αρνητικές συνέπειες είναι συνήθως πολύ πιο εύκολο να ποσοτικοποιηθούν εκ των προτέρων. Πράγματι, τα μειονεκτήματα περιορίζονται κυρίως στο άμεσο οικονομικό κόστος, όπως το κόστος προμήθειας και διανομής, το οποίο μπορεί εύλογα να εκτιμηθεί πριν από την υλοποίηση. Τα αναμενόμενα πλεονεκτήματα, ωστόσο, είναι πιο δύσκολο να αξιολογηθούν, καθώς προκύπτουν από την έγκαιρη ανίχνευση και απομόνωση των ατόμων που έχουν μολυνθεί, συμπεριλαμβανομένων των ασυμπτωματικών, που κατ'επέκταση θα μπορούσαν να βοηθήσουν στον περιορισμό της μετάδοσης της νόσου. Ως εκ τούτου, η ανάλυσή μας επί του ελληνικού προγράμματος επικεντρώνεται αποκλειστικά στην ποσοτικοποίηση των ωφελειών που προκύπτουν από αυτό.

Η μελέτη μας επιχειρεί να ποσοτικοποιήσει τον αντίκτυπο που είχε το πρόγραμμα στον περιορισμό της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα μεταξύ της 4^{ης} Απριλίου 2021, ημερομηνία έναρξης του προγράμματος, και της 15^{ης} Δεκεμβρίου 2021, ημερομηνία μέχρι την οποία έχουμε στοιχεία. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, διανεμήθηκαν συνολικά 60 εκατομμύρια αυτοδιαγνωστικά κιτ. Στο αποκορύφωμά της, κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, ένα εκτιμώμενο ποσοστό ίσο με περίπου 20% του πληθυσμού έκανε δύο αυτοδιαγνωστικά τεστ την εβδομάδα στο πλαίσιο του προγράμματος.

Αποτελέσματα

Για να αναλύσουμε τον αντίκτυπο του ελληνικού προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου, αναπτύξαμε ένα νέο διαμερισματικό μοντέλο που παρακολουθεί την εξέλιξη της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα. Το μοντέλο βασίζεται στο μοντέλο SIR (Susceptible-Infectious-Recovered), αλλά με σημαντικές τροποποιήσεις που μας επιτρέπουν να μοντελοποιήσουμε τη διενέργεια ελέγχων και εμβολιασμών στην Ελλάδα. Τα διαμερίσματα μοντελοποιούν ευπαθή άτομα (Susceptible), τα οποία μπορεί να μολυνθούν και να μεταδώσουν τη νόσο αφού εκτεθούν στον ιό. Τα άτομα που έχουν μολυνθεί (Infectious) μπορεί να είναι ασυμπτωματικά ή συμπτωματικά είτε πριν αναρρώσουν με ανοσία είτε πριν πεθάνουν. Τα άτομα που έχουν μολυνθεί μπορεί επίσης να εντοπιστούν μέσω των ελέγχων, οπότε απομονώνονται για να αποφευχθεί η μετάδοση της νόσου. Για να καταγράψουμε τα αποτελέσματα των δράσεων αυτοδιαγνωστικού ελέγχου, οι οποίες κατανεμήθηκαν με διαφορετική αναλογία στις ηλικιακές ομάδες 0 έως 18 ετών, 19 έως 64 ετών και 65+ ετών, εξετάζουμε τρία σύνολα διαμερισμάτων που αντιστοιχούν στις εν λόγω ηλικιακές ομάδες. Ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα που μοντελοποιούν, συμβολίζουμε τα διαμερίσματα με το δείκτη a , ο οποίος λαμβάνει τιμές στο σύνολο $G = \{0-18, 19-64, 65+\}$. Ομοίως, εξετάζουμε επίσης δύο σύνολα διαμερισμάτων με βάση την κατάσταση εμβολιασμού, με δείκτη $v \in \{0, 1\}$ για να υποδηλώσουμε τον εμβολιασμό. Το Σχήμα 8.1 περιγράφει λεπτομερώς, για μία μόνο ηλικιακή ομάδα $a \in G$, τα διαμερίσματα του μοντέλου και τις πιθανές μεταβάσεις μεταξύ τους.



Σχήμα 8.1
Η δομή του μοντέλου SIR

Το μοντέλο προσαρμόστηκε σε εξαιρετικά λεπτομερή ιστορικά δεδομένα που λάβαμε από τον Ελληνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με το μοντέλο, τα δεδομένα και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν παρέχονται στην Ενότητα Υλικά και Μέθοδοι.

Α. Συνολική Επίδραση του Προγράμματος.

Ο τρόπος με τον οποίο αξιολογούμε τον συνολικό αντίκτυπο του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου έχει ως εξής. Χρησιμοποιούμε το προσαρμοσμένο μοντέλο, αλλά τροποποιούμε τον αριθμό των διανεμηθέντων αυτοδιαγνωστικών κιτ θέτοντας τον ίσο με 0 (counterfactual scenario). Μετά από αυτή την τροποποίηση,

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

και διατηρώντας άλλες παραμέτρους σταθερές και ίσες με τις προσαρμοσμένες τιμές τους, προσομοιώνουμε το μοντέλο για να λάβουμε την πορεία που θα ακολουθούσε η πανδημία στην Ελλάδα, εάν δεν εφαρμοζόταν το πρόγραμμα αυτοδιαγνωστικού ελέγχου. Μια ενδελεχής παρουσίαση της προσέγγισης είναι διαθέσιμη στην Ενότητα Ε (Συνολική Επίδραση του Προγράμματος).

Αρχικά αξιολογούμε την επίδραση του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου στη μείωση του ενεργού αριθμού αναπαραγωγής (R_t) της πανδημίας. Για τη διεξαγωγή αυτής της ανάλυσης, χρησιμοποιούμε τη μεθοδολογία υπολογισμού του R_t που προτείνεται στο [252], βλ. Ενότητα Ε για λεπτομέρειες. Ο Πίνακας 8.1 παρουσιάζει το 80% διάστημα εμπιστοσύνης για τη μέση μείωση του R_t και τη μέγιστη εβδομαδιαία μείωση κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης. Η ανάλυση υποδηλώνει ότι το πρόγραμμα μείωσε τη μεταδοτικότητα του ιού κατά 4,7% κατά μέσο όρο, ενώ η μεγαλύτερη εβδομαδιαία μείωση ήταν περίπου 24%

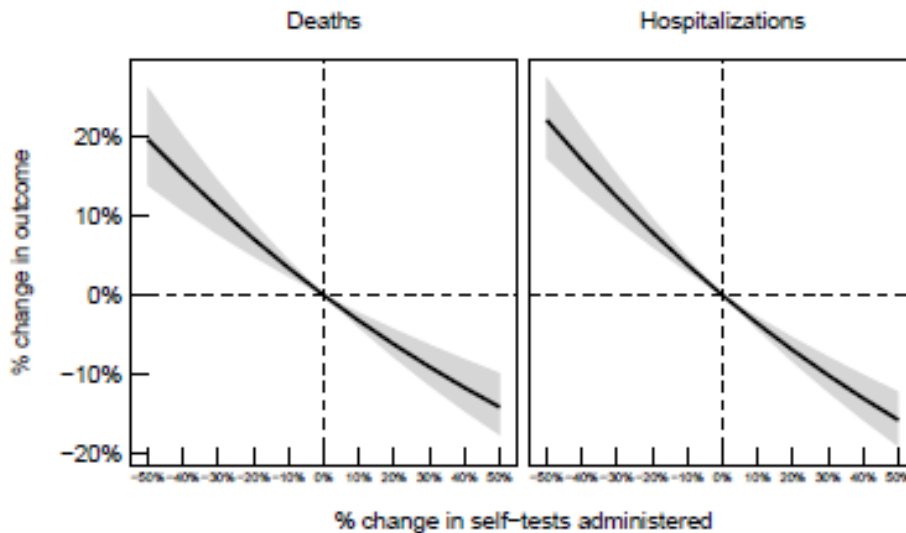
Πίνακας 8.1 Εκτίμηση του ποσοστού μείωσης R_t , και η απόλυτη μείωση σε θανάτους και νοσηλείες λόγω του προγράμματος αυτοδιαγνωστικών ελέγχων

Metric	Estimate
Percentage reduction in R_t	
Mean	4.72 (3.93–5.37)
Maximum	24 (17.3–25.6)
Reduction in deaths	
Using direct method	4,888 (3,698 – 6,808)
Using indirect method	3,434 (2,350 – 4,387)
Reduction in hospitalizations	
Using direct method	40,655 (33,625 – 50,699)
Using indirect method	28,379 (21,763 – 34,425)

Στη συνέχεια, αξιολογούμε τον αντίκτυπο του προγράμματος στους θανάτους και τις νοσηλείες. Για να ενισχύσουμε περαιτέρω την ακρίβεια της έρευνας, χρησιμοποιούμε δύο μεθόδους για τη διεξαγωγή της παρούσας ανάλυσης. Η πρώτη είναι μια «άμεση» εφαρμογή της μεθοδολογίας που περιγράψαμε παραπάνω, στην οποία θέτουμε τον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων στο 0 για να αντλήσουμε μια εκτίμηση. Η δεύτερη είναι μια «έμμεση» εφαρμογή της μεθοδολογίας που περιγράψαμε παραπάνω, στην οποία χρησιμοποιούμε μικρές μεταβολές (μεταβολή

±1% στον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων) για να αντλήσουμε μια εκτίμηση. Οι λεπτομέρειες είναι και πάλι διαθέσιμες στην Ενότητα Ε.

Ο Πίνακας 8.1 παρουσιάζει τα 80% διαστήματα εμπιστοσύνης για την εκτίμηση επί του αριθμού των θανάτων και των νοσηλειών που αποφεύχθηκαν χάρη στο πρόγραμμα αυτοδιαγνωστικού ελέγχου, όπως προκύπτουν από τις άμεσες και έμμεσες μεθόδους εκτίμησης. Για λόγους αναφοράς, ο συνολικός αριθμός των θανάτων που παρατηρήθηκαν στα ιστορικά δεδομένα κατά τη διάρκεια της περιόδου διενέργειας των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων ήταν 10336 και ο συνολικός αριθμός των νοσηλειών ήταν 76299.



Σχήμα 8.2

Οι πιο συντηρητικές εκτιμήσεις μας σχετικά με την επίδραση του υλοποιημένου προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου υποδηλώνουν μείωση της θνησιμότητας κατά την μελετούμενη περίοδο κατά τουλάχιστον 20%, η οποία αντιστοιχεί σε περίπου 2.000 θανάτους (Σχήμα 8.2). Επιπλέον, το πρόγραμμα απέδωσε μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο κατά τουλάχιστον 25%, η οποία αντιστοιχεί σε 20.000 νοσηλείες, περίπου. Αυτές οι πρόσθετες νοσηλείες θα είχαν ασκήσει ακόμη περισσότερη πίεση στο ελληνικό εθνικό σύστημα υγείας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το μοντέλο μας δεν λαμβάνει υπόψη την επίδραση που πιθανώς να έχει αυτή η πρόσθετη πίεση στην υγειονομική περίθαλψη στα επιδεινούμενα αποτελέσματα νοσηλείας και στους πρόσθετους θανάτους, επομένως η εκτίμησή μας

ως προς τη θνησιμότητα είναι συντηρητική σε σχέση με τη δυναμική κατάσταση και την ανταπόκριση του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, εκτός από τα lockdowns, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος μείωσαν τη μεταδοτικότητα κατά περίπου 2-3% [253]. Οι παρεμβάσεις αυτές περιελάμβαναν την απαγόρευση δημόσιων εκδηλώσεων και το κλείσιμο των σχολείων. Συγκριτικά, το πρόγραμμα αυτοδιαγνωστικού ελέγχου στην Ελλάδα φαίνεται να ήταν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματικό στη μείωση της μεταδοτικότητας. Ήταν επίσης αρκετά αποτελεσματικό στη μείωση ή την αποτροπή θανάτων, μειώνοντας παράλληλα την πίεση που ασκούσαν στο εθνικό σύστημα υγείας. Δεδομένου ότι ο αυτοδιαγνωστικός έλεγχος αντιστοιχεί σε κόστος που μπορεί να καλυφθεί με λιγότερο από 1 € ανά τεστ και ότι οι προαναφερθείσες παρεμβάσεις, όπως το κλείσιμο σχολείων, σχετίζονται με πολύ μεγαλύτερη κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση, το πρόγραμμα αυτοδιαγνωστικού ελέγχου είχε χαρακτηριστικά υψηλής αποτελεσματικότητας και χαμηλού κόστους.

B. Αντίκτυπος των Επιχειρησιακών Αποφάσεων.

Στη συνέχεια εστιάζουμε σε ορισμένες βασικές επιχειρησιακές αποφάσεις που αφορούν το σχεδιασμό ενός προγράμματος μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου:

- i. Κλίμακα: πόσα τεστ πρέπει να παραγγείλουμε;
- ii. Στόχος: ποιους υποπληθυσμούς πρέπει να στοχεύσουμε;
- iii. Ακρίβεια: πόσο σημαντική είναι η κλινική ακρίβεια των αυτοδιαγνωστικών κιτ που χρησιμοποιούνται;

Παρακάτω, συζητάμε την επίδραση καθεμιάς από αυτές τις παραμέτρους ξεχωριστά.

Κλίμακα: Αντίκτυπος του αριθμού των ελέγχων. Κατά τη διάρκεια του χρονικού πλαισίου της μελέτης μας, κατά μέσο όρο το 2,1% του πληθυσμού καθημερινά εξετάζονταν καθημερινά, με πάνω από 60 εκατομμύρια κιτ να διανέμονται συνολικά. Στο Σχήμα 8.2, παρέχουμε εκτιμήσεις σχετικά με την ποσοστιαία μεταβολή των θανάτων και των νοσηλειών εάν το πρόγραμμα είχε κλιμακωθεί προς τα πάνω ή προς τα κάτω από διάφορα σενάρια, σε σύγκριση με την πραγματική εφαρμογή στην

Ελλάδα. Εάν τα κιτ που θα χορηγούνταν ήταν κατά 20% λιγότερα, για παράδειγμα, οι συνολικοί θάνατοι θα είχαν αυξηθεί κατά 5% και οι συνολικές νοσηλείες θα είχαν αυξηθεί κατά 8% περίπου, κατά την διάρκεια της περιόδου διενέργειας της μελέτης μας. Οι τεχνικές λεπτομέρειες για τον τρόπο με τον οποίο παρήχθησαν αυτές οι εκτιμήσεις είναι διαθέσιμες στην Ενότητα Δ.

Στόχος: Αντίκτυπος της στόχευσης συγκεκριμένων υποπληθυσμών. Τον Απρίλιο του 2021, όταν ένα άλλο κύμα της πανδημίας ασκούσε μεγάλη πίεση στο Εθνικό Σύστημα Υγείας, οι αρχές αποφάσισαν να ξεκινήσουν την παροχή δύο αυτοδιαγνωστικών κιτ ανά εβδομάδα, για όλους τους μαθητές, καθώς και για το διδακτικό και λοιπό προσωπικό των σχολείων. Αργότερα, τον Μάιο του 2021, οι εργαζόμενοι του ιδιωτικού τομέα και οι δημόσιοι υπάλληλοι που δεν είχαν εμβολιαστεί ή δεν είχαν νοσήσει με COVID-19 υποχρεώθηκαν από τον νόμο να πραγματοποιούν δύο αυτοδιαγνωστικούς ελέγχους κάθε εβδομάδα. Κατά μέσο όρο, το 56,2% των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων κατανεμήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 0-18 ετών, το 43,3% στην ηλικιακή ομάδα 19-64 ετών και το 0,5% στην ηλικιακή ομάδα 65+ ετών.

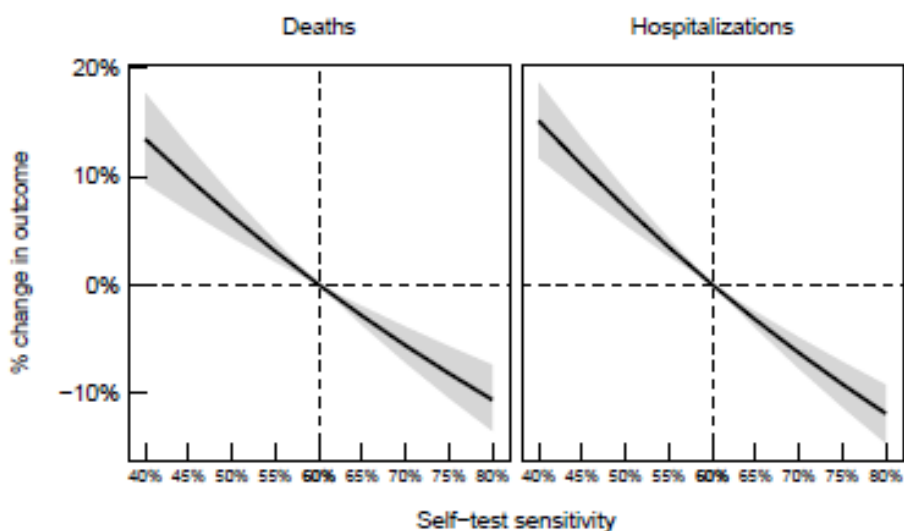
Στην ανάλυσή μας, τροποποιήσαμε το προσαρμοσμένο μοντέλο για να εξετάσουμε όλους τους εναλλακτικούς τρόπους διάθεσης των αυτοδιαγνωστικών κιτ μεταξύ των ηλικιακών ομάδων — με άλλα λόγια, κάθε πιθανή τριμερή κατανομή του συνολικού αριθμού αυτοδιαγνωστικών κιτ μεταξύ των ηλικιακών ομάδων του μοντέλου μας. Η βέλτιστη πρακτική διανομής διέφερε αναφορικά με τους θανάτους και τις νοσηλείες, παρόλο που και στις δύο περιπτώσεις η ποσοστιαία μείωση σε σχέση με την παρατηρούμενη κατανομή ήταν μικρή. Για τους θανάτους, το 30% των αυτοδιαγνωστικών κιτ που διανεμήθηκαν στην ηλικιακή ομάδα 0 — 18 ετών και το 70% στην ηλικιακή ομάδα 19 — 64 ετών οδήγησαν σε μείωση κατά 2,23% (80% CI: -3,85 — 6,84%). Ως προς τις νοσηλείες, το 40% των αυτοδιαγνωστικών κιτ διανεμήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 0 — 18 ετών και το 60% στην ηλικιακή ομάδα 19 — 64 ετών, οδηγώντας σε μείωση κατά 1,16% (80% CI: -2,34 — 4,04%). Οι ποσοστιαίες μειώσεις των θανάτων και των νοσηλειών για όλες τις πιθανές οδούς διανομής των αυτοδιαγνωστικών κιτ παρέχονται ως υποστηρικτικές πληροφορίες στο Παράρτημα.

Αυτή η ανάλυση δείχνει ότι μια αύξηση του αριθμού των αυτοδιαγνωστικών κιτ που διανεμήθηκαν στην ηλικιακή ομάδα 19-64 ετών θα μπορούσε να είχε αποτρέψει

περισσότερους θανάτους και περισσότερες νοσηλείες. Μια πιθανή εξήγηση για αυτό το αποτέλεσμα είναι το γεγονός ότι τα παιδιά στην Ελλάδα φάνηκε να έχουν χαμηλότερη μεταδοτικότητα σε σύγκριση με την ομάδα μέσης ηλικίας, η οποία φαίνεται να ηγείται της επιδημίας [254]. Η ηλικιακή δομή στην επιδημία COVID-19 έχει αποδειχθεί σημαντική ως προς την μεταδοτικότητα και σε άλλες χώρες [255], γεγονός που υποδηλώνει ότι οι παρεμβάσεις στη ομάδα μέσης ηλικίας έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της μετάδοσης σε σύγκριση με τις παρεμβάσεις στα παιδιά.

Ακρίβεια: Αντίκτυπος της κλινικής ακρίβειας των διαγνωστικών κιτ. Οι αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι είναι φυσικά λιγότερο ακριβείς από τις δοκιμές PCR ή αντιγόνου και η εκτέλεση της δοκιμασίας από ένα άτομο αντί από έναν επαγγελματία υγείας θα μπορούσε να μειώσει περαιτέρω την αξιοπιστία των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων. Στο Σχήμα 8.3, παρουσιάζουμε εκτιμήσεις σχετικά με τις ποσοστιαίες μεταβολές των αποτρεπόμενων θανάτων και νοσηλειών, σε σχέση με αυτό που παρατηρείται στα δεδομένα, για διαφορετικές τιμές ευαισθησίας των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τα αυτοδιαγνωστικά κιτ υψηλότερης ποιότητας θα είχαν συμβάλει στην αποτροπή περισσότερων

Σχήμα 8.3



θανάτων και νοσηλειών, αν και με σημαντικά υψηλότερο κόστος προμήθειας και λιγότερη διαθεσιμότητα (δεδομένου ότι οι αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι υψηλότερης ποιότητας δεν ήταν διαθέσιμοι τη στιγμή που έπρεπε να χρησιμοποιηθούν).

Συζήτηση

Η εργασία μας χρησιμοποιεί ένα διαμερισματικό μοντέλο για να διερευνήσει την επίδραση του αυτοδιαγνωστικού ελέγχου στην εξέλιξη μιας επιδημίας και τον συνολικό αριθμό θανάτων και νοσηλείων. Καθώς η ανάλυσή μας βασίζεται σε δεδομένα παρατήρησης και όχι σε ένα (φυσικό ή σχεδιασμένο) πείραμα, έχουν γίνει ορισμένες υποθέσεις τις οποίες τεκμηριώνουμε παρακάτω. Πρώτον, υποθέτουμε ότι η δυναμική της νόσου ακολουθεί τη δομή που παρουσιάζεται παρακάτω στην Ενότητα «Υλικά και μέθοδοι». Τέτοια μοντέλα χρησιμοποιούνται ευρέως στη μαθηματική επιδημιολογική βιβλιογραφία. Επιπλέον, κατά την εκτέλεση της ανάλυσης ευαισθησίας δεν λαμβάνουμε υπόψη άλλες αλλαγές συμπεριφοράς ή πολιτικής που προκαλούνται από την παρέμβαση που αξιολογούμε, εκτός από το πιθανό αποτέλεσμα υποκατάστασης του ελέγχου που παρουσιάζεται παρακάτω στην Ενότητα Δ «Αναλύσεις ευαισθησίας». Με άλλα λόγια, κάθε φορά που αξιολογείται μια παρέμβαση υποθέτουμε ότι όλες οι άλλες παράμετροι παραμένουν ανεπηρέαστες με εξαίρεση την επιδημική δυναμική και την πιθανή υποκατάσταση του ελέγχου. Επιπλέον, τα ψευδώς θετικά αυτοδιαγνωστικά τεστ σε ευπαθή άτομα δεν οδηγούν σε απομόνωση ή νοσηλεία τους, καθώς επί της αρχής ακολουθούνταν από PCR ή τεστ αντιγόνου και διασταυρώνονται κατάλληλα. Μια άλλη υπόθεση είναι ότι τα άτομα πεθαίνουν μόνο αφού νοσηλευτούν, υπονοώντας ότι δεν υπάρχουν θάνατοι στο σπίτι. Τα δεδομένα υποστηρίζουν πλήρως αυτή την τελευταία υπόθεση, καθώς δεν καταγράφηκε σχεδόν κανένας θάνατος που σχετίζεται με την COVID-19 εκτός νοσοκομείου στην Ελλάδα. Τέλος, αν και τα άτομα γερνούν, για λόγους απλότητας δεν μοντελοποιούμε μεταβάσεις μεταξύ διαμερισμάτων διαφορετικών ηλικιακών ομάδων (δεδομένου ότι η υπό μελέτη περίοδος είναι σχετικά βραχεία).

Παρά τους περιορισμούς στην προσέγγισή μας, το μοντέλο μας είναι αρκετά πληροφοριακό ώστε να παράγει πληροφορίες για τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής και τους επαγγελματίες δημόσιας υγείας σχετικά με την ανάπτυξη και τη βελτιστοποίηση των προγραμμάτων ελέγχου μεγάλης κλίμακας. Συγκεκριμένα, αναδεικνύουμε ότι μεταξύ των διαφόρων μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων (ΜΦΠ) ο αυτοδιαγνωστικός έλεγχος μεγάλης κλίμακας είναι αποτελεσματικός, ενώ είναι λιγότερο δαπανηρός ανά τεστ συγκριτικά με άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες και

σχετίζεται με ελάχιστες κοινωνικές και άλλες επιπτώσεις. Επιπλέον, προκειμένου τα προγράμματα αυτά να είναι αρκετά αποτελεσματικά, η κλίμακα είναι ιδιαίτερα κρίσιμη: ο έλεγχος ενός μεγάλου ποσοστού του πληθυσμού καθημερινά (που σημαίνει ότι τα άτομα θα υποβάλλονται συχνά σε ελέγχους) αποτελεί βασικό στοιχείο για την επιτυχία. Υποθέτοντας ότι η υψηλή πληθυσμιακή κάλυψη δεν είναι εφικτή λόγω περιορισμένων πόρων ή απαγορευτικού κόστους, η στόχευση του πιο ενεργού υποσυνόλου του πληθυσμού (ηλικιακή ομάδα 19-64) είναι πιο αποτελεσματική: τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι αυτή η ομάδα είναι η βασική κινητήρια δύναμη της μετάδοσης. Τέλος, η διαγνωστική ακρίβεια των αυτοδιαγνωστικών τεστ είναι σχετική και η μεγαλύτερη ευαισθησία συμβάλλει σε μια σημαντική μείωση των θανάτων και των εισαγωγών στα νοσοκομεία.

Η πανδημία του SARS-CoV-2 πίεσε τα εθνικά συστήματα υγείας πέρα από τα όριά τους, οδηγώντας σε σοβαρές διακοπές στην παροχή υγειονομικής περίθαλψης όχι μόνο για τους ασθενείς με COVID-19, αλλά και για όλους τους λοιπούς ασθένειες. Ελλείπει θεραπευτικών παρεμβάσεων, ο στόχος ως προς την απόκριση του συστήματος δημόσιας υγείας ήταν αρχικά η εξάλειψη του SARS-CoV-2. Όταν έγινε αντιληπτό ότι η εξάλειψη του ιού αποτελούσε έναν μη ρεαλιστικό στόχο και μέχρι να εγκριθούν και να αναπτυχθούν τα εμβόλια, κύριος στόχος ήταν να επιβραδυνθεί η μετάδοση του SARS-CoV-2 [256] σε τέτοιο βαθμό ώστε η αντίστοιχη πίεση στα συστήματα υγείας θα ήταν διαχειρίσιμη μέσω ΜΦΠ [257].

Σε όλο τον κόσμο εφαρμόστηκε μια πληθώρα ΜΦΠ με διαφορετικά επίπεδα και συνδυασμούς προγραμμάτων κοινωνικής αποστασιοποίησης, χρήσης καλύμματος προσώπου και αυτοδιαγνωστικού ελέγχου (δηλαδή ελέγχου ασυμπτωματικών ατόμων). Οι περισσότερες ΜΦΠ, με εξαίρεση τον μαζικό προσυμπτωματικό έλεγχο, σχετίζονται με τεράστιες άμεσες [258] και έμμεσες δαπάνες [259], ενώ οδηγούν σε μέτριο αντίκτυπο στους θανάτους και τις νοσηλείες [253,260]. Η Σλοβακία [261] ήταν η πρώτη χώρα που υπέβαλε το σύνολο του πληθυσμού της σε ελέγχους. Αυτή η παρέμβαση οδήγησε σε μείωση του αριθμού αναπαραγωγής (και επομένως του αριθμού των αναφερόμενων περιπτώσεων) λίγο μετά το πρόγραμμα ελέγχου [262], αλλά αυτό το αποτέλεσμα χάθηκε γρήγορα καθώς ο έλεγχος αυτής της δυναμικής δεν αποτελούσε βιώσιμη παρέμβαση [263].

Η Ελλάδα εφάρμοσε ένα πρόγραμμα ελέγχων μεγάλης κλίμακας το οποίο, σε αντίθεση με την περίπτωση της Σλοβακίας, χρησιμοποίησε αυτοδιαγνωστικά τεστ που δεν εκτελούνταν από ιατρούς και έδιναν άμεσα αποτέλεσμα αν και λιγότερο ακριβή, το οποίο θεωρείται δευτερεύον σε σύγκριση με τον γρήγορο χρόνο διεκπεραίωσης και τη συχνότητα των ελέγχων [264]. Ο αυτοδιαγνωστικός έλεγχος εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 αρχικά ως εργαλείο προσωπικής παρακολούθησης, αλλά και ως σημαντική παρέμβαση δημόσιας υγείας για τον έλεγχο της μετάδοσης. Ο αυτοδιαγνωστικός έλεγχος επιτρέπει σε ένα άτομο να εκτελέσει το τεστ μόνος του και να απομονωθεί μέσα σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα χωρίς να περιμένει αποτελέσματα ή να χρειάζεται να απομακρυνθεί από τον χώρο απομόνωσής του. Επιτρέπει επίσης την πραγματοποίηση ελέγχων λίγο πριν από ένα σημαντικό γεγονός, ελαχιστοποιώντας έτσι το παράθυρο μεταξύ αρνητικών τεστ και κοινωνικών επαφών κατά τη διάρκεια των οποίων ένα άτομο μπορεί να επωάζει τον ιό. Η δυναμικότητα των προγραμμάτων παρέμβασης αυτοδιαγνωστικού ελέγχου μεγάλης κλίμακας είναι ότι, εφόσον η διανομή των συσκευών είναι εξασφαλισμένη, μπορούν εύκολα να κλιμακωθούν για να συμπεριλάβουν ολόκληρο τον πληθυσμό κατ' επανάληψη και σε σύντομο χρονικό διάστημα, με ελάχιστο κόστος. Μια κριτική που εκφράστηκε κατά την ανάπτυξη των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων περιέγραφε την πιθανότητα να μην αναφέρονται τυχόν θετικά αποτελέσματα ή ακόμη και να μην χρησιμοποιούνται καθόλου οι συσκευές αυτοδιαγνωστικού ελέγχου. Ωστόσο, αυτό το ζήτημα είναι κοινό με όλες τις παρεμβάσεις ελέγχου, καθώς όλες οι προσεγγίσεις ελέγχου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη συγκατάθεση και τη συμμετοχή των ανθρώπων. Η ανάλυσή μας, ακόμη και μέσα από τις πιο συντηρητικές εκτιμήσεις ως προς την πρόληψη των νοσηλείων και των θανάτων, υποστηρίζει ότι ο μαζικός αυτοδιαγνωστικός έλεγχος μπορεί να προσφέρει μια βιώσιμη και αποτελεσματική στοχευμένη παρέμβαση στη δημόσια υγεία κατά τη διάρκεια πανδημιών.

Η πιθανότητα μελλοντικών πανδημιών φαίνεται να αυξάνεται καθώς ο παγκόσμιος πληθυσμός αυξάνεται και γερνάει, και οι μεταφορές ελαχιστοποιούν τις αποστάσεις μετακίνησης. Οι βέλτιστες πρακτικές κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 θα πρέπει να τεκμηριωθούν και να αποτελέσουν μέρος στρατηγικών σχεδίων για ετοιμότητα σε περίπτωση πανδημίας. Έχουμε δείξει ότι ο μαζικός

προσυμπτωματικός έλεγχος με αυτοδιαγνωστικές μεθόδους είναι μία από αυτές τις βέλτιστες πρακτικές που θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα ανεκτίμητο εργαλείο για την επιβράδυνση της εξάπλωσης ενός πανδημικού παθογόνου με ελάχιστο κοινωνικό και οικονομικό κόστος.

Υλικά και μέθοδοι

Παρέχουμε λεπτομέρειες σχετικά με το μοντέλο που αναπτύξαμε και τις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε στις αναλύσεις μας. Ξεκινάμε με μια ποιοτική περιγραφή των διαμερισμάτων και των μεταβάσεων και στη συνέχεια επεξεργαζόμαστε τη δυναμική του μοντέλου, δηλαδή τον τρόπο με τον οποίο μοντελοποιούμε τις μεταβάσεις χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό παραμέτρων και διαθέσιμων ιστορικών δεδομένων. Στη συνέχεια, συζητάμε σχετικά με τις μεθόδους που ακολουθήσαμε για να προσαρμόσουμε το μοντέλο, διεξάγουμε αναλύσεις ευαισθησίας και αξιολογούμε τον αντίκτυπο του ελληνικού προγράμματος μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου.

A. Διαμερίσματα του μοντέλου και μεταβάσεις. Εξετάζουμε τρία σύνολα διαμερισμάτων με βάση την ηλικία, $\mathcal{G} = \{ '0-18', '19-64', '65+' \}$ και δύο σύνολα διαμερισμάτων με βάση την κατάσταση εμβολιασμού, με δείκτη $v \in \{0, 1\}$ για να υποδείξουμε τον εμβολιασμό.

Το Σχήμα 8.1 περιγράφει λεπτομερώς, για μία μόνο ηλικιακή ομάδα $a \in \mathcal{G}$, τα διαμερίσματα του μοντέλου και τις πιθανές μεταβάσεις μεταξύ τους. Όπως σημειώθηκε, υπάρχουν δύο σύνολα διαμερισμάτων με βάση την κατάσταση εμβολιασμού. Για τον μη εμβολιασμένο πληθυσμό, τα ευπαθή άτομα (S_{a0}) μπορεί να μεταβούν σε εμβολιασμένα άτομα (S_{a1}) ή να μολυνθούν. Εάν μολυνθούν, μεταβαίνουν σε ένα από τα τρία διαμερίσματα: ασυμπτωματικό και ήπιο (IAM_{a0}), συμπτωματικό και ήπιο (ISM_{a0}) ή συμπτωματικό και σοβαρό (ISS_{a0}). Οι πληθυσμοί και στα τρία αυτά διαμερίσματα μπορούν να μεταδώσουν τη νόσο σε άλλους πληθυσμούς οι οποίοι μπορεί να μολυνθούν.

Τα μολυσμένα άτομα δύναται να εντοπιστούν με την πραγματοποίηση τεστ, οπότε τα άτομα με ήπια νόσο μετακινούνται σε διαμέρισμα απομόνωσης (O_{a0}), ενώ τα άτομα με σοβαρή νόσο μετακινούνται σε διαμέρισμα νοσηλείας (H_{a0}). Τα μολυσμένα άτομα με ήπια νόσο, ωστόσο, μπορεί να μην εντοπιστούν ποτέ μέσω των τεστ, οπότε τελικά αναρρώνουν σε διαμέρισμα που συνεχίζει να υπόκειται σε τεστ (RT_{a0}). Τα

μολυσμένα άτομα με σοβαρή νόσο στο τέλος εντοπίζονται πάντα. Οι πληθυσμοί σε απομόνωση με ήπια νόσο τελικά αναρρώνουν, ενώ οι νοσηλεύόμενοι πληθυσμοί μπορεί να αναρρώσουν ή να πεθάνουν. Τα άτομα που αναρρώνουν μεταβαίνουν στο διαμέρισμα R_{so} και όσοι καταλήγουν μεταβαίνουν στο D_{so} .

Για τον εμβολιασμένο πληθυσμό, οι μεταβάσεις μεταξύ των διαμερισμάτων ακολουθούν την ίδια δομή με τους μη εμβολιασμένους, με την ακόλουθη εξαίρεση: επειδή ο εμβολιασμός θα μπορούσε να προσφέρει πλήρη ανοσία για ένα μέρος του εμβολιασμένου πληθυσμού, στα εμβολιασμένα διαμερίσματα υπάρχει μια πρόσθετη μετάβαση που επιτρέπει στα εμβολιασμένα άτομα (S_{a1}), μετά την έκθεση, να μεταβούν άμεσα στο διαμέρισμα που εξακολουθεί να υπόκειται σε ελέγχους (RT_{a1}).

Β. Δυναμική Μοντέλου και Δεδομένα. Βασιζόμενοι στα διαθέσιμα δεδομένα που προέρχονται κυρίως από ημερήσιες καταγραφές, εξετάζουμε διακριτά χρονικά βήματα που αντιστοιχούν σε ημέρες. Καταχωρούμε τα χρονικά βήματα με $t \in \{0, 1, \dots, T\}$, όπου T είναι ο ορίζοντας του μοντέλου.

Η δυναμική του μοντέλου περιγράφεται με βάση τον αριθμό των ατόμων που μεταβαίνουν μεταξύ οποιωνδήποτε δύο διαμερισμάτων σε ένα μόνο χρονικό βήμα. Ας υποθέσουμε ότι το \mathcal{X} είναι το σύνολο όλων των διαμερισμάτων και το \mathcal{X}_{av} το σύνολο όλων των διαμερισμάτων για μια δεδομένη ηλικιακή ομάδα α και την κατάσταση εμβολιασμού v . Για τα διαμερίσματα $X, Y \in \mathcal{X}$, δηλώνουμε τον αριθμό των ατόμων που μεταβαίνουν από το X στο Y στο χρονικό βήμα t με $\Delta_{X \rightarrow Y}(t)$. Για κάθε διαμέρισμα X με πληθυσμό στο χρονικό βήμα t $X(t)$, ισχύει:

$$X(t + 1) = X(t) + \sum_{Y \in \mathcal{X}} \Delta_{Y \rightarrow X}(t) - \sum_{Y \in \mathcal{X}} \Delta_{X \rightarrow Y}(t)$$

Ορισμένες μεταβάσεις για τις οποίες έχουμε ιστορικά δεδομένα μοντελοποιούνται με ακρίβεια με χρήση των δεδομένων. Άλλες μεταβάσεις μοντελοποιούνται με χρήση παραμέτρων οι οποίες εκτιμώνται κατά την εφαρμογή του μοντέλου σε δεδομένα. Για να είναι εφικτή η διάκριση αυτή, υιοθετούμε τον εξής συμβολισμό: οι παράμετροι που είναι διαθέσιμες σημειώνονται με άνω παύλα (overbar), ενώ οι παράμετροι προς εκτίμηση σημειώνονται χωρίς άνω παύλα. Για

παράδειγμα, το \bar{x} υποδηλώνει μια ποσότητα που παρέχεται ρητά στα δεδομένα, ενώ το x είναι μια ποσότητα που πρέπει να μάθουμε.

Μελετάμε τις μεταβάσεις σε τέσσερις ομάδες: (i) Εμβολιασμός, (ii) Λοίμωξη, (iii) Έλεγχος και Απομόνωση και (iv) Ανάρρωση, Νοσηλεία και Θάνατος.

i. Εμβολιασμός

Άτομα τα οποία λαμβάνουν δύο δόσεις αναφέρονται ως εμβολιασμένα. Συμβολίζουμε με $\bar{v}_a(t)$ τον καταγεγραμμένο αριθμό ατόμων στην ηλικιακή ομάδα a που έλαβαν τη δεύτερη δόση τους την ημέρα t . Τα στοιχεία προέρχονται από τα αρχεία του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) [265].

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν διευκρινίζουν εάν τα άτομα που εμβολιάστηκαν τη χρονική στιγμή t ανήκαν στο διαμέρισμα των Ευπαθών ατόμων (S_{a0}) ή στο διαμέρισμα των Αναρρώσαντων που υπόκειται σε ελέγχους (RT_{a0}), γι' αυτό υποθέτουμε μια αναλογική κατανομή μεταξύ των δύο:

$$\Delta_{S_{a0} \rightarrow S_{a1}}(t) = \frac{S_{a0}}{S_{a0} + RT_{a0}} \bar{U}_a(t),$$

$$\Delta_{RT_{a0} \rightarrow RT_{a1}}(t) = \frac{RT_{a0}}{S_{a0} + RT_{a0}} \bar{U}_a(t)$$

ii. Λοίμωξη

Τα μολυσμένα άτομα, ερχόμενα σε στενή επαφή με άλλους, μπορεί να εκθέσουν ευπαθή ή εμβολιασμένα άτομα στον ιό και να τα μολύνουν. Για να μοντελοποιήσουμε αυτήν τη δυναμική μόλυνσης, επιδιώκουμε πρώτα να ποσοτικοποιήσουμε τον συνολικό αριθμό των πρόσφατα μολυσμένων ατόμων και, δεύτερον, να ποσοτικοποιήσουμε τον τρόπο με τον οποίο αυτά τα άτομα μεταβαίνουν στα διαφορετικά διαμερίσματα μόλυνσης στο μοντέλο μας, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

Ας επικεντρωθούμε στη μεταδοτικότητα μεταξύ δύο ηλικιακών ομάδων, για παράδειγμα $a, b \in \mathcal{G}$, τη χρονική στιγμή t . Εξετάζουμε ένα μολυσμένο άτομο από την

ηλικιακή ομάδα b και, καταρχάς, υποθέτουμε ότι ολόκληρος ο πληθυσμός από την ηλικιακή ομάδα a με τον οποίο μπορεί να έρθει σε επαφή είναι μη εμβολιασμένος και ευπαθής. Στη συνέχεια, $\beta_{ab}(t)$ είναι ο αριθμός των ατόμων από την ηλικιακή ομάδα a με τα οποία το μολυσμένο άτομο από την ηλικιακή ομάδα b έρχεται σε στενή επαφή και τους μολύνει. Αυτές οι παράμετροι, τις οποίες θα αναφέρουμε ως παραμέτρους ανάμειξης, καταγράφουν, μεταξύ άλλων, τη μολυσματικότητα του παθογόνου, τη μεταδοτικότητα των μολυσμένων ατόμων και τα μοτίβα επαφής μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών.

Τελικά, στο χρονικό βήμα t , κάθε μολυσμένο άτομο από την ηλικιακή ομάδα b δεν απαιτείται να μολύνει τόσα άτομα $\beta_{ab}(t)$ από την ομάδα a , για δύο λόγους. Πρώτον, ορισμένα από αυτά μπορεί να μην είναι ευπαθή. Δεύτερον, ορισμένα από αυτά μπορεί να έχουν αναπτύξει ανοσία μέσω του εμβολιασμού.

Ας επικεντρωθούμε πρώτα στα μη εμβολιασμένα άτομα από την ομάδα a . Για να υπολογίσουμε πόσοι από αυτούς θα μολυνθούν τελικά λόγω ενός μολυσμένου ατόμου από την ομάδα b , πρέπει να υπολογίσουμε το κλάσμα των ευπαθών και μη εμβολιασμένων μεταξύ του πληθυσμού με τον οποίο μπορεί να έρθει σε επαφή το μολυσμένο άτομο. Ο τελευταίος πληθυσμός, τον οποίο θα αναφέρουμε ως πληθυσμό της κοινότητας, προέρχεται από όλα τα διαμερίσματα, εκτός από τα διαμερίσματα των Απομονωμένων, των Νοσηλευόμενων και τον Θανόντων.

Δηλώνουμε τη συλλογή των προαναφερθέντων διαμερισμάτων με C_α , δηλαδή,

$$C_\alpha = \{S_{\alpha v}, I AM_{\alpha v}, ISM_{\alpha v}, ISS_{\alpha v}, RT_{\alpha v}, R_{bv} : v \in \{0,1\}\}$$

και δηλώνουμε το μέγεθος του σχετικού πληθυσμού της κοινότητας με $C_\alpha(t)$, με

$$C_\alpha(t) = \sum_{X \in C_\alpha} X(t)$$

Χρησιμοποιώντας αυτό το συμβολισμό, κάθε μολυσμένο άτομο από την ηλικιακή ομάδα b θα μολύνει $\beta_{ab}(t) \times S_{\alpha a}(t) / C_\alpha(t)$.

Για να υπολογίσουμε πόσα μη εμβολιασμένα άτομα από την ομάδα α τελικά θα μολυνθούν συνολικά, πρέπει να εξετάσουμε όλους τους μολυσμένους πληθυσμούς από κάθε ηλικιακή ομάδα. Έστω $I_b(t)$ ο αριθμός των μολυσμένων ατόμων κατά τη χρονική στιγμή t από την ηλικιακή ομάδα b , που δίνεται από

$$I_b(t) = \sum_{v \in \{0,1\}} (IAM_{\alpha v}(t) + ISM_{\alpha v}(t) + ISS_{\alpha v}(t))$$

Αν υποθέσουμε ότι το $NI_{\alpha v}(t)$ είναι ο συνολικός αριθμός των προσφάτως προσβεβλημένων ατόμων από την ομάδα α με κατάσταση εμβολιασμού v τη χρονική στιγμή t , μπορούμε τώρα να εκφράσουμε το $NI_{\alpha 0}(t)$ ως

$$NI_{\alpha 0}(t) = \sum_{b \in \mathcal{G}} \beta_{\alpha b}(t) \frac{S_{\alpha 0}(t)}{C_{\alpha}(t)} I_b(t)$$

Η δυναμική της λοίμωξης, για τα εμβολιασμένα άτομα από την ομάδα α είναι παρόμοια, με μία διαφορά: ένα κλάσμα των εμβολιασμένων ατόμων που έρχονται σε στενή επαφή με κάποιον που έχει μολυνθεί και διαφορετικά θα είχε εκδηλώσει πρωτοφανή λοίμωξη, μπορεί να μην μολυνθούν καθόλου λόγω της ανοσίας που προκαλείται από το εμβόλιο. Για να το μοντελοποιήσουμε αυτό, εισάγουμε την πιθανότητα ανοσίας του εμβολίου \bar{p}^{v-imm} . Ως εκ τούτου, ένα εμβολιασμένο άτομο που εκτίθεται στον ιό και θα είχε μολυνθεί διαφορετικά εάν δεν είχε εμβολιαστεί, τελικά δεν μολύνεται με πιθανότητα \bar{p}^{v-imm} (ή αντίστοιχα μολύνεται με πιθανότητα $1 - \bar{p}^{v-imm}$). Υποθέτουμε ότι αυτή η πιθανότητα θα παραμείνει η ίδια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Σημειώνεται ότι αυτή η πιθανότητα σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Με βάση δημοσιευμένη μελέτη [266] εκτιμάται ότι η αποτελεσματικότητα των εμβολίων για την παραλλαγή Omicron στο χρονικό διάστημα αναφοράς είναι 80%. Προσαρμόζουμε αυτή την τιμή σε $\bar{p}^{v-imm} = 85\%$ για να λάβουμε υπόψη την υψηλότερη αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι των παραλλαγών εκτός

Omicron που επικρατούσαν στην Ελλάδα καθ 'όλη τη διάρκεια του 2021 (λαμβάνοντας υπόψη τους τύπους εμβολίων και την αναλογία παραλλαγών στον πληθυσμό [267]).

Χρησιμοποιώντας την πιθανότητα ανοσίας του εμβολίου, μπορούμε τώρα να εκφράσουμε το $NI_{\alpha 1}(t)$ ως

$$NI_{\alpha 1}(t) = (1 - \bar{p}^{v-imm}) \sum_{b \in \mathcal{G}} \beta_{ab}(t) \frac{S_{\alpha 1}(t)}{C_{\alpha}(t)} I_b(t)$$

Τα πρόσφατα μολυσμένα άτομα θα αναπτύξουν συμπτώματα και ασθένειες με ποικίλη σοβαρότητα. Για να το μοντελοποιήσουμε αυτό, εισάγουμε τις ακόλουθες δύο παραμέτρους:

1. Πιθανότητα Ασυμπτωματικής Νόσου. Έστω \bar{p}_a^{asympt} η πιθανότητα ότι ένα μολυσμένο άτομο δεν αναπτύσσει συμπτώματα. Επιτρέπουμε αυτή την πιθανότητα να εξαρτάται από την ηλικία και ορίζουμε:

$$\bar{p}_{0-18}^{asympt} = 0.6, \quad \bar{p}_{19-64}^{asympt} = 0.35, \quad \bar{p}_{65+}^{asympt} = 0.35,$$

με βάση το [268], που αναφέρει τις εκτιμήσεις αυτές για τα μη εμβολιασμένα μολυσμένα άτομα. Καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδηλώνουν ότι το ποσοστό της ασυμπτωματικής λοίμωξης τροποποιείται ως αποτέλεσμα του εμβολιασμού, χρησιμοποιούμε τις ίδιες πιθανότητες και για τις πρωτοφανείς λοιμώξεις.

2. Πιθανότητα σοβαρής νόσου. Έστω p_{av}^{severe} είναι η πιθανότητα ότι ένα μολυσμένο άτομο που είναι συμπτωματικό, θα αναπτύξει επίσης σοβαρή νόσο, σε αντίθεση με την ήπια νόσο. Υπενθυμίζεται ότι θεωρούμε πως τα άτομα με σοβαρή νόσο χρειάζονται τελικά νοσηλεία. Με βάση τη [269] λαμβάνονται εκτιμήσεις για την πιθανότητα μολυσμένων και μη εμβολιασμένων ατόμων που νοσηλεύονται (1% για 0 έως 18, 7% για 19 έως 64 και 30% για 65+). Αυτές οι εκτιμήσεις δεν αντιστοιχούν τόσο στο p_{av}^{severe} μοντέλο μας, το οποίο είναι μια πιθανότητα δεσμευμένη για τη συμπτωματική νόσο. Ως εκ τούτου, το αφήνουμε ως παράμετρο που θα εκτιμηθεί στη διαδικασία προσαρμογής του μοντέλου.

Συνδυάζοντας όλα αυτά, μπορούμε να εκφράσουμε τις μεταβάσεις του ευπαθούς πληθυσμού στα διαμερίσματα μόλυνσης ως εξής:

$$\Delta_{S_{\alpha\nu} \rightarrow IAM_{\alpha\nu}}(t) = \bar{p}_{\alpha}^{asympt} \times NI_{\alpha\nu}(t),$$

$$\Delta_{S_{\alpha\nu} \rightarrow ISS_{\alpha\nu}}(t) = (1 - \bar{p}_{\alpha}^{asympt}) P_{\alpha}^{severe} \times NI_{\alpha\nu}(t),$$

$$\Delta_{S_{\alpha\nu} \rightarrow ISM_{\alpha\nu}}(t) = (1 - \bar{p}_{\alpha}^{asympt})(1 - P_{\alpha\nu}^{severe}) \times NI_{\alpha\nu}(t)$$

Τέλος, σημειώνουμε ότι το κλάσμα των εμβολιασμένων ευπαθών ατόμων που έρχονται σε στενή επαφή με κάποιον που έχει μολυνθεί, αλλά έχουν αναπτύξει ανοσία που προκαλείται από το εμβόλιο, όπως συζητήσαμε προηγουμένως, μεταβαίνουν απευθείας στο διαμέρισμα των αναρρώσαντων που συνεχίζει να υπόκειται σε ελέγχους (RT_{a1}). Μπορούμε τώρα να εκφράσουμε αυτή τη μετάβαση ως

$$\Delta_{S_{\alpha 1} \rightarrow RT_{\alpha 1}}(t) = \bar{p}^{v-imm} \sum_{b \in \mathcal{G}} \beta_{ab}(t) \frac{S_{\alpha 1}(t)}{C_{\alpha}(t)} I_b(t)$$

(iii) Έλεγχος και απομόνωση

Το μοντέλο μας επιτρέπει δύο τύπους ελέγχων: τυπικούς ελέγχους και αυτοελέγχους. Και οι δύο διεξάγονται με στόχο την απομόνωση των μολυσμένων ατόμων, την αποτροπή της εξάπλωσης της νόσου ή την παροχή της κατάλληλης φροντίδας σε περίπτωση σοβαρής νόσησης. Παρουσιάζουμε κάθε έναν από τους δύο τύπους ξεχωριστά, καθώς επηρεάζουν διαφορετικά τη δυναμική του μοντέλου.

Οι τυπικοί έλεγχοι είναι γενικά πιο ακριβείς από τους αυτοδιαγνωστικούς ελέγχους με κλινική ευαισθησία και ειδικότητα που δίνεται από $\bar{\sigma}^{reg}=0,8$ και $\bar{\mu}^{reg} = 1$, αντίστοιχα. Τα διαθέσιμα δεδομένα από [270] παρέχουν το συνολικό αριθμό των τυπικών ελέγχων που παρέχονται στη χώρα. Χρησιμοποιούμε δεδομένα από την απογραφή πληθυσμού στη χώρα [271] καθώς και ιστορικές πληροφορίες για να παράγουμε τον αριθμό των τυπικών ελέγχων που εκτελούνται καθημερινά για την ηλικιακή ομάδα α και την κατάσταση εμβολιασμού ν , που συμβολίζεται με

$\bar{T}_{av}^{reg}(t)$ όπου υποθέτουμε ότι οι έλεγχοι κατανέμονται ανάλογα με τα μεγέθη των διαφορετικών ηλικιακών και εμβολιαστικών ομάδων.

Ο αριθμός των $\bar{T}_{av}^{reg}(t)$ ελέγχων κατανέμεται μεταξύ διαφορετικών διαμερισμάτων. Στη συνέχεια συζητάμε πώς μοντελοποιούμε αυτόν τον διαχωρισμό, υποθέτοντας ότι $T_{av}^{reg}(t)$ είναι οι έλεγχοι που λαμβάνονται από τον πληθυσμό στο διαμέρισμα $X \in \mathcal{X}$.

Πρώτον, επειδή τα άτομα που εισάγονται πρώτη φορά στο νοσοκομείο εξετάζονται τακτικά κατά την εισαγωγή, ορίζουμε:

$$T_{ISS\alpha v}^{reg}(t) = \Delta_{X \rightarrow H\alpha v}(t)$$

Οι υπόλοιποι $\bar{T}_{av}^{reg}(t) - T_{ISS\alpha v}^{reg}(t)$ θεωρείται ότι κατανέμονται ως εξής. Επειδή οι τυπικοί έλεγχοι δεν απαιτούνταν από το κράτος, τα άτομα σε διαφορετικά διαμερίσματα είχαν διαφορετική τάση ως προς την διενέργεια ελέγχων. Υποδηλώνουμε με θ_α και $1 - \theta_\alpha$ την τάση προς έλεγχο των ασυμπτωματικών και συμπτωματικών ατόμων αντίστοιχα και υπολογίζουμε τη συνολική τάση της ηλικιακής ομάδας α και της ομάδας εμβολιασμού v , που υποδηλώνεται ως $\Theta_{\alpha v}$, ως

$$\Theta_{\alpha v} = \theta_\alpha (S_{\alpha v}(t) + RT_{\alpha v}(t) + IAM_{\alpha v}(t)) + (1 - \theta_\alpha) ISM_{\alpha v}(t)$$

Στη συνέχεια, επιμερίζουμε τους ελέγχους $\bar{T}_{av}^{reg}(t) - T_{ISS\alpha v}^{reg}(t)$ αναλογικά με την τάση και το μέγεθος κάθε διαμερίσματος, δηλαδή, έχουμε

$$T_x^{reg}(t) = \begin{cases} \left(\frac{\theta_\alpha X(t)}{\Theta_{\alpha v}} \right) \left(\bar{T}_{av}^{reg}(t) - \bar{T}_{ISS\alpha v}^{reg}(t) \right) & \text{if } X \in \{S_{\alpha v}, RT_{\alpha v}, IAM_{\alpha v}\} \\ \left(\frac{(1-\theta_\alpha)X(t)}{\Theta_{\alpha v}} \right) \left(\bar{T}_{av}^{reg}(t) - T_{ISS\alpha v}^{reg}(t) \right) & \text{if } X = ISM_{\alpha v} \\ 0 & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Ο συνολικός αριθμός των θετικών τακτικών ελέγχων από το διαμέρισμα X , δίνεται από

$$P_x^{reg}(t) \begin{cases} \bar{\sigma}^{reg} T_X^{reg}(t) \text{ if } X \in \{IAM_{\alpha\nu}, ISM_{\alpha\nu}\}, \\ \Delta_{X \rightarrow H_{\alpha\nu}}(t) \text{ if } X = ISS_{\alpha\nu}, \\ 0 \quad \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Οι **αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι** είναι γενικά λιγότερο ακριβείς από τους τυπικούς ελέγχους με κλινική ευαισθησία και ειδικότητα που ορίζονται ως $\bar{\sigma}^{self} = 0,6$ και $\bar{\mu}^{self} = 1$, αντίστοιχα. Τα διαθέσιμα δεδομένα από [270] παρέχουν τον συνολικό αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που παρέχονται σε μια ομάδα (ηλικιακή ομάδα α , κατάσταση εμβολιασμού ν) για κάθε εβδομάδα. Υποθέτουμε ότι αυτά κατανέμονται ομοιόμορφα καθ' όλη τη διάρκεια της αντίστοιχης εβδομάδας και δηλώνουμε με $\bar{T}_{\alpha\nu}^{self}(t)$ τον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν την ημέρα t .

Οι αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι απαιτούνται από το κράτος και ως εκ τούτου μπορούμε να υποθέσουμε μια ομοιόμορφη κατανομή μεταξύ των ατόμων εντός των επιλέξιμων διαμερισμάτων. Ως εκ τούτου, ο συνολικός αριθμός των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που χορηγούνται σε ένα διαμέρισμα X μπορεί να υπολογιστεί ως

$$T_X^{self}(t) = \begin{cases} \frac{X(t) \bar{T}_{\alpha\nu}^{self}(t)}{S_{\alpha\nu}(t) + IAM_{\alpha\nu}(t) + ISM_{\alpha\nu}(t) + RT_{\alpha\nu}(t)}, \\ \text{if } X \in \{S_{\alpha\nu}, IAM_{\alpha\nu}, ISM_{\alpha\nu}, RT_{\alpha\nu}\} \\ 0 \quad \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Ο συνολικός αριθμός θετικών αυτοδιαγνωστικών ελέγχων σε κάθε διαμέρισμα δίνεται στη συνέχεια από

$$P_X^{self}(t) = \begin{cases} \bar{\sigma}^{self} T_X^{self}(t) \text{ if } X \in \{IAM_{\alpha\nu}, ISM_{\alpha\nu}, ISS_{\alpha\nu}\}, \\ 0 \quad \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Όλα τα άτομα που χαρακτηρίζονται ως θετικά και δεν πάσχουν από σοβαρή λοίμωξη μετακινούνται στο διαμέρισμα των απομονωμένων, δηλαδή,

$$\Delta_{X \rightarrow O_{\alpha\nu}}(t) = P_X^{reg}(t) + P_X^{self}(t), \text{ for } X \in \{IAM_{\alpha\nu}, ISS_{\alpha\nu}\}$$

Όσοι έχουν σοβαρή λοίμωξη και έχουν αναγνωρισθεί ως θετικοί νοσηλεύονται, όπως αναλύεται στη συνέχεια.

(iv) Ανάρρωση, Νοσηλεία και Θάνατος

Τα μολυσμένα άτομα με ήπια νόσο περνούν κατά μέσο όρο $\bar{T}^{self} = 10$ ημέρες [272] στα διαμερίσματα των Μολυσμένων ατόμων ($IAM_{\alpha\nu}$ ή $ISM_{\alpha\nu}$) πριν υποχωρήσει η μολυσματικότητα. Επομένως, ελλείψει θετικού τεστ, έχουμε για κάθε ηλικιακή ομάδα α και κατάσταση εμβολιασμού ν ,

$$\begin{aligned} \Delta_{IAM_{\alpha\nu} \rightarrow RT_{\alpha\nu}}(t) &= \frac{1}{\bar{T}^{rec}} IAM_{\alpha\nu}(t), \\ \Delta_{ISM_{\alpha\nu} \rightarrow RT_{\alpha\nu}}(t) &= \frac{1}{\bar{T}^{rec}} ISM_{\alpha\nu}(t). \end{aligned}$$

Ομοίως, υποθέτουμε χωρίς απώλειες ότι τα απομονωμένα άτομα περνούν επίσης κατά μέσο όρο \bar{T}^{self} ημέρες πριν από την ανάρρωση, δηλαδή,

$$\Delta_{O_{\alpha\nu} \rightarrow R_{\alpha\nu}}(t) = \frac{1}{\bar{T}^{rec}} O_{\alpha\nu}(t).$$

Τα μολυσμένα άτομα με σοβαρή νόσο, νοσηλεύονται μετά από \bar{T}^{hosp} μετά τη μόλυνση, δηλαδή,

$$\Delta_{ISS_{\alpha\nu} \rightarrow H_{\alpha\nu}}(t) = \frac{1}{\bar{T}^{hosp}} ISS_{\alpha\nu}(t).$$

Τα νοσηλευόμενα άτομα παίρνουν εξιτήριο είτε λόγω θανάτου είτε λόγω ανάρρωσης. Η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, που δηλώνεται με $\bar{T}_{\alpha\nu}^{los}(t)$, ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, τον εμβολιασμό και τον μήνα και παρέχεται από τον ΕΟΔΥ [273]. Μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν εξιτήριο, το κλάσμα p_{α}^{die} των ατόμων που πεθαίνουν θα μπορούσε καταρχήν να εκτιμηθεί από τα αρχικά

δεδομένα. Δυστυχώς, η εκτίμηση ποικίλλει σημαντικά και, ως εκ τούτου, προκύπτει μέσα από τη διαδικασία προσαρμογής του μοντέλου. Συνδυάζοντας τα παραπάνω, έχουμε τις ακόλουθες μεταβάσεις

$$\Delta_{H_{\alpha\nu} \rightarrow R_{\alpha\nu}}(t) = (1 - P_{\alpha}^{die}) \frac{1}{\bar{T}_{\alpha\nu}^{los}(t)} H_{\alpha\nu}(t),$$

$$\Delta_{H_{\alpha\nu} \rightarrow D_{\alpha\nu}}(t) = P_{\alpha}^{die} \frac{1}{\bar{T}_{\alpha\nu}^{los}(t)} H_{\alpha\nu}(t).$$

Γ. Προσαρμογή μοντέλου. Προσαρμόζουμε το μοντέλο σύμφωνα με τις ακόλουθες κύριες εκβάσεις, για τις οποία έχουμε ιστορικά δεδομένα: καθημερινές καταγεγραμμένες νοσηλείες, θάνατοι, συνολικά διαγνωσμένα περιστατικά και διαγνωσμένα περιστατικά που αναφέρθηκαν μέσω του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου. Στη συνέχεια, υπολογίζουμε τις τιμές των παραμέτρων που ελαχιστοποιούν το άθροισμα των τετραγωνικών λογαριθμισμένων σφαλμάτων μεταξύ των προβλέψεων του μοντέλου για τις εκβάσεις αυτές με τα δεδομένα. Αναλύουμε τα βασικά αποτελέσματα και τα δεδομένα στη συνέχεια και περιγράφουμε λεπτομερώς τη διαδικασία ελαχιστοποίησης στις Υποστηρικτικές Πληροφορίες.

Νοσηλείες και Θάνατοι: Ο αριθμός των καθημερινών νοσηλειών και θανάτων ανά ηλικιακή ομάδα είναι διαθέσιμος από τα στοιχεία που καταγράφει ο ΕΟΔΥ [274]. Οι αντίστοιχες προβλέψεις του μοντέλου υπολογίζονται από:

$$\sum_{\nu \in \{0,1\}} \Delta_{ISS_{\alpha\nu} \rightarrow H_{\alpha\nu}}(t) \text{ και, } \sum_{\nu \in \{0,1\}} \Delta_{H_{\alpha\nu} \rightarrow D_{\alpha\nu}}(t).$$

Συνολικά περιστατικά: Ο αριθμός των ημερήσιων συνολικών νέων περιστατικών ανά ηλικιακή ομάδα είναι διαθέσιμος από τα στοιχεία που καταγράφει ο ΕΟΔΥ [275].

Οι αντίστοιχες προβλέψεις του μοντέλου δίνονται βάσει:

$$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{\alpha v}} P_X^{self}(t) + P_X^{reg}(t).$$

Περιστατικά που αναφέρθηκαν μέσω του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου: Ο αριθμός των καθημερινών νέων περιστατικών ανά ηλικιακή ομάδα από το πρόγραμμα αυτοδιαγνωστικού ελέγχου είναι διαθέσιμος από τα δεδομένα που καταγράφηκαν από [275]. Συγκεκριμένα, αυτά τα περιστατικά καταγράφηκαν κυρίως μετά από θετικό αυτοδιαγνωστικό έλεγχο. Επιπλέον, υπάρχει η υποψία ότι ορισμένα από αυτά τα περιστατικά καταγράφηκαν εσφαλμένα μέσω του προγράμματος μετά από θετικό τυπικό έλεγχο, ελλείψει θετικού αυτοδιαγνωστικού ελέγχου. Για να ληφθεί υπόψη αυτή η πιθανότητα, ας υποθέσουμε ότι $\gamma_\alpha(t)$ είναι το κλάσμα των τυπικών θετικών ελέγχων για την ηλικιακή ομάδα α κατά τη χρονική στιγμή t που αναφέρθηκαν μέσω του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου. Η πρόβλεψη του μοντέλου ως προς τον αριθμό των περιστατικών που αναφέρονται μέσω του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου ισούται με:

$$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{\alpha v}} P_X^{self}(t) + \gamma_\alpha(t) P_X^{reg}(t).$$

Το $\gamma_\alpha(t)$ θεωρείται ότι ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και την πάροδο του χρόνου, για να περιλαμβάνει διαφορετικούς τύπους σφαλμάτων αναφοράς, καθώς το σύστημα επεξεργάζεται ποικίλες ποσότητες αυτοδιαγνωστικών ελέγχων στο σύνολο του πληθυσμού.

Τα δεδομένα στα οποία προσαρμόζουμε το μοντέλο και οι εκφράσεις για τις αντίστοιχες προβλέψεις του μοντέλου συνοψίζονται παρακάτω:

Νοσηλείες: $\sum_{v \in \{0,1\}} \Delta_{ISS_{\alpha v} \rightarrow H_{\alpha v}}(t)$

Θάνατοι: $\sum_{v \in \{0,1\}} \Delta_{H_{\alpha v} \rightarrow D_{\alpha v}}(t)$

Συνολικά Περιστατικά: $\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{\alpha v}} P_X^{self}(t) + P_X^{reg}(t)$

Περιστατικά μέσω του προγράμματος self – test:

$$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{self}(t) + \gamma(\tau) P_X^{reg}(t)$$

Δ. Αναλύσεις ευαισθησίας. Για κάθε ανάλυση ευαισθησίας, προσαρμόζουμε το μοντέλο στα δεδομένα και στη συνέχεια το προσομοιώνουμε για διαφορετικές τιμές της παραμέτρου ενδιαφέροντος, διατηρώντας άλλες παραμέτρους σταθερές και ίσες με τις προσαρμοσμένες τιμές τους. Εκτελούμε αυτές τις προσομοιώσεις στο πλαίσιο μιας διαδικασίας bootstrapping, έτσι ώστε να λαμβάνουμε όχι μόνο σημειακές εκτιμήσεις, αλλά και διαστήματα εμπιστοσύνης. Συζητάμε παρακάτω τον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιήσαμε τις προσομοιώσεις και περιγράφουμε λεπτομερώς τη διαδικασία εκκίνησης στις υποστηρικτικές πληροφορίες στο Παράρτημα.

Για να εκτιμήσουμε τον αντίκτυπο του αριθμού των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που χρησιμοποιήθηκαν, μεταβάλλουμε στις προσομοιώσεις τον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που λαμβάνονται με την ομοιόμορφη κλιμάκωσή τους με την πάροδο του χρόνου και τις διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες. Δηλαδή, τη χρονική στιγμή t , θεωρούμε ότι ο αριθμός των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που διενεργούνται από τον πληθυσμό στην ηλικιακή ομάδα a και την κατάσταση εμβολιασμού v είναι $(1 + \eta) \times \bar{T}_{av}^{self}(t)$ όπου η είναι μια παράμετρος κλιμάκωσης. Για $\eta = 0$, ανακτούμε το βασικό σενάριο που εφαρμόστηκε στην πραγματικότητα. Για $\eta < 0$ (πρβλ. $\eta > 0$), θεωρούμε σενάρια στα οποία μειώνεται η κλίμακα του προγράμματος (πρβλ. αυξημένη).

Ένα πρόγραμμα αυτοδιαγνωστικού ελέγχου διαφορετικής κλίμακας θα είχε πιθανώς οδηγήσει σε διαφορετική συμπεριφορά ελέγχου του πληθυσμού από αυτή που παρατηρήθηκε στο βασικό σενάριο. Εάν οι αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι μειώνονταν, για παράδειγμα, ορισμένα άτομα που διενεργούσαν αυτοδιαγνωστικούς ελέγχους στην πραγματικότητα και δεν μπορούσαν πλέον να πραγματοποιήσουν ελέγχους βάσει αυτού του σεναρίου μειωμένης κλίμακας, θα μπορούσαν να επιδιώξουν να υποβληθούν σε τυπικό έλεγχο, ειδικά εάν ήταν συμπτωματικοί. Η παράβλεψη αυτής της πιθανής αλλαγής συμπεριφοράς θα μπορούσε να υπερτονίσει την επίδραση των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων, ειδικά όταν οι αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι μειώνονται, δηλαδή για $\eta < 0$. Για να μειώσουμε αυτόν

τον προβληματισμό, κάνουμε την ακόλουθη τροποποίηση στην προσομοίωση. Πρώτον, υπολογίζουμε, σύμφωνα με το βασικό σενάριο, για άτομα εντός ενός δεδομένου διαμερίσματος $X \in C_\alpha$ στην κοινότητα, το κλάσμα αυτών που ζήτησαν έναν τυπικό έλεγχο μεταξύ εκείνων που δεν υπεβλήθησαν σε αυτοδιαγνωστικό έλεγχο, δηλαδή,

$$q_X(t) = \min \left(1, \frac{T_X^{reg}(t)}{X(t) - T_X^{self}(t)} \right).$$

Το κλάσμα $q_X(t)$ αντιστοιχεί στη συνέχεια στην τάση του πληθυσμού στο X να υποβληθεί σε τυπικό έλεγχο όταν δεν είναι σε θέση να διενεργήσει αυτοδιαγνωστικό έλεγχο. Υποθέτουμε ότι αυτή η τάση θα παραμείνει η ίδια, ανεξάρτητα από την κλίμακα του προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου. Έστω $\tilde{q}_X(t)$ οι τάσεις που παράγονται μετά την προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα. Στη συνέχεια, στις προσομοιώσεις για την ανάλυση ευαισθησίας μας, τροποποιούμε τον αριθμό των τυπικών ελέγχων που λαμβάνονται ως:

$$\tilde{q}_X(t)(X(t) - T_{X;\eta}^{self}(t)),$$

όπου $T_{X;\eta}^{self}(t)$ είναι ο αριθμός των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων στο διαμέρισμα X , αφού ο συνολικός αριθμός των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων κλιμακωθεί κατά $(1 + \eta)$.

Για να εκτιμήσουμε τον αντίκτυπο του συνδυασμού κατανομής αυτοδιαγνωστικού ελέγχου μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων, μεταβάλαμε την αναλογία των ελέγχων σε κάθε ομάδα με το άθροισμα των αναλογιών να είναι 1, έτσι ώστε ο συνολικός αριθμός των ελέγχων να διατηρείται σταθερός. Για κάθε σύνολο αναλογιών που εξετάσαμε, κλιμακώσαμε τον αριθμό των ελέγχων που λαμβάνονται ομοιόμορφα αναλόγως σε κάθε ηλικιακή ομάδα.

Τέλος, για την ανάλυση ευαισθησίας σχετικά με την κλινική ευαισθησία του τεστ, απλά χρησιμοποιούμε τις εκτιμηθείσες παραμέτρους για να προσομοιώσουμε τα αποτελέσματα του μοντέλου για διάφορες τιμές ευαισθησίας $\bar{\sigma}^{self}$ του τεστ.

Ε. Συνολική επίδραση του προγράμματος. Για την αξιολόγηση του συνολικού αντίκτυπου του προγράμματος στους θανάτους και τις νοσηλείες, εξετάζουμε δύο μεθοδολογίες, οι οποίες βασίζονται και οι δύο στην ανάλυση ευαισθησίας στον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν όπως περιγράψαμε παραπάνω. Αναφερόμαστε σε αυτές ως άμεσες και έμμεσες μεθόδους:

1. Άμεση μέθοδος: διεξάγουμε την ανάλυση απλά ορίζοντας ως $\eta = -1$, το οποίο αντιστοιχεί στο σενάριο της απουσίας διενέργειας αυτοδιαγνωστικού ελέγχου, και λαμβάνουμε εκτιμήσεις για θανάτους και νοσηλείες.

2. Έμμεση μέθοδος: χρησιμοποιούμε πρώτα την ανάλυση για την εκτίμηση των τοπικών παραγώγων στο βασικό σενάριο για τους θανάτους και τις νοσηλείες, το οποίο δηλώνουμε με ∂D και ∂H . Συγκεκριμένα, εκτελούμε την ανάλυση για $\eta = -0,01$ και $\eta = 0,01$, δηλαδή, εξετάζουμε $\pm 1\%$ διαταραχές της κλίμακας του προγράμματος και, στη συνέχεια, χρησιμοποιούμε πεπερασμένες διαφορές για να εκτιμήσουμε το ∂D και ∂H . Δεδομένου ότι ο συνολικός αριθμός θανάτων και νοσηλείων είναι κοίλος στον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που διενεργούνται, δηλαδή οι πρόσθετοι αυτοδιαγνωστικοί έλεγχοι παρουσιάζουν μειούμενες αποδόσεις, παρέχονται συντηρητικές εκτιμήσεις του συνολικού αριθμού θανάτων και νοσηλείας από:

$$(\# \text{συνολικός αριθμός αυτοδιαγνωστικών ελέγχων}) \times \partial D$$

$$(\# \text{συνολικός αριθμός αυτοδιαγνωστικών ελέγχων}) \times \partial H$$

Τέλος, για να αξιολογήσουμε τη συνολική επίδραση του προγράμματος στη μεταδοτικότητα, υπολογίζουμε τον ενεργό αριθμό αναπαραγωγής R_t για κάθε χρονικό βήμα για το προσαρμοσμένο μοντέλο χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία στο [252]. Στη συνέχεια, ακολουθούμε την ανάλυση ευαισθησίας σχετικά με τον αριθμό των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων που λαμβάνονται με τη ρύθμιση $\eta = -1$, η οποία αντιστοιχεί στο σενάριο της μη διενέργειας αυτοδιαγνωστικών ελέγχων, και λαμβάνουμε εκτιμήσεις για το R_t με παρόμοιο τρόπο.

Κεφάλαιο 9^ο: Η ανάγκη ανάπτυξης πολιτικών μαζικών ελέγχων

Ταυτόχρονα με την κοινωνική απομάκρυνση, σε ολόκληρο τον κόσμο εφαρμόστηκαν **προγράμματα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου**. Οι έλεγχοι ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου (RADT), με τη μορφή τεστ πλευρικής ροής, έχουν αναγνωρισμένες μεγάλες δυνατότητες για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του αναπνευστικού, ιδίως για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, καθώς συνιστούν εύχρηστα και οικονομικά μέσα πρόληψης και ατομικής προστασίας [285]. Η χρήση των RADT συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) τόσο για ασυμπτωματικά άτομα όσο και για τον έλεγχο των νοσούντων καθώς θεωρούνται, από την άποψη της δημόσιας υγείας, εξαιρετικά χρήσιμες για τον εντοπισμό ενεργών λοιμώξεων. Επίσης, διευκολύνουν την άμεση αντιμετώπιση της ασθένειας χάρη στην ταχύτητα λήψης του αποτελέσματος και επιτρέπουν την έγκαιρη ανίχνευση των θετικών περιπτώσεων, ελέγχοντας περαιτέρω τη μετάδοση της νόσου. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα των RADT διασφαλίζει ότι άτομα που θα είχαν δυσκολίες να μεταβούν σε ένα σημείο εξέτασης μπορούν να εξετάζονται άμεσα και με ευκολία, ενώ έχουν καταστήσει την εξέταση πιο προσιτή σε άτομα υψηλής ευαλωτότητας, όπως οι ηλικιωμένοι, τα παιδιά. Μελέτη σημειώνει ότι το 52% των ατόμων προτιμά να εξεταστεί στο σπίτι σε σύγκριση με άλλα εναλλακτικά περιβάλλοντα, ωστόσο σε ποσοστό της τάξεως του 31% δηλώνεται απροθυμία εξέτασης λόγω κόστους [286].

Η εφαρμογή του προγράμματος αυτοελέγχου στην Ελλάδα κατά τη διάρκεια του 2021 ήταν τουλάχιστον εξίσου αποτελεσματική στη μείωση της μεταδοτικότητας του SARS-CoV-2 με τα προαναφερθέντα μέτρα κοινωνικής απομάκρυνσης και απέτρεψε σημαντικό αριθμό νοσηλειών και θανάτων. Η οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση που προκάλεσε η εφαρμογή μέτρων κοινωνικής απομάκρυνσης όπως η απαγόρευση δημόσιων εκδηλώσεων, το κλείσιμο σχολείων και τα διαδοχικά lockdown μείωσαν μεν τη μεταδοτικότητα του ιού, αλλά άφησαν σημαντικό ίχνος στην κοινωνική, ψυχολογική και οικονομική ζωή των ατόμων. Η ελληνική προσέγγιση για τον περιορισμό της πανδημίας διαμορφώθηκε από την οικονομική δυνατότητα της χώρας και την ετοιμότητα του εθνικού συστήματος υγειονομικής περίθαλψης. Η έλλειψη υποδομών εντατικής θεραπείας για τη φροντίδα όλων των ασθενών με

COVID-19 που θα χρειάζονταν εντατική φροντίδα θα καθιστούσε την πανδημία καταστροφική για τη χώρα, εάν δεν εφαρμόζονταν έγκαιρα αποτελεσματικά μέτρα δημόσιας υγείας και κοινωνικής απομάκρυνσης [223].

Η εύκολα προσβάσιμη και, όταν προσφερόταν, δωρεάν παροχή μέσων για τη διενέργεια αυτοελέγχου λειτούργησε θετικά προς την καταπολέμηση του ιού. Στην Ελλάδα, η διάθεση των οικιακών αυτοδιαγνωστικών τεστ ταχείας ανίχνευσης αντιγόνου του ιού αποτέλεσε μία ουσιώδη παρέμβαση Δημόσιας Υγείας, συμπληρωματικά στις λοιπές δράσεις του Υπουργείου Υγείας. Στη χώρα μας, το πρόγραμμα μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου ξεκίνησε τον Απρίλιο του 2021 και υλοποιήθηκε σε διαφορετικές φάσεις, με κύριους αποδέκτες τη μαθητική και εκπαιδευτική κοινότητα, καθώς και εργαζομένους στον δημόσιο και ιδιωτικό τομέα. Συγκεκριμένες ομάδες, βάσει νόμου, καλούνταν σε αυτοδιαγνωστικά τεστ δύο φορές την εβδομάδα, ανεξάρτητα από τα συμπτώματα της νόσου, τα οποία αναφέρονταν σε ειδική διαδικτυακή πλατφόρμα. Η επίδραση του υλοποιημένου προγράμματος αυτοδιαγνωστικού ελέγχου υποδηλώνει μείωση της θνησιμότητας κατά τουλάχιστον 20%, η οποία αντιστοιχεί σε περίπου 2.000 θανάτους. Επιπλέον, το πρόγραμμα απέδωσε μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο κατά τουλάχιστον 25%, η οποία αντιστοιχεί σε 20.000 νοσηλείες, περίπου. Αυτές οι πρόσθετες νοσηλείες θα είχαν ασκήσει ακόμη περισσότερη πίεση στο ελληνικό εθνικό σύστημα υγείας.

Όταν ξέσπασε το νέο κύμα της πανδημίας η πίεση που υπέστη το Εθνικό Σύστημα Υγείας οδήγησε την Πολιτεία στην επιβολή συγκεκριμένου αριθμού αυτοδιαγνωστικών τεστ ανά εβδομάδα. Παρέχοντας δωρεάν τον απαιτούμενο αριθμό τεστ σε όλους τους μαθητές, καθώς και για το διδακτικό και λοιπό προσωπικό των σχολείων, διευκόλυνε το έργο του ελέγχου, καταγραφής, ιχνηλάτησης και μελέτης των περιοχών με τα περισσότερα κρούσματα. Αργότερα, τον Μάιο του 2021, οι εργαζόμενοι του ιδιωτικού τομέα και οι δημόσιοι υπάλληλοι που δεν είχαν εμβολιαστεί ή δεν είχαν νοσήσει με COVID-19 υποχρεώθηκαν από τον νόμο να πραγματοποιούν δύο αυτοδιαγνωστικούς ελέγχους κάθε εβδομάδα. Κατά μέσο όρο, το 56,2% των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων κατανεμήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 0-18 ετών, το 43,3% στην ηλικιακή ομάδα 19-64 ετών και το 0,5% στην ηλικιακή ομάδα 65+ ετών. Συμπερασματικά, για τη βέλτιστη αναγνώριση των διακυμάνσεων του ιού, ο ολόκληρος ο πληθυσμός ενθαρρύνονταν στον αυτοέλεγχο και τη διενέργειά του

κατόικον, με δεδομένο ότι η διαδικασία αυτή ήταν ασφαλής, φθηνή, εύχρηστη, παρέχοντας γρήγορα αποτελέσματα. Στην Ελλάδα, για το 2021 οπότε ξεκίνησε ο δωρεάν αυτοέλεγχος, διανεμήθηκαν 42 εκατομμύρια RADT σε 4,6 εκατομμύρια πολίτες και περίπου 85.000 θετικές περιπτώσεις επιβεβαιώθηκαν με PCR [286].

Η σωστή αξιοποίηση των αποτελεσμάτων στη χρήση των συγκεκριμένων τεστ, βασίστηκε εν πολλοίς στην προθυμία και την ικανότητα του ατόμου να εκτελέσει σωστά τον αυτοέλεγχο και να αναφέρει ένα θετικό αποτέλεσμα, με τον προφανή κίνδυνο μη-δήλωσης των στοιχείων, αποτυχίας ορθής διενέργειας και καταγραφής τόσο ψευδώς θετικών όσο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, ανάλογα με το επιδημιολογικό τοπίο, δυσχεραίνοντας την παρακολούθηση των τάσεων της νόσου με την πάροδο του χρόνου [286]. Συντηρητικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι το πρόγραμμα μείωσε τον αναπαραγωγικό αριθμό κατά 4%, τις εισαγωγές στο νοσοκομείο κατά 25% και τους θανάτους κατά 20%, γεγονός που μεταφράστηκε σε περίπου 20.000 αποφευχθείσες νοσηλείες και 2.000 αποφευχθέντες θανάτους μεταξύ Απριλίου-Δεκεμβρίου 2021 [287]. Ο μαζικός έλεγχος αποδείχτηκε αποτελεσματικός καθώς η διενέργεια αυτοδιαγνωστικών τεστ ταχείας ανίχνευσης, με τη μειωμένη οικονομική του επιβάρυνση, λειτούργησε ως ικανό εργαλείο για την εφαρμογή μη φαρμακευτικών παρεμβατικών προγραμμάτων, εκτός από τα lockdown, κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος με αποτέλεσμα να μειωθεί η μεταδοτικότητα κατά περίπου 2-3% [287].

Η εξάπλωση της πανδημίας ανέδειξε τις **μεγάλες ανισότητες** ανάμεσα στις αναπτυγμένες χώρες και σε αυτές με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, οι οποίες αντιμετώπισαν τεράστιες δυσκολίες πρόσβασης στα υπάρχοντα εργαλεία για την άμβλυνση των επιπτώσεων της COVID-19, πολλώ δε μάλλον να ενταχθούν σε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα ανοσοποίησης. Ενδεικτικό είναι ότι μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2021, είχαν χορηγηθεί 5-82 δισεκατομμύρια δόσεις εμβολίου, με μόλις το 1-9% των ατόμων στις χώρες αυτές να έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση, ενώ από τις περισσότερες από 3-2 δισεκατομμύρια εξετάσεις που διενεργούνταν παγκοσμίως, μόλις το 0-4% καταγράφηκε σε αυτά τα περιβάλλοντα [288]. Επιπροσθέτως, οι μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τον μετριασμό της εξάπλωσης της πανδημίας SARS-CoV-2, όπως η φυσική απομάκρυνση και τα εθνικά lockdown, ανέδειξαν τις ποικίλες προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι κοινότητες καθώς καλούνται να ενσωματώσουν

τη διαχείριση ευάλωτων πληθυσμιακές ομάδες όπως οι ηλικιωμένοι που ζούσαν μόνοι τους, ή σε γηροκομεία, αλλά και χρόνια ασθενείς, οι οποίοι αναγκάστηκαν να βιώσουν έντονο αποχωρισμό από την οικογένεια, τους φίλους και τους οικείους τους, γεγονός το οποίο τονίζει τη σημασία της ανθρώπινης επαφής, καθώς συχνά τονιζόταν το ιδιαίτερα οδυνηρό γεγονός ότι «χάνουν» σημαντικές στιγμές και ορόσημα από τις ζωές των αγαπημένων τους [289].

Ταυτόχρονα, άτομα σε αστεγία, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, στερούνταν της ισότιμης πρόσβασης στην ιατρική κάλυψη έναντι του ιού, της συστηματικής ιχνηλάτησης και της διάδοσης των ΜΦΠ. Οι κοινωνικές ανισότητες δημιουργούν άνισα κατανεμημένα ποσοστά νόσησης στους πληθυσμούς, οι οποίες σχετίζονται με την πιθανότητα έκθεσης και την πιθανότητα προσβολής από τον ιό καθώς και την πιθανότητα λήψης άμεσης και αποτελεσματικής θεραπείας μετά την προσβολή από τη νόσο [290]. Μελέτες υποστηρίζουν ότι οι πληθυσμοί αστέγων αποδεικνύονται δύσκολο να προσεγγιστούν για τη διενέργεια εξετάσεων για την COVID-19 και για εμβολιασμό, γεγονός που υπονομεύει αφενός την αποδοχή, αφετέρου την αποτελεσματικότητα αυτών των παρεμβάσεων. Ο στιγματισμός και κοινωνικός ρατσισμός που υφίστανται στους χώρους υγείας συχνά τους αποθαρρύνει από τη χρήση υπηρεσιών υγείας, ενώ η περιορισμένη πρόσβασή τους στην πληροφορία και ο αντίστοιχα περιορισμένος υγειονομικός αλφαριθμητισμός μειώνει την ικανότητα και αντιληπτότητά τους όσον αφορά στις εξετάσεις υγείας και λήψης εμβολίων [291]. Σίγουρα απαιτείται η υιοθέτηση σημαντικών στρατηγικών βελτίωσης παροχής υγειονομικών υπηρεσιών όχι μόνον εναντίον της COVID-19, αλλά για την προστασία της δημόσιας υγείας εν γένει.

Αντίστοιχα επισφαλές είναι το περιβάλλον διαβίωσης προσφυγικών πληθυσμών και πληθυσμών Ρομά, οι οποίοι παραμένουν σε συνθήκες που χαρακτηρίζονται από έλλειψη κατάλληλων υποδομών. Αμφότεροι αποτέλεσαν ομάδες αυξημένης ευαλωτότητας κατά την περίοδο της πανδημίας, καθώς οι καταυλισμοί στους οποίους διαβιούν απαντώνται συχνά σε απομακρυσμένες περιοχές με υποανάπτυκτες υποδομές υγείας, όπου η πρόσβαση σε ανθρωπιστική βοήθεια και σε υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, σε τακτικούς ελέγχους και ιατρικές εξετάσεις ήταν περιορισμένη [292]. Επιπλέον, η πρόσβαση στην πληροφορία σε γλώσσα που να γίνεται αντιληπτή ήταν ελλιπής, η εφαρμογή πρακτικών κοινωνικής

απομάκρυνσης, στους πολυσύχναστους και πυκνοκατοικημένους χώρους που ζουν, πρακτικά αδύνατη και η διατήρηση ενός ασφαλούς πλαισίου με τη λογική του 'μένουμε σπίτι' και της χρήσης ΜΦΠ να συνιστά κάτι περισσότερο από ευσεβή πόθο.

Καθώς η εργασία ατόμων με προσφυγικό ή μεταναστευτικό υπόβαθρο παραμένει άτυπη, σημειώθηκαν μεγάλες απώλειες εισοδήματος, όπως καταγράφει ο Διεθνής Οργανισμός Εργασίας [293]. Ταυτόχρονα, ο παρατεταμένος εγκλεισμός των προσφύγων στους καταυλισμούς, ο οποίος διήρκησε περισσότερο από ό,τι για τον υπόλοιπο πληθυσμό, προκάλεσε εντάσεις. Στη Λέσβο, επί παραδείγματι, η επακόλουθη βία αυξήθηκε δραματικά όταν ο καταυλισμός στη Μόρια τέθηκε σε καραντίνα, απαγορεύοντας στους πρόσφυγες να εγκαταλείψουν τις εγκαταστάσεις τους, απεμπολώντας το δικαίωμα μετακίνησής τους, σε αντίθεση με τον υπόλοιπο πληθυσμό [294]. Στις 8 Σεπτεμβρίου 2022, η κατάσταση κλιμακώθηκε στον καταυλισμό της Μόριας, με δραματικές επιπτώσεις όπου χιλιάδες άνθρωποι αναγκάστηκαν να εκκενώσουν το στρατόπεδο και παρέμειναν άστεγοι. Τα περιστατικά αυτά καθιστούν αναγκαία μία διαφορετική πολιτική και απεύθυνση στους πληθυσμούς προσφύγων και σε εκείνους που βρίσκονται σε κίνηση. Εν τέλει, αυτό που αποδείχτηκε ήταν ότι τα άτομα με προσφυγικό υπόβαθρο, σπάνια μεταδίδουν λοιμώδεις ασθένειες στους πληθυσμούς υποδοχής [295]. Οι εκτοπισμένοι πληθυσμοί είναι συχνά οι πρώτοι που στιγματίζονται και κατηγορούνται άδικα για την εξάπλωση της νόσου, ωστόσο είναι επίσης μεταξύ των πιο ευάλωτων ανθρώπων κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας - τόσο στον ίδιο τον ιό όσο και στα μέτρα που θεσπίζονται για τον έλεγχό του.

Ενισχυτικά προς τις προαναφερθείσες δράσεις, η στροφή του ελληνικού κράτους προς τις ηλεκτρονικές υπηρεσίες, ενισχύοντας το πλαίσιο της ηλεκτρονικής διακυβέρνησης, με την ολοκληρωμένη πύλη *gov.gr* να εγκαινιάζεται στις 26 Μαρτίου, προσέφεραν υπηρεσίες που διευκόλυναν τους πολίτες σε κάθε περίπτωση, αλλά ειδικά και στην καταγραφή και ανατροφοδότηση με στοιχεία που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ιχνηλάτηση και χαρτογράφηση της πορείας της νόσου. Ταυτόχρονα, στην πρώτη γραμμή της προσπάθειας διαχείρισης της υγειονομικής κρίσης εκ μέρους της Πολιτείας τέθηκε η Εθνική Επιτροπή Εμπειρογνομώνων και ειδικών Λοιμωξιολόγων για τον νέο Κορωνοϊό, η οποία παρείχε συμβουλές και καθοδήγησε την κυβερνητική πολιτική σε σχέση με τη σοβαρότητα και τη μεταδοτικότητα του ιού,

τις πιθανές επιπτώσεις του σε διάφορα τμήματα του πληθυσμού, τα βέλτιστα μέτρα θεραπείας, ενώ παράλληλα ενημέρωνε τον γενικό πληθυσμό για την επιδημιολογική κατάσταση στη χώρα, λειτουργώντας ως το επίσημο σημείο επαφής μεταξύ των διεθνών φορέων εμπειρογνομόνων και της ελληνικής πολιτείας. Η καθημερινή συνέντευξη Τύπου έγινε αμέσως πολύ δημοφιλής, καθώς παρείχε σημαντικές πληροφορίες για τη διασπορά του ιού και την κατάσταση στη χώρα, παρέχοντας μία σταθερή, επικοινωνιακή βάση και αποτρέποντας τη διασπορά ψευδών ή ανυπόστατων ειδήσεων. Η ενημέρωση γινόταν με όρους διαφάνειας, με τη συμμετοχή και ενθάρρυνση των δημοσιογράφων να υποβάλλουν ερωτήσεις προκειμένου να δοθεί μια πιο εμπειριστατωμένη εικόνα της στρατηγικής της κυβέρνησης για τον περιορισμό. Εκτός από τις καθημερινές ενημερώσεις, το κοινοβούλιο παρέμεινε επίσης ανοικτό και ενεργό με όλες τις συνεδριάσεις να μεταδίδονται δημόσια [227]. Συνολικά, η ελληνική πολιτεία υποστήριξε με σαφήνεια ότι οι πολιτικές της για τη διαχείριση της κρίσης εξυπηρετούσαν κατά κύριο λόγο τον στόχο της δημόσιας υγείας και εν τέλει, η αρχική επικοινωνιακή στρατηγική απέδωσε καρπούς, καθώς οι περισσότεροι Έλληνες ακολούθησαν τα περιοριστικά μέτρα, τουλάχιστον κατά την πρώτη φάση της πανδημίας. Σύμφωνα με δημοσκόπηση, το 90,3% των ερωτηθέντων συμμορφώθηκε πλήρως με τα επιβαλλόμενα υγειονομικά μέτρα για την ατομική υγιεινή, ενώ ένα άλλο 78,6% συμμορφώθηκε με τα μέτρα κοινωνικής απομάκρυνσης [296]. Ωστόσο, σταδιακά, η οικονομική και συναισθηματική εξάντληση του πληθυσμού από τον παρατεταμένο αποκλεισμό, δημιούργησαν διάφορους βαθμούς δυσπιστίας του κοινού προς τα μέτρα, γεγονός που συνιστά μία εύλογη αντίδραση μετά από μία σειρά αυστηρών μέτρων.

Συμπερασματικά, η χρήση ΜΦΠ λειτούργησε ενισχυτικά προς τη μείωση της διασποράς του ιού και περιορίσε σημαντικά τον επιπολασμό του. Οι διατυπώσεις αυτές, ωστόσο, αφορούν στον γενικό πληθυσμό, κυρίως, καθώς διατηρούν στο περιθώριο ομάδες υπολογίσιμες αριθμητικά, λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση της νόσησης με το μέγεθος του πληθυσμού. Αυτό που κατέστη σαφές κατά τη διάρκεια της πανδημίας είναι η αναγκαιότητα υιοθέτησης ενός πιο συμπεριληπτικού και ισότιμου πλαισίου πρόσβασης σε μέσα, υλικά και υπηρεσίες που στόχο έχει την προστασία της δημόσιας υγείας και όχι την περιχαράκωση ομάδων πληθυσμού εκτός και πέρα από αυτή. Εξάλλου, η δημόσια υγεία δεν μπορεί παρά να υπερσκελίζει τα

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

εμπόδια που παρακωλύουν την πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας και δεν μπορεί παρά να προαγάγει την ύπαρξη δικτύων στήριξης σε λιγότερο ευνοημένες ομάδες πληθυσμού στο πλαίσιο μιας συνολικής εθνικής στρατηγικής για μία Υγεία για Όλους.

Περίληψη στην Ελληνική

Η παρούσα διδακτορική διατριβή διενεργεί μια πολυδιάστατη ανάλυση αποτελεσματικών παρεμβάσεων για τον περιορισμό της διασποράς της COVID-19. Με βάση ένα ευρύ φάσμα επιστημονικής βιβλιογραφίας και ανάλυσης δεδομένων, η διατριβή αξιολογεί την αποτελεσματικότητα διαφόρων στρατηγικών με στόχο να εφοδιάσει τους πολιτικούς και τους αξιωματούχους δημόσιας υγείας με τα εργαλεία που απαιτούνται για τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας και την καθοδήγηση προς την αποφασιστική καταπολέμηση της μετάδοσης της νόσου.

Στην αρχή αναλύθηκε η πιθανή εποχικότητα της δραστηριότητας του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2. Πολλοί αναπνευστικοί ιοί, συμπεριλαμβανομένων των κορωνοϊών, ακολουθούν εποχική δυναμική μετάδοσης. Η ανάλυση των κοινωνικών και περιβαλλοντικών μηχανισμών της εμφάνισης του SARS-CoV-2 κατά την πρώτη χειμερινή περίοδο από την έναρξη της πανδημίας, παρέχει σημαντικές πληροφορίες για τον σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων. Όπως για παράδειγμα ότι η πτώση της θερμοκρασίας τη νύχτα συνεπάγεται μεταφορά των νυχτερινών δραστηριοτήτων σε κλειστούς χώρους (ψυχαγωγίας) κυρίως για τους νέους 18–39 ετών. Προκύπτει λοιπόν ότι η μετατόπιση ψυχαγωγίας από εξωτερικούς σε εσωτερικούς χώρους κατά τη διάρκεια της ψυχρής περιόδου πρέπει να γίνεται σταδιακά και με τρόπο καλά ελεγχόμενο.

Οι παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν στις Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων (ΜΦΗ) αλλά και σε κλειστά εργασιακά περιβάλλοντα, υπογραμμίζουν την κρίσιμη σημασία της προστασίας των ευάλωτων πληθυσμών. Μέσω της εφαρμογής αυστηρών μέτρων ελέγχου των μολύνσεων, συχνών τεστ και εκστρατειών εμβολιασμού εντός αυτών των μονάδων, η διασπορά της COVID-19 μεταξύ των ηλικιωμένων και των εργαζομένων μειώθηκε σημαντικά.

Η χρήση αυτοδιαγνωστικών τεστ κατά τη διάρκεια της πανδημίας ανέδειξε την ανάγκη υλοποίησης περισσότερων αυτοδιαγνωστικών τεστ σε πανδημίες. Επιπλέον, η υψηλή μεταδοτικότητα των αναπνευστικών νόσων υπογραμμίζει την ανάγκη για γρήγορη και ευρεία δοκιμή για την αποτελεσματική περιορισμό των εξάρσεων. Με τη χρήση αυτών των τεστ, αποφεύχθηκαν 2000 θάνατοι και 20.000 νοσηλείες όπως φάνηκε στη μελέτη μας. Με τη διεύρυνση της διαθεσιμότητας και της χρήσης των

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

αυτοδιαγνωστικών τεστ, οι αρχές δημόσιας υγείας μπορούν να ενισχύσουν τις προσπάθειες για την έγκαιρη ανίχνευση, τη διενέργεια στοχευμένων παρεμβάσεων και την τελική μείωση των επιπτώσεων των αναπνευστικών πανδημιών.

Abstract

This thesis delves into a multifaceted exploration of effective interventions to sustain the transmission of COVID-19. Drawing upon an extensive array of scientific literature and empirical evidence, the thesis evaluates the efficacy of diverse strategies in order to create a robust framework that informs evidence-based public health policies and interventions and to equip policymakers and public health officials with the tools necessary to safeguard public health and chart a course towards resolute containment of COVID-19 transmission.

At the beginning we studied the possible seasonal effect of the epidemic dynamics of the novel coronavirus, SARS-CoV-2. Many respiratory viruses, including coronaviruses, follow seasonal transmission dynamics. Analyzing the social and environmental mechanics of the emergence of SARS-CoV-2 over the first cold season provides insight into designing targeted interventions. As for example that the drop in temperature at night implies a transfer of night activities to closed indoor spaces mainly for young people aged 18–39. It therefore follows that the shift from outdoor to indoor entertainment during the cold season must be done gradually and in a well-controlled manner.

The interventions implemented in long-term care facilities and industrial workplaces underscore the critical importance of protecting vulnerable populations. By implementing rigorous infection control measures, frequent testing, early antiviral therapy and vaccination campaigns within these facilities, the spread of COVID-19 among the elderly and working individuals was significantly mitigated.

The utilization of self-tests during the pandemic underscored the importance of implementing additional self-diagnostic tests during pandemics. Self-tests alleviate this burden by empowering individuals to conduct testing independently, thereby reducing pressure on healthcare facilities and resources. Additionally, the high transmissibility of respiratory illnesses underscores the urgency of rapid and widespread testing to contain outbreaks effectively. These tests helped prevent 2,000 deaths and 20,000 hospitalizations due to the coronavirus. By expanding the availability and usage of self-diagnostic tests, public health authorities can enhance

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

early detection efforts, facilitate targeted interventions, and ultimately mitigate the impact of respiratory pandemics.

Βιβλιογραφία

- [1] Yang FF, Yu SJ, et al. Global morbidity and mortality of lower respiratory infections: A population -based study, *Respiratory Medicine*. 2022;Volume 205, 107042. doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107042.
- [2] Li Y, Abram M, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis *The Lancet*. 2022;2047 – 2064. Vol. 399, Issue 10340.
- [3] Häder A, Köse-Vogel N, Schulz L, et al. Respiratory Infections in the Aging Lung: Implications for Diagnosis, Therapy, and Prevention. *Aging and disease*. 2023;14(4), 1091–1104. doi.org/10.14336/AD.2023.0329.
- [4] Hadian SA, Rezayatmand R. Economic impact of acute respiratory disease pandemics: A scoping review. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2022;27, 88. doi.org/10.4103/jrms.jrms_870_21.
- [5] Ruuskanen O, Lahiti E, et al. (2011). Viral pneumonia. *The Lancet*. 2011;Volume 377, Issue 9773; 1264-1275. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6.
- [6] Hodinka RL. Respiratory RNA Viruses. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4): 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016.
- [7] Bloom DE, Cadarette D. Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response. *Front Immunol*. 2019; 10:549. doi:10.3389/fimmu.2019.00549.
- [8] Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–725. doi:10.1016/S1473-3099(05)70270-X.

- [9] Papadopoulos NG, Skevaki CL. Viruses of the Lung. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2006;483–488. doi.org/10.1016/B0-12-370879-6/00494-4.
- [10] Eccles R. Common cold. *Frontiers in allergy*. 2023; 4, 1224988. doi.org/10.3389/falgy.2023.1224988.
- [11] Denney L, Ho LP. The role of respiratory epithelium in host defense against influenza virus infection. *Biomedical journal*. 2018;41(4),218–233. doi.org/10.1016/j.bj.2018.08.004.
- [12] Pica N, Bouvier NM. Environmental factors affecting the transmission of respiratory viruses. *Curr Opin Virol*. 2012;2(1):90-95. doi:10.1016/j.coviro.2011.12.003.
- [13] Sze-To GN, Yang Y, Kwan JK, et al. Effects of surface material, ventilation, and human behavior on indirect contact transmission risk of respiratory infection. *Risk Anal*. 2014; 34, 818–830. doi:10.1111/risa.12144.
- [14] Holmen JE, Kim J, Cickesh B, et al. (2021). Relationship between neighborhood census-tract level socioeconomic status and respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in U.S. adults, 2015–2017. *BMC Infect Dis*. 2021;21, 293. doi.org/10.1186/s12879-021-05989-w.
- [15] Crowe JE Jr, Williams JV. Paramyxoviruses: Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus στο *Viral Infections of Humans Epidemiology and Control Fifth Edition* Kaslow RA, Stanberry LR, LeDuc JW (Eds). Springer. 2014;601–27. doi: 10.1007/978-1-4899-7448-8_26.
- [16] Papenburg J, Boivin G. The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Rev Med Virol*. 2010;20:245–260. doi: 10.1002/rmv.651.Ec.
- [17] Kiss G, Holl JM, Williams GM, Alonas E, et al. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. *J Virol*88. doi.org/10.1128/jvi.00256-14.

- [18] Esposito S, Piralla A, Zampiero A, et al. Characteristics and Their Clinical Relevance of Respiratory Syncytial Virus Types and Genotypes Circulating in Northern Italy in Five Consecutive Winter Seasons. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129369. doi:10.1371/journal.pone.0129369.
- [19] Lai A, Bergna A, Fabiano V, et al. Epidemiology and molecular analyses of respiratory syncytial virus in the 2021-2022 season in northern Italy. *Front Microbiol*. 2024;14:1327239. doi: 10.3389/fmicb.2023.1327239.
- [20] Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):56-66. doi:10.1016/S1473-3099(22)00525-4.
- [21] Erickson EN, Bhakta RT, Mendez MD. Pediatric Bronchiolitis. 2024. Διαθέσιμο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519506/>.
- [22] Jain H, Schweitzer JW, Justice NA (2023). Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. StatPearls Publishing; 2023. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 22/03/2024 από: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/.
- [23] Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *The open microbiology journal*. 2011; 5,128–134. doi.org/10.2174/1874285801105010128.
- [24] Bakalli I. Liver Dysfunction in Severe Sepsis from Respiratory Syncytial Virus. *J Pediatr Intensive Care*. 2018;07(02): 110-114.
- [25] Schmidt ME, Varga SM. Cytokines and CD8 T cell immunity during respiratory syncytial virus infection. *Cytokine*. 2020;133:154481. doi:10.1016/j.cyto.2018.07.012.
- [26] Kaler J, Hussain A, Patel K, et al. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 2023;15(3), e36342. doi.org/10.7759/cureus.36342.

- [27] Eiland LS. Respiratory syncytial virus: diagnosis, treatment and prevention. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14(2):75-85. doi:10.5863/1551-6776-14.2.75.
- [28] Gatt D, Martin I, et al. Prevention and Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Pathogens.* 2023;12(2), 154. doi.org/10.3390/pathogens12020154.
- [29] Marcink TC, Englund JA, Moscona A. Paramyxoviruses: Parainfluenza Viruses στο Kaslow, R.A., Stanberry, L.R., Powers, A.M. (eds) *Viral Infections of Humans.* Springer. 2022;1-50. doi.org/10.1007/978-1-4939-9544-8_25-1.
- [30] Henrickson KJ. (2003). Parainfluenza viruses. *Clinical Microbiology Reviews.* 2003;16(2), 242–264. doi.org/10.1128/cmr.16.2.242-264.2003.
- [31] Elboukari H, Ashraf M. Parainfluenza Virus. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 17, 2023.
- [32] DeGroot NP, Haynes AK, Taylor C, et al. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011-2019. *J Clin Virol.* 2020;124:104261. doi:10.1016/j.jcv.2020.104261.
- [33] Pawełczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):16. doi:10.1007/s11882-017-0685-2.
- [34] Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):538-554. doi:10.1055/s-0036-1584798.
- [35] Russell E, Ison MG. Parainfluenza Virus in the Hospitalized Adult. *Clin Infect Dis.* 2017;65(9):1570-1576. doi:10.1093/cid/cix528.
- [36] Eveno T, Dirr L, El-Deeb IM, Guillon P, Von Itzstein M. Targeting Human Parainfluenza Virus Type-1 Haemagglutinin-Neuraminidase with Mechanism-Based Inhibitors. *Viruses.* 2019;11(5):417. Published 2019 May 5. doi:10.3390/v11050417.

[37] Van den Hoogen B, De Jong J, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med.* 2001; 7, 719–724. doi.org/10.1038/89098.

[38] Fauquet CM. Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses. *Encyclopedia of Virology.* 2008;9-23. doi:10.1016/B978-012374410-4.00509-4.

[39] Zhao H, Feng Q, Feng Z, et al. Clinical characteristics and molecular epidemiology of human metapneumovirus in children with acute lower respiratory tract infections in China, 2017 to 2019: A multicentre prospective observational study. *Virologica Sinica.* 2022;37(6), 874–882. doi.org/10.1016/j.virs.2022.08.007.

[40] Uddin S, Thomas M. Human Metapneumovirus στο StatPearls Publishing. 2023; Διαθέσιμο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560910/>.

[41] Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus - what we know now. *F1000Research* 2018;135.doi.org/10.12688/f1000research.12625.1.

[42] Williams JV, Edwards KM, Weinberg GA, et al. Population-based incidence of human metapneumovirus infection among hospitalized children. *J Infect Dis.* 2010;201(12):1890–8. doi:10.1086/652782.

[43] Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al. Clinical Features of Human Metapneumovirus Infection in Ambulatory Children Aged 5–13 Years, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2018;Volume 7, Issue 2:165–168. doi.org/10.1093/jpids/pix012.

[44] Kim S, Sung H, Im HJ, Hong SJ, Kim MN. Molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of human metapneumovirus infection in a pediatric hemato-oncology patient population. *J Clin Microbiol.* 2009;47(4):1221-1224. doi:10.1128/JCM.01959-08.

[45] Boktor SW, Hafner JW. Influenza. StatPearls Treasure Island. StatPearls Publishing. 2024. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 15/03/2024 από:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459363>.

[46] Alguacil-Ramos AM, Portero-Alonso A, Pastor-Villalba E, et al. Rapid assessment of enhanced safety surveillance for influenza vaccine. Public Health. 2019;168:137-141. doi: 10.1016/j.puhe.2018.12.013.

[47] Borkenhagen LK, Salman MD, et al. Animal influenza virus infections in humans: A commentary, International Journal of Infectious Diseases. 2019;Volume 88; 113-119. doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.002.

[48] Arbeitskreis Blut?, Untergruppe «Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger». Influenza Virus. Transfus Med Hemother. 2009;36(1):32-39. doi: 10.1159/000197314. PMID: 21048819; PMCID: PMC2928832.

[49] Peiris JS, De Jong MD, Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):243-67. doi: 10.1128/CMR.00037-06.

[50] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis. 2019; 68: e1-47. doi: 10.1093/cid/ciy866.

[51] Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. Iran J Med Sci. 2017; 42(1):2-13.

[52] Lee VJ, Ho ZJM, Goh EH, et al. Advances in measuring influenza burden of disease. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2018;12(1), 3-9. doi.org/10.1111/irv.12533.

[53] Lopez CE, Legge KL. Influenza A Virus Vaccination: Immunity, Protection, and Recent Advances Toward A Universal Vaccine. Vaccines (Basel). 2020;8(3):434. doi: 10.3390/vaccines8030434.

[54] Couch RB, Kasel JA. Immunity to Influenza in Man. *Annu. Rev. Microbiol.* 1983; 37:529–549. doi: 10.1146/annurev.mi.37.100183.002525.

[55] Jung HE, Lee HK. Host Protective Immune Responses against Influenza A Virus Infection. *Viruses.* 2020;12(5):504. doi: 10.3390/v12050504.

[56] Liu M, Ou J, Zhang L, et al. Protective Effect of Hand-Washing and Good Hygienic Habits Against Seasonal Influenza: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(11):e3046. doi: 10.1097/MD.0000000000003046.

[57] Saunders-Hastings P, Crispo JAG, et al. Effectiveness of personal protective measures in reducing pandemic influenza transmission: A systematic review and meta-analysis. *Epidemics.* 2017; Volume 20;1-20. doi.org/10.1016/j.epidem.2017.04.003.

[58] Nichol KL, D'Heilly S, Ehlinger E. Colds and influenza-like illnesses in university students: impact on health, academic and work performance, and health care use. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1263-70. doi: 10.1086/429237.

[59] Papadopoulos N G, Johnston SL The rhinovirus - Not such an innocent? *QJM: an international journal of medicine.* 2001;94(1), 1-3. doi.org/10.1093/qjmed/94.1.1.

[60] Lamson D, Renwick N, Kapoor V, et al. Mass Taq polymerase-chain reaction detection of respiratory pathogens, including a new rhinovirus genotype, that causes influenza-like illness in New York state during 2004–2005. *J Infect Dis.* 2006;194:1398–1402. doi: 10.1086/508551.

[61] Suwanmanee S, Luplertlop N. Immunopathogenesis of Dengue Virus-Induced Redundant Cell Death: Apoptosis and Pyroptosis. *Viral Immunol.* 2017;30(1):13-19. doi: 10.1089/vim.2016.0092.

[62] Wark P, Pathinyake P, Hsu A, et al. Effect of oxidative stress and rhinovirus infection on mitochondrial/endoplasmic reticular function in human primary bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2016;48:PA3989. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA3989.

[63] Louie JK, Roy-Burman A, et al. Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28: 337–339.

[64] Van Benten I, Koopman L, et al. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2003;14: 363-370. doi.org/10.1034/j.1399-3038.2003.00064.x.

[65] Flight WG, Bright-Thomas RJ, Tilston P, et al. Chronic rhinovirus infection in an adult with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3893-6. doi: 10.1128/JCM.01604-13.

[66] Mackay IM, Arden KE. Rhinoviruses. *Viral Infections of Humans*. 2014;675–712. doi: 10.1007/978-1-4899-7448-8_29. PMID: PMC7120790.

[67] Vandini S, Biagi C, et al. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*. 2019;11(6):521. doi: 10.3390/v11060521.

[68] Jacobs SE, Lamson DM, et al. (2013). Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26(1):135-62. doi: 10.1128/CMR.00077-12.

[69] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

[70] Al-Salihi KA, Khalaf JM. The emerging SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2: An insight into the viruses zoonotic aspects. *Vet World*. 2021;14(1):190-199. doi: 10.14202/vetworld.2021.190-199.

[71] Biotech. Real time PCR Detection kits. SARS-CoV-2, Flu (A+B) & RSV. Handbook. 2021. Διαθέσιμο από: www.certest.es/wp-content/uploads/2020/11/VS-FNR124engr1120-rev-00.pdf.

[72] Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, Booth TF. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13(8):751-752. doi:10.1038/nsmb1123.

[73] Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-373. doi:10.1038/nm1024.

[74] WHO. SARS outbreak WHO investigation team moves to Guangdong China New travel advice announced. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 15/04/2024 από:<https://www.who.int/news/item/02-04-2003-sars-outbreak-who-investigation-team-moves-to-guangdong-china-new-travel-advice-announced>.

[75] LeDuc JW, Barry MA. SARS, the First Pandemic of the 21st Century. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(11):e26. doi: 10.3201/eid1011.040797_02.

[76] Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells [published correction appears in *Nature*. 2022; 607(7920):E19]. *Nature.* 2022;604(7905):330-336. doi:10.1038/s41586-022-04532-4.

[77] Memish ZA, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2020; 395(10229):1063-1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.

[78] Nga PT, Parquet Mdel C, Lauber C, et al. Discovery of the first insect nidovirus, a missing evolutionary link in the emergence of the largest RNA virus genomes. *PLoS Pathog.* 2011;7(9):e1002215. doi:10.1371/journal.ppat.1002215.

[79] Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-450. doi:10.1038/nrmicro2147.

[80] Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses.* 2019; 11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>.

[81] Lu W, Yu S, Liu H, et al. Survival Analysis and Risk Factors in COVID-19 Patients. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness.* 2022;16(5):1916-1921. doi:10.1017/dmp.2021.82.

[82] Ziebuhr J, Slanina H. Coronaviruses. 2021. στο Plewig, G., French, L., Ruzicka, T., Kaufmann, R., Hertl, M. (eds) *Braun-Falco's Dermatology*. Springer, Berlin, Heidelberg. Διαθέσιμο από: https://doi.org/10.1007/978-3-662-58713-3_127-1.

[83] Masood N, Malik SS, Raja MN, et al. Unraveling the Epidemiology, Geographical Distribution, and Genomic Evolution of Potentially Lethal Coronaviruses (SARS, MERS,

and SARS CoV-2). *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 7;10:499. doi: 10.3389/fcimb.2020.00499.

[84] Ambrosch A, Rockmann F, Klawonn F, Lampl B. Effect of a strict hygiene bundle for the prevention of nosocomial transmission of SARS-CoV-2 in the hospital: a practical approach from the field. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1862-1867. doi:10.1016/j.jiph.2020.10.005

[85] WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπελασης 16.03.2024 από <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

[86] Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(3):217-220. doi:10.1097/JCMA.000000000000270.

[87] Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(6):2000094. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094.

[88] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191.

[89] WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 2. 22 January 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπελασης 16.03.2024 από: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf?sfvrsn=4d5bcbca_2.

[90] WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 12. Ημερομηνία τελευταίας προσπελασης 18.03.2024 από: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2.

[91] WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 40. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 18.03.2024 από: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=849d0665_2.

[92] CDC. HIV and COVID-19 Basics. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από <https://www.cdc.gov/hiv/basics/covid-19.html>.

[93] Wang LF, Shi Z, Zhang S, Field H, et al. Review of bats and SARS. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(12):1834-1840. doi:10.3201/eid1212.060401.

[94] Mahase E. Coronavirus: Covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate *BMJ* 2020; 368:m641 doi:10.1136/bmj.m641.

[95] Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.

[96] Horita N, Fukumoto T. Global case fatality rate from COVID-19 has decreased by 96.8% during 2.5 years of the pandemic. *Journal of medical virology.* 2023;95(1), e28231. doi.org/10.1002/jmv.28231.

[97] Moris D, Schizas D. Lockdown During COVID-19: The Greek Success. *In vivo.* 2020;34(3 Suppl), 1695–1699. doi.org/10.21873/invivo.11963.

[98] Sapounas S, Bistaraki A, Jahaj E. Cold-Season Epidemic Dynamics of COVID-19 in Two Major Metropolitan Areas in Greece: Hypotheses and Implications for Public Health Interventions. *Front. Med., Sec. Infectious Diseases: Pathogenesis and Therapy.* 2022; Volume 9. doi.org/10.3389/fmed.2022.861185.

[99] Politis I, Georgiadis G, Papadopoulos E, et al. COVID-19 lockdown measures and travel behavior: The case of Thessaloniki, Greece, *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives.* 2021;Volume 10, 100345. doi.org/10.1016/j.trip.2021.100345.

[100] Worldometers. Total Coronavirus Cases in Greece. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 16.03.2024 από: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/greece/#graph-cases-daily>.

[101] Wang Y, Grunewald M, Perlman S. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2020;2203:1-29. doi:10.1007/978-1-0716-0900-2_1.

[102] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.

[103] King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, et al. Virus Taxonomy. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier. 2012; pp. 770–783.

[104] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503:535–538. doi:10.1038/nature12711.

[105] Zhang T, Wu QF, Zhang ZG. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv, bioRxiv* 2020;02.19.950253; doi.org/10.1101/2020.02.19.950253.

[106] Chatterjee S, Nalla LV, Sharma M, et al. Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update. *ACS pharmacology & translational science.* 2023;6(3), 334–354. doi.org/10.1021/acsptsci.2c00181.

[107] Lyu S, Qian C, McIntyre A, Lee C-H. One Pandemic, Two Solutions: Comparing the U.S.-China Response and Health Priorities to COVID-19 from the Perspective of “Two Types of Control”. *Healthcare.* 2023; 11(13):1848. doi.org/10.3390/healthcare11131848.

[108] Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology.* 2001;279(2):371-374. doi:10.1006/viro.2000.0757.

[109] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.

[110] Shi Y, Wang G, Cai XP. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University. Science B*. 2020;21, 343–360. doi.org/10.1631/jzus.B2000083.

[111] Jiang SB, Shi ZL. The first disease X is caused by a highly transmissible acute respiratory syndrome coronavirus. *Virol Sin*. 2020;35, 263–265 doi: 10.1007/s12250-020-00206-5.

[112] Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci*. 2022;29, 87. doi.org/10.1186/s12929-022-00872-5.

[113] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2): doi.10.1016/j.cell.2020.02.058.

[114] Lida S, Arashiro T, Suzuki T. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective. *JMA journal*, 2021;4(3), 179–186. doi.org/10.31662/jmaj.2021-004.

[115] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32. doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3.

[116] Hecht JL, Quade B, Deshpande V, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2092-103.

[117] Termansen MB, Frische M. Fecal-oral transmission of SARS-CoV-2: A systematic review of evidence from epidemiological and experimental studies. *American Journal of Infection Control*. 2023;Volume 51, Issue 12, 1430–1437. doi.org/10.1016/j.ajic.2023.04.170.

[118] Derqui N, Koycheva A, Zhou J, et al. Risk factors and vectors for SARS-CoV-2 household transmission: a prospective, longitudinal cohort study. *The Lancet Microbe*. 2023;Volume 4, Issue 6. doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00069-1.

[119] Narayanan SA, Jamison DA, Guarnieri JW, et al. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 2: host extracellular to systemic effects of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Hum Genet.* 2024;32, 10–20. doi.org/10.1038/s41431-023-01462-1.

[120] Cheon IS, Li C, Son YM, et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. *Sci Immunol.* 2021;6:eabk1741. doi: 10.1126/sciimmunol.abk1741.

[121] Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respiratory research,* 2021; 22(1), 29. doi.org/10.1186/s12931-021-01625-y.

[122] Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature.* 2022; 612, 758–763. doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y.

[123] Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, et al. Morphological, cellular, and molecular basis of brain infection in COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2022;119(35), e2200960119. doi.org/10.1073/pnas.2200960119.

[124] Korompoki E, Gavriatopoulou M, Hicklen RS, et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: a narrative review. *J Infect.* 2021;83:1–6. doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.004.

[125] Anant P. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment, *Postgraduate Medical Journal.* 2021; Volume 97, Issue 1147;312–320, doi.org/10.1136/postgradmedj-2020.

[126] Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M. Comorbidities of COVID-19 Patients. *Medicina.* 2023; 59(8), 1393. Doi.org/10.3390/medicina59081393.

[127] Maia R, Carvalho V, Faria B, et al. Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. *Micromachines.* 2022; 13(8), 1349. doi.org/10.3390/mi13081349.

[128] Rong G, Zheng Y, Chen Y. COVID-19 Diagnostic Methods and Detection Techniques. *Encyclopedia of Sensors and Biosensors*. 2023; 17–32. doi.org/10.1016/B978-0-12-822548-6.00080-7.

[129] Ebrahimi S, Khanbabaei H, Abbasi S, et al. CRISPR-Cas System: A Promising Diagnostic Tool for Covid-19. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2022;14(1), 3–9. doi.org/10.18502/ajmb.v14i1.8165.

[130] Javalkote VS, Kancharla N, Bhadra B, et al. CRISPR-based assays for rapid detection of SARS-CoV-2. *Methods*. 2022;203, 594–603. doi.org/10.1016/j.ymeth.2020.10.003.

[131] Larremore DB, Wilder B, Lester E, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Science Advances*. 2021; doi: 10.1126/sciadv.abd5393.

[132] Høeg TB, Prasad V. Rapid antigen testing for COVID-19: Decreasing diagnostic reliability, potential detrimental effects and a lack of evidence to support continued public funding of community-based testing. *Public health in practice*. 2023; 6, 100451. doi.org/10.1016/j.puhip.2023.100451.

[133] Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-1024. doi:10.1097/CM9.0000000000000722.

[134] Fang B, Liu L, Yu X, et al. (2020). Genome-Wide Data Inferring the Evolution and Population Demography of the Novel Pneumonia Coronavirus (SARS-CoV-2). bioRxiv 2020.03.04.976662; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.976662>.

[135] WHO. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19). Ημερομηνία τελευταίας προσπελασης 18.03.2024 από: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

[136] Girum T, Lentiro K, Geremew M, et al. Global strategies and effectiveness for COVID-19 prevention through contact tracing, screening, quarantine, and isolation: a systematic review. *Trop Med Health*. 2020;48, 91 doi.org/10.1186/s41182-020-00285-w/.

[137] De Carvalho AP, Carlotti P, De Carvalho WB, et al. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *LINICS* 2020;75:e1894. Doi:10.6061/clinics/2020/e1894.

[138] Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020; Doi.org/10.1001/jama.2020.3633.

[139] Υπουργείο Υγείας. Μέτρα πρόληψης έναντι κορονοϊού SARS-CoV-2. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 18.03.2024 από: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metra-prolhpshts-enanti-koronoioy-sars-cov-2?page=1>.

[140] Chirico F, Teixeira da Silva JA, Tsigaris P, et al. Safety & effectiveness of COVID-19 vaccines: A narrative review. *The Indian journal of medical research*. 2022;155(1), 91–104. doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_474_21.

[141] Watson OJ, Barnsley G, Toor J. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet*. 2022; Volume 22, Issue 9, 1293-1302. doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6.

[142] Tille F, Van Ginneken E, Winkelmann J, et al. Perspective: Lessons from COVID-19 of countries in the European region in light of findings from the health system response monitor. *Frontiers in public health*. 2023;10, 1058729. doi: 10.3389/fpubh.2022.1058729.

[143] WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf?sfvrsn=fce87f4e_2.

[144] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 27 December 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024. από: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020>.

[145] Novel Coronavirus (2019-n-CoV) Situation Report. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200206-sitrep-17-ncov.pdf?sfvrsn=17f0dca_4.

[146] Gong H, Feng H, Yu L. Coronavirus Disease 2019 Infection Among Medical Staff in Wuhan: A Retrospective Study from a Single Center. *Chest*. 2020; 158(4), 1409–1412. doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.529.

[147] Sahu K, Mishra AL, Lal A. COVID-2019: Update on Epidemiology, Disease Spread and Management. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020; 90 (1). Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1292>.

[148] Koh D. COVID-19 lockdowns throughout the world. *Occupational Medicine*. 2020; Volume 70, Issue 5:322. doi.org/10.1093/occmed/kqaa073.

[149] Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020; Vol. 50: No. 9, Article 12. doi.org/10.3906/sag-2004-172.

[150] Cash-Gibson L, Pericàs JM, et al. Health Inequalities in the Time of COVID-19: The Globally Reinforcing Need to Strengthen Health Inequalities Research Capacities. *International journal of health services: planning, administration, evaluation*. 2021;51(3), 300–304. doi.org/10.1177/0020731421993939.

[151] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; Volume 75, Issue 7; 1730-1741. doi.org/10.1111/all.14238.

[152] WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 29 December 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024. από:

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201229_weekly_epi_update_con_20_cleared.pdf.

[153] Nanda M, Aashima Sharma R. Review of COVID-19 epidemiology and public health response in Europe in 2020. *Clinical epidemiology and global health*. 2021;12, 100882. [Doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100882](https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100882).

[154] Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2021;21, 245–256. [Doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1).

[155] The Guardian. The history of Covid vaccine development. 2021. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 18.03.2024 από: <https://www.theguardian.com/world/2021/dec/08/the-history-of-covid-vaccine-development>.

[156] Eurostat. 2nd wave of COVID-19 losing its force in February. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/ddn-20210414-2>.

[157] Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet*. 2022; Volume 22, Issue 9, P1293-1302. [doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00320-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00320-6).

[158] WHO. WHO-Covid0-19 Dashboard. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.

[159] Worldometer. Coronavirusdata. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

[160] WHO. COVID-19 and the social determinants of health and health equity: evidence brief. 2021. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 22.03.2024 από: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348333/9789240038387-eng.pdf?sequence=1>.

[161] Azuma K, Yanagi U, Kagi N, et al. Environmental factors involved in SARS-CoV-2 transmission: effect and role of indoor environmental quality in the strategy for COVID-19 infection control. *Environ Health Prev Med*, 2020; 25, 66. doi.org/10.1186/s12199-020-00904-2.

[162] Rume T, Islam SMD. Environmental effects of COVID-19 pandemic and potential strategies of sustainability. *Heliyon*. 2020;6(9):e04965. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04965.

[163] Chen S, Prettner K, Kuhn M, et al. (2021) Climate and the spread of COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11, 9042. doi.org/10.1038/s41598-021-87692-z.

[164] Chatterjee S, Nalla LV, Sharma M, et al. Association of COVID-19 with Comorbidities: An Update. *ACS pharmacology & translational science*. 2023;6(3), 334–354. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00181>.

[165] Heise L, Greene M, Opper N, et al. Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. *The Lancet*. 2019;393(10189):2440–2454. doi:10.1016/S0140-6736(19)30652-X.

[166] Aleksanyan Y, Weinman JP. Women, men and COVID-19. *Social science & medicine* 2022;294, 114698. doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.114698.

[167] Qian J, Zhao L, Ye RZ, et al. Age-dependent gender differences of COVID-19 in mainland China: comparative study. *Clin Infect Dis*. 2020;30 Volume 71, Issue 9: 2488–2494. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa683>.

[168] Ueyama H, Kuno T, Takagi H, et al. Gender Difference Is Associated With Severity of Coronavirus Disease 2019 Infection: An Insight From a Meta-Analysis. *Critical Care Explorations*. 2020;2(6):p e0148. doi: 10.1097/CCE.000000000000148.

[169] Hu D, Lou X, Meng N, et al. Influence of age and gender on the epidemic of COVID-19. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133, 321–330. doi.org/10.1007/s00508-021-01816-z.

[170] Heidari S. Gender perspective in COVID-19. *SESPAS Report 2022, Gaceta Sanitaria*. 2022; Volume 36, Supplement 1, S26-S29, ISSN 0213-9111, doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.005.

[171] CDC (na). CDC Museum COVID-19 Timeline. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 18/03/2024 από: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>.

[172] Goyal D, Hunt X, Kuper H, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on people with disabilities and implications for health services research. *J Health Serv Res Policy*. 2023;28(2):77-79. doi: 10.1177/13558196231160047.

[173] Kuper H, Banks LM, Bright T, Davey C, Shakespeare T. Disability-inclusive COVID-19 response: What it is, why it is important and what we can learn from the United Kingdom's response. *Wellcome Open Res*. 2020;5:79. doi:10.12688/wellcomeopenres.15833.1.

[174] US Global Leadership Coalition. COVID-19 Brief: Impact on the Economies of Low-Income Countries. 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης, 18.03.2024 από: <https://www.usglc.org/coronavirus/economies-of-developing-countries/>

[175] World Bank. World Bank Group's Operational Response to COVID-19 (coronavirus) – Projects List. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 28.03.2024 από: <https://www.worldbank.org/en/about/what-we-do/brief/world-bank-group-operational-response-covid-19-coronavirus-projects-list>.

[176] World Economic Forum. These innovative projects are tackling homelessness around the world. 29 October, 2021. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 18.03.2024 από: <https://www.weforum.org/agenda/2021/10/innovative-projects-tackling-homelessness-around-the-world/>.

[177] Mohsenpour A, Bozorgmehr K, Rohleder S, Stratil J, Costa D. SARS-Cov-2 prevalence, transmission, health-related outcomes and control strategies in homeless shelters: Systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101032. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101032.

[178] UN. COVID-19 Guidance Note¹ Protecting those living in homelessness. 2020.

Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 18.03.2024 από:

https://www.ohchr.org/sites/default/files/Documents/Issues/Housing/SR_housing_COVID-19_guidance_homeless.pdf.

[179] Amnesty International. Forgotten Behind Bars: COVID-19 and Prisons – Covid-19

and Prisons. March 18, 2021; IndexNumber: POL 40/3818/2021. Ημερομηνία

τελευταίας προσπέλασης 28/03/2024/ Διαθέσιμο από:

<https://www.amnesty.org/en/documents/pol40/3818/2021/en/>.

[180] WHO. Preparedness, prevention and control of COVID-19 in prisons and other places of detention, Interim Guidance. 8 February 2021. Ημερομηνία τελευταίας

προσπέλασης 22.03.2024 από:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339830/WHO-EURO-2021-1405-41155-57257-eng.pdf?sequence=1>.

[181] Kondilis E, Papamichail D, McCann , et al. The impact of the COVID-19 pandemic on refugees and asylum seekers in Greece: A retrospective analysis of national surveillance data from 2020. *eClinicalMedicine*. 2021;Volume 37, 100958. doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100958.

[182] WHO. COVID-19 Epidemiological Update. 2024.

Ημερομηνίατελευταίαςπροσπέλασης 28.03.2024 από:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.

[183] Laube BL. The expanding role of aerosols in systemic drug delivery, gene therapy and vaccination: an update. *Transl Respir Med*. 2014;2(1):3. doi.org/10.1186/2213-0802-2-3.

[184] Kumar P, Srivastava M. Prophylactic and therapeutic approaches for human metapneumovirus. *Virusdisease*. 2018;29(4):434-444. doi: 10.1007/s13337-018-0498-5.

[185] Trang TP, Whalen M, Hiltz-Horeczko A, et al. Comparative effectiveness of aerosolized versus oral ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections: a single-center retrospective cohort study and review of the literature. *Transpl. Infect. Dis.* 2018;20(2):e12844. doi.org/10.1111/tid.12844.

[186] Stankova J, Carret AS, Moore D, et al. Long-term therapy with aerosolized ribavirin for parainfluenza 3 virus respiratory tract infection in an infant with severe combined immunodeficiency. *Pediatric transplantation.* 2007;11(2), 209-213. doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00607.x.

[187] Bolarin JA, Oluwatoyosi AM, Orege JI, et al. Therapeutic drugs for SARS-CoV-2 treatment: Current state and perspective. *Int Immunopharmacol.* 2021; Volume 90, 107228, ISSN 1567-5769. doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107228.

[188] Yi M, Cross TA, Zhou HX. A Secondary Gate as a Mechanism for Inhibition of the M2 Proton Channel by Amantadine. *J. Phys. Chem.* 2008; B.;112:7977–7979. doi: 10.1021/jp800171m.

[189] Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: Multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult. Scler. Relat. Disorders* 2020; 42:102163. doi: 10.1016/j.msard.2020.10216.

[190] Laborda P, Wang SY, Voglmeir J. Influenza Neuraminidase Inhibitors: Synthetic Approaches, Derivatives and Biological Activity. *Molecules.* 2016;21:1513. doi: 10.3390/molecules21111513.

[191] Lee N, Choi KW, Chan PK, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *BMJ J. Thorax.* 2010;65:510–515. doi: 10.1136/thx.2009.130799.

[192] Świerczyńska M, Mirowska-Guzel DM, Pindelska E. Antiviral Drugs in Influenza. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5):3018. doi: 10.3390/ijerph19053018.

[193] Bassetti M, Castaldo N, Canelutti A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: Pros, cons and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 1465–6566:1–8. doi: 10.1080/14656566.2019.1626824.

[194] EMA. Dectova (zanamivir) An overview of Dectova and Why It Is Authorised in the EU. Ημερομηνία τελευταίας προσέλασης 10/04/2024 από: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/dectova-epar-medicine-overview_en.pdf.

[195] Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):538-54. doi: 10.1055/s-0036-1584798.

[196] Alqahtani AA, Masud N, Algazlan MS, et al. The Outcome of Immediate Administration of Dexamethasone in Children With Croup (Laryngotracheobronchitis) in King Abdullah Specialized Children's Hospital. *Cureus.* 2022;14(6):e25726. 2022; doi:10.7759/cureus.25726.

[197] Ekmekyapar M, Gürbüz Ş. Antiviral drugs and their toxicities. *Eurasian J Tox.* 2019;1(3):77-84.

[198] Nainwal N. Treatment of respiratory viral infections through inhalation therapeutics: Challenges and opportunities. *Pulm Pharmacol Ther.* 2022;77:102170. doi: 10.1016/j.pupt.2022.102170.

[199] Derymedvid L, Drogovoz S, Kalko K, et al. Side Effects of Antiviral Drugs Used in Respiratory Infections: A Review. *Pharmacology On Line.* 2021;Vol.2. 917-925.

[200] Cies JJ, Moore WS, Enache A, et al. Peramivir for Influenza A and B Viral Infections: A Pharmacokinetic Case Series. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 2019;39:1060–1065. doi: 10.1002/phar.2330.

[201] ΕΟΦ. Φύλλο οδηγιών χρήσης. Πληροφορίες για τον χρήστη Tamiflu. Ημερομηνία τελευταίας προσέλασης 28/03/2024 από: <https://www.eof.gr/assets/emea-combined-h402el.pdf>

[202] Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *The New England journal of medicine*. 2010; 363(21), 2036–2044. doi.org/10.1056/NEJMra1002842.

[203] Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022; 7(1), 146. doi.org/10.1038/s41392-022-00996-y.

[204] Gandhi S, Klein J, Robertson AJ, et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. *Nat Commun*. 2022;13, 1547. doi.org/10.1038/s41467-022-29104-y.

[205] Wang S, Liang B, Wang W, et al. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2023;8, 149. doi.org/10.1038/s41392-023-01408-5.

[206] Lin Y, Hu Z, Fu YX, et al. Mucosal vaccine development for respiratory viral infections, *hLife*. 2024;Volume 2, Issue 2, Pages 50-63. doi.org/10.1016/j.hlife.2023.12.005.

[207] Li Z, Liu X, Liu M, et al. The Effect of the COVID-19 Vaccine on Daily Cases and Deaths Based on Global Vaccine Data. *Vaccines*. 2021; 9(11):1328. doi.org/10.3390/vaccines9111328.

[208] Ashwanden C. Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible. *Nature*. 2021; 591(7851), 520–522. doi.org/10.1038/d41586-021-00728-2.

[209] Anas AL, Salifu M, Zakaria HL. COVID-19 Pandemic and Vaccination Skepticism. *Human Arenas*, 1–25. *Hu Arenas*. 2023; https://doi.org/10.1007/s42087-023-00334-w.

[210] Rosenblum HG, Gee J, Liu R, et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational

study of reports to the vaccine adverse event reporting system and v-safe. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(6):802–812. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00054-8.

[211] Wise J. Covid-19: Two rare vaccine side effects detected in large global study. *BMJ* 2024;384:q488. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.q488>.

[212] Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021;373(6558):eabd9149. doi:10.1126/science.abd9149.

[213] Kisling LA, M Das J. Prevention Strategies. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 1, 2023.

[214] Younie S, Crosby S, Firth C, McNicholl J, Laird K. “Bye-Bye Germs”: Respiratory Tract Infection Prevention—An Education Intervention for Children. *Education Sciences.* 2024; 14(3):302. doi.org/10.3390/educsci14030302.

[215] WHO. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance, 5 June 2020. World Health Organization. Ημερομηνία τελευταίας προσέλασης 15/04/2024 από: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293>.

[216] Aravindakshan A, Boehnke J, Gholami E, et al. The impact of mask-wearing in mitigating the spread of COVID-19 during the early phases of the pandemic. *PLOS Glob Public Health.* 2022;2(9):e0000954. doi: 10.1371/journal.pgph.0000954.

[217] Li H, Yuan K, Sun YK, et al. Efficacy and practice of facemask use in general population: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2022; 12, 49. doi.org/10.1038/s41398-022-01814-3.

[218] Howard J, Huang A, Zhiyuan L. (2021). An evidence review of face masks against COVID-19. *PNAS.* 2021;118 (4) e2014564118.doi.org/10.1073/pnas.2014564118.

[219] Thunström L, Newbold SC, Finnoff D, et al. The Benefits and Costs of Using Social Distancing to Flatten the Curve for COVID-19. *Journal of Benefit-Cost Analysis.* 2020;11(2):179-195. Doi:10.1017/bca.2020.12.

[220] Goniewicz K, Khorram-Manesh A. Maintaining social distancing during the COVID-19 outbreak. *Social Sciences*. 2021; 10(1), 14. Doi.org/10.3390/socsci10010014.

[221] Oraby T, Tyshenko MG, Maldonado JC, et al. Modeling the effect of lockdown timing as a COVID-19 control measure in countries with differing social contacts. *Sci Rep*. 2021;11, 3354. doi.org/10.1038/s41598-021-82873-2.

[222] Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 584, 2020; 257–261 doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7.

[223] Delinasios GJ, Fragkou PC, Gkirmipa AM, et al. The Experience of Greece as a Model to Contain COVID-19 Infection Spread. *In vivo*. 2021;35(2), 1285–1294. doi.org/10.21873/invivo.12380.

[224] OECD. European Observatory on Health Systems and Policies. Greece: country health profile 2019, state of health in the EU. OECD Publishing. Paris/European Observatory on Health Systems and Policies. 2019.

[225] Siettos C, Anastassopoulou C, Tsiamis C, et al. A bulletin from Greece: a health system under the pressure of the second COVID-19 wave. *Pathogens and Global Health*. 2021;115(3), 133–134. doi.org/10.1080/20477724.2021.1881372.

[226] Fragkou PC, Karagiannis SP, Dimopoulou D, et al. Intensive Care Unit Mortality Trends during the First Two Years of the COVID-19 Pandemic in Greece: A Multi-Center Retrospective Study. *Viruses*. 2024; 16(4):488. doi.org/10.3390/v16040488.

[227] Ladi S, Angelou A, Panagiotatou D. Regaining Trust: Evidence-Informed Policymaking during the First Phase of the Covid-19 Crisis in Greece. *South European Society and Politics*. 2022;27(4), 551–576. doi.org/10.1080/13608746.2021.1983932.

[228] Giannopoulou I, Tsobanoglou GO. COVID-19 pandemic: challenges and opportunities for the Greek health care system. *Irish journal of psychological medicine*. 2020; 37(3), 226–230. doi.org/10.1017/ipm.2020.35.

[229] Chew SK. SARS: how a global epidemic was stopped. Bull World Health Organ. (2007) 85:324. doi: 10.2471/BLT.07.032763

[230] Dowell SF, Shang Ho M. Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome - what we don't know can hurt us. Lancet Infect. Dis. (2004) 4:704–8. doi: 10.1016/S1473-3099(04)0 1177-6

[231] Hendley JO, Fishburne HB, Gwaltney JM. Coronavirus infections in working adults. Eight-year study with 229 E and OC 43. Am Rev Respir Dis. (1972) 105:805–11

[232] Mäkinen TM, Juvonen R, Jokelainen J, et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. Respir Med. (2009) 103:456–62. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.011

[233] Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. Emerg Infect Dis. (2001) 7:369–74. doi: 10.3201/eid0703.017301

[234] COVID Live Update: 158,334,441 Cases and 3,297,034 Deaths From the Coronavirus. Worldometer. Available online at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed May 9, 2021).

[235] Daily Reports COVID-19. National Public Health Organization. Available online at: <https://eody.gov.gr/epidimiologika-statistika-dedomena/ektheseiscovid-19/> (accessed May 8, 2021).

[236] Contact Tracing in the Context of COVID-19. Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/contact-tracing-in-the-context-of-covid19> (accessed May 9, 2021).

[237] Weather in Greece. Available online at: <https://www.timeanddate.com/weather/greece> (accessed May 9, 2021).

[238] Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* (2020) 382:2081–90. doi: 10.1056/NEJMoa2008457

[239] Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* (2020) 71:2663–6. doi: 10.1093/cid/ciaa638

[240] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26:672–5. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5

[241] Gostic KM, McGough L, Baskerville EB, Abbott S, Joshi K, Tedijanto C, et al. Practical considerations for measuring the effective reproductive number, R_t . *PLoS Comput Biol.* (2020) 16:e1008409. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008409

[242] Royal Society T. Reproduction Number (R) and Growth Rate (r) of the COVID-19 Epidemic in the UK: Methods of Estimation, Data Sources, Causes of Heterogeneity, and Use as a Guide in Policy Formulation. (2020). Available online at: <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-covid-19-R-estimates.pdf?la=en-GB&hash=FDFFC11968E5D247D8FF641930680BD6> (accessed May 9, 2021).

[243] Keeling MJ, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* Princeton University Press (2011).

[244] World Health Organization. Environmental Health in Rural and Urban Development and Housing Unit. Indoor Environment: Health Aspects of Air Quality, Thermal Environment, Light and Noise. Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/62723> (accessed May 17, 2022). *Frontiers in*

Medicine | www.frontiersin.org 9 May 2022 | Volume 9 | Article 861185 Sapounas et al. Cold-Season Epidemic Dynamics of COVID-19

[245] Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L, Taylor DSDH. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-July, 2020. *J Am Med Assoc.* (2020) 324:1562–4. doi: 10.1001/jama.2020.19545

[246] Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, Death By Age Group. CDC. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> (accessed May 8, 2021).

[247] Lord JM. The effect of aging of the immune system on vaccination responses. *Hum. Vaccines Immunother.* (2013) 9:1364–7. doi: 10.4161/hv.24696

[248] Papachristou et al. 10.3389/fmed.2022.1025147

[249] Binder W, Thorsen J, Borczuk P. RSV in adult ED patients: do emergency providers consider RSV as an admission diagnosis? *Am J Emerg Med.* (2017) 35:1162–5. doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.022

[250] Branche A, Falsey A. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging.* (2015) 32:261–9. doi: 10.1007/s40266-015-0258-9

[251] Ackerson B, Tseng H, Sy L, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis.* (2019) 69:197–203. doi: 10.1093/cid/ciy991

[252] Arroyo-Marioli F, Bullano F, Kucinskas S, Rondón-Moreno C. Tracking r of covid-19: A new 679 real-time estimation using the kalman filter. *PloS one* 16, e0244474 (2021). 680

[253] Flaxman S, et al., Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on covid-19 in 681 europe. *Nature* 584, 56–71 (2020). 682

[254] Sapounas S, et al., Cold-season epidemic dynamics of covid-19 in two major metropolitan 683 areas in greece: Hypotheses and implications for public health interventions. *Front. Medicine* 684 9 (2022). 685

[255] Monod M, et al., Age groups that sustain resurging covid-19 epidemics in the united states. 686 *Science* 371, eabe8372 (2021). 687

[256] Snoeijer B, Burger M, Sun S, Dobson R, Folarin A. Measuring the effect of non-pharmaceutical 688 interventions (npis) on mobility during the covid-19 pandemic using global mobility data. *npj 689 Digit. Medicine* 4 (2021). 690

[257] Askitas N, Tatsiramos K, Verheyden B. Estimating worldwide effects of non-pharmaceutical 691 interventions on covid-19 incidence and population mobility patterns using a multiple-event 692 study. *Sci. Reports* 11, 1972 (2021). 693

[258] Mandel A, Veetil V. The economic cost of covid lockdowns: An out-of-equilibrium analysis. 694 *Econ. Disasters Clim. Chang.* 4 (2020). 695

[259] Pak A, Adegboye O, Mcbryde E. Are we better-off? the benefits and costs of australian 696 covid-19 lockdown. *Front. Public Heal.*

[260] (2021). 697 9. Mader S, Rüttenauer T. The effects of non-pharmaceutical interventions on covid-19 mortality: 698 A generalized synthetic control approach across 169 countries. *Front. Public Heal.*

[261] 820642 699 (2022). 700 10. Holt E. Slovakia to test all adults for sars-cov-2. *Lancet* 396, 1386–1387 (2020). 701

[262] Frnda J, Durica M. On pilot massive covid-19 testing by antigen tests in europe. case study: ~ 702 Slovakia. *Infect. Dis. Reports* 13, 45–57 (2021). 703

[263] Pavelka M, et al. The impact of population-wide rapid antigen testing on sars-cov-2 prevalence 704 in slovakia. *Science* 372, 635–641 (2021). 705

[264] Larremore DB, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for 706 covid-19 screening. *Sci. Adv.* 7, eabd5393 (2021). 707

[265] NPHO of Greece, COVID-19 Vaccinations in Greece [Unpublished raw data] (2021). 708

[266] Nyberg T, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with 709 sars-cov-2 omicron (b. 1.1. 529) and delta (b. 1.617. 2) variants in england: a cohort study. 710 *The Lancet* 399, 1303–1312 (2022). 711

[267] Braeye T, et al. Vaccine effectiveness against onward transmission of sars-cov2-infection 712 by variant of concern and time since vaccination, belgian contact tracing, 2021. *Vaccine* 40, 713 3027–3037 (2022). 714

[268] Ma Q, et al. Global percentage of asymptomatic sars-cov-2 infections among the tested 715 population and individuals with confirmed covid-19 diagnosis: a systematic review and meta716 analysis. *JAMA network open* 4, e2137257–e2137257 (2021). 717

[269] Funk T, et al. Age-specific associations between underlying health conditions and hospitali718 sation, death and in-hospital death among confirmed covid-19 cases: a multi-country study 719 based on surveillance data, june to december 2020. *Eurosurveillance* 27, 2100883 (2022). 720

[270] NPHO of Greece, Self-Testing Figures and Cases Confirmed Positive [Unpublished raw data] 721 (2021).

[271] Hellenic Statistical Authority, 2011 Population-Housing Census (<https://www.statistics.gr/el/722/statistics/-/publication/SAM03/2011>) (2011). 723

[272] Byrne AW, et al. Inferred duration of infectious period of sars-cov-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic covid-19 cases. *BMJ open* 10, e039856 (2020). 726

[273] NPHO of Greece, Length of Hospital Stays for COVID-19 Patients in Greece [Unpublished raw data] (2021). 728

[274] NPHO of Greece, Hospitalizations and Deaths for COVID-19 Patients in Greece [Unpublished raw data] (2021). 730

[275] NPHO of Greece, Daily Covid-19 Cases (<https://eody.gov.gr/category/covid-19/>) (2021).

[276] Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci.* (2021) 118:e2109229118. doi: 10.1073/pnas.2109229118

[277] Arroyo-Marioli F, Bullano F, Kucinskis S, Rondón-Moreno C. Tracking R of COVID-19: a new real-time estimation using the Kalman filter. *PLoS One.* (2021) 16:e0244474. doi: 10.1371/journal.pone.0244474

[278] Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature.* (2020) 584:257–61. doi: 10.1038/s41586-020-2405-7

[279] Sapounas S, Bistaraki A, Jahaj E, Kotanidou A, Lagiou P, Magiorkinis G. Coldseason epidemic dynamics of COVID-19 in two major metropolitan areas in Greece: hypotheses and implications for public health interventions. *Front Med.* (2022) 9:861185. doi: 10.3389/fmed.2022.861185

[280] Aronna MS, Guglielmi R, Moschen LM. A model for COVID-19 with isolation, quarantine and testing as control measures. *Epidemics*. (2021) 34:100437. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100437

[281] Pavelka M, Van-Zandvoort K, Abbott S, Sherratt K, Majdan M, CMMID COVID-19 working group, et al. The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. *Science*. (2021) 372:635–41. doi: 10.1126/science.abf9648

[282] Rosella LC, Agrawal A, Gans J, Goldfarb A, Sennik S, Stein J. Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces. *Sci Adv*. (2022) 8:eabm3608. doi: 10.1126/sciadv.abm3608

[283] Monod M, Blenkinsop A, Xi X, Hebert D, Bershan S, Tietze S, et al. Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. *Science*. (2021) 371:eabe 8372. doi: 10.1126/science.abe8372

[284] Gick E, McCune S, Deeter JP. Stability of the COVID-19 at-home test after exposure to extreme temperatures. *Microbiol Spectr*. (2023) 11:e04291–22. doi: 10.1128/spectrum.04291-22

[285] Boum Y, Eyangoh S, Okomo MC. Beyond COVID-19-will self-sampling and testing become the norm? *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1194-1195. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00197-3.

[286] Goggolidou P, Hodges-Mameletzis I, Purewal S, et al. (2021). Self-Testing as an Invaluable Tool in Fighting the COVID-19 Pandemic. *Journal of primary care & community health*. 2021; 12. doi.org/10.1177/21501327211047782.

[287] Gilmour S, Sapounas S, Drakopoulos K, et al. On the impact of mass screening for SARS-CoV-2 through self-testing in Greece. *Front. Public Health*, 2024; Sec.

Infectious Diseases: Epidemiology and Prevention. Volume 12.
doi.org/10.3389/fpubh.2024.1352238.

[288] Batista C, Hotez P, Amor YB, et al. The silent and dangerous inequity around access to COVID-19 testing: A call to action. *eClinicalMedicine*. 2021;Volume 43, 101230. doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101230.

[289] Schneiders ML, Naemiratch B, Cheah PK, et al. The impact of COVID-19 non-pharmaceutical interventions on the lived experiences of people living in Thailand, Malaysia, Italy and the United Kingdom: A cross-country qualitative study. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262421. doi: 10.1371/journal.pone.0262421.

[290 234] Blumenshine P, Reingold A, Egerter S, et al. Pandemic influenza planning in the United States from a health disparities perspective. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):709-15. doi: 10.3201/eid1405.071301.

[291] Knight KR, Duke MR, Carey CA, et al. COVID-19 Testing and Vaccine Acceptability Among Homeless-Experienced Adults: Qualitative Data from Two Samples. *J GEN INTERN MED*. 2022;37, 823–829. doi.org/10.1007/s11606-021-07161-1.

[292] Lau LS, Samari G, Moresky RT, et al. COVID-19 in humanitarian settings and lessons learned from past epidemics. *Nat Med*. 2020;26(5):647-648. doi:10.1038/s41591-020-0851-2

[293] ILO (International Labour Organization). Impact of lockdown measures on the informal economy. 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 15/04/2024 από: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---travail/documents/briefingnote/wcms_743523.pdf.

[294] Bohnet H, Rüegger S. Refugees and Covid-19: Beyond Health Risks to Insecurity. *Schweiz Z Polit*. 2021;27(2):353-368. doi: 10.1111/spsr.12466.

[295] Kluge HHP, Jakab Z, Bartovic J, D'Anna V, Severoni S. Refugee and migrant health in the COVID-19 response. *Lancet*. 2020;395(10232):1237-1239. doi:10.1016/S0140-6736(20)30791-1.

«Παρεμβάσεις ελαχιστοποίησης κινδύνου μετάδοσης COVID-19»

[296] HIT. Online survey conducted by the Institute of Communication and Literacy in Health and the Media (hit.org.gr) in collaboration with the healthpharma.gr portal. 2020. Ημερομηνία τελευταίας προσπέλασης 14/04/2024 από: www.in.gr/wp-content/uploads/2020/05/eyuer1588602317474.pdf.



Cold-Season Epidemic Dynamics of COVID-19 in Two Major Metropolitan Areas in Greece: Hypotheses and Implications for Public Health Interventions

Spyros Sapounas^{1†}, Angeliki Bistaraki^{2†}, Edison Jahaj³, Anastasia Kotanidou³, Pagona Lagiou^{4,5} and Gkikas Magiorkinis^{4*}

¹ National Public Health Organisation, Athens, Greece, ² Department of Nursing, School of Health Sciences, Hellenic Mediterranean University, Crete, Greece, ³ First Department of Critical Care Medicine & Pulmonary Services - Evangelismos Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ⁴ Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ⁵ Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, United States

OPEN ACCESS

Edited by:

Renan Pedra de Souza,
Universidade Federal de Minas
Gerais, Brazil

Reviewed by:

Julian Tang,
University of Leicester,
United Kingdom
Ritthideach Yorsaeng,
Chulalongkorn University, Thailand

*Correspondence:

Gkikas Magiorkinis
gmagi@med.uoa.gr

†These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Infectious Diseases - Surveillance,
Prevention and Treatment,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 24 January 2022

Accepted: 06 May 2022

Published: 30 May 2022

Citation:

Sapounas S, Bistaraki A, Jahaj E,
Kotanidou A, Lagiou P and
Magiorkinis G (2022) Cold-Season
Epidemic Dynamics of COVID-19 in
Two Major Metropolitan Areas in
Greece: Hypotheses and Implications
for Public Health Interventions.
Front. Med. 9:861185.
doi: 10.3389/fmed.2022.861185

Many respiratory viruses, including coronaviruses, follow seasonal transmission dynamics. Analyzing the social and environmental mechanics of the emergence of SARS-CoV-2 over the first cold season provides insight into designing targeted interventions. We analyzed all fully anonymized SARS-CoV-2 case data in two metropolitan areas, Attika and Thessaloniki, diagnosed between September 1st and December 31st 2020. The emergence of the second wave in Greece occurred in October-November. SARS-CoV-2 diagnoses in Thessaloniki increased quasi-exponentially in mid-October, coinciding with the increase in the proportion of diagnoses in young people aged 18–39. The same pattern was observed in Attika with an almost 2-week delay, even though Attika had a higher prevalence of cases throughout summer until the second wave. Crucially, the nighttime temperature in Thessaloniki dropped below 18°C 3 weeks earlier than that in Attika. Epidemic growth was independently associated with the proportion of cases attributed to the 18–39 age group as well as with the drop in nighttime temperature below 18°C in both metropolitan areas but with a time difference. This pattern can be explained by a shift of nighttime entertainment activities from open-air to closed spaces, which occurs as nighttime temperature drops. Vaccination of young individuals can be crucial in decelerating the cold-season dynamics of SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, epidemic, vaccines, prevention, SARS-CoV-2

INTRODUCTION

The global emergence of SARS-CoV-1 in 2003 was successfully contained (1); however, several cases occurred in China during winter, even though there was no evidence of endemic continuity of the epidemic (2). While the exact source of SARS-CoV-1 cases during winter in China remained elusive, this re-emergence raised the concern that SARS-CoV-1 could follow a seasonal pattern similar to influenza or other coronaviruses (3, 4). Our understanding of seasonal patterns of

respiratory disease has developed over the years, and several hypotheses have been explored, including environmental factors (4) and host susceptibility (5). Global cases of COVID-19 climbed rapidly from October until November 2020 and then slowly within December 2020 until January 2021 (6), resulting in the largest COVID-19 death toll within 2020. Understanding the dynamics of COVID-19 emergence in the cold season would allow the development of targeted and timely interventions.

The first wave of COVID-19's pandemic in Greece had a relatively low impact. Until June 30th, 2020, 331 cases per million residents and 18.5 deaths per million residents were recorded (7), much lower than the average rates observed in most European countries. This relative success in controlling the epidemic during the first wave can be at least partially attributed to the strict national lockdown with a stay-at-home order that was imposed on 23rd March, just 11 days after the first recorded death. The lockdown was reverted on 4th May 2020 with a gradual lift of social distancing rules. Before this first national lockdown, there was a period of 13 days during which measures of social distancing were imposed, such as school closure and banning of leisure activities, dining and public gatherings.

Between May and the end of June 2020, there was a gradual reversal of public health measures that included the reinitiation of schools, retail shops and dining. Between July and the end of August, there was a period of mild resurgence of cases that slowly continued in September. During this period, the epidemiological situation was assessed on a region-by-region basis with targeted measures of social distancing taking place at the local level with mandatory mask wearing in closed spaces and public transport throughout the Greek territory.

Greece's population is estimated at the level of 11 million based on census data in 2011, with the largest proportion residing in the 2 main metropolitan areas, Attika and Thessaloniki. Attika is located in the middle to southern part of the country, while Thessaloniki is located in the northern part. In mid-to-end October, there was a rapid increase in cases in Thessaloniki that resulted in a series of targeted public health measures (curfew, early closure of bars and restaurants) and ended up imposing a local lockdown with stay-at-home orders at the end of October. Subsequently, an increase in cases was observed in Attika and other regions; thus, a nationwide lockdown with stay-at-home orders was imposed on November 7, 2020.

Here, by analyzing the epidemiological profile of cases that emerged in Thessaloniki (Thessaloniki Metropolitan Area) and Attika (Athens Metropolitan Area) between September 1st 2020 and January 1st 2021, we explore potential hypotheses regarding the dynamics of COVID-19 emergence in the cold season. We show that the exponential increase of the second wave in Greece coincided with the switch of activities from open-air to closed spaces due to the drop of temperature and was led by increased transmission within mid-age groups. Our analysis recorded the summer-to-winter switch of SARS-CoV-2 epidemic dynamics and explores hypotheses for designing timely public health interventions.

METHODS

Data

The measures for processing personal data for the protection of public health are ruled in the Act of Legislative Content of 14.03.2020 (FEK 64/14-03-2020) that was updated by the Greek Law 4764/2020. More specifically Article 5 of the Act of Legislative Content declares that fully anonymized data of the Contact Tracing Program of the Hellenic Civil Protection may be used for research purposes after 31.12.2020. In accordance with the law and following permission request to the Contact Tracing Program of the Hellenic Civil Protection to perform a comparative study of the epidemics in Attika and Thessaloniki, approval along with fully anonymized COVID-19 case data were provided for secondary analysis by the Contact Tracing Program of the Hellenic Civil Protection on 11.01.2021. Moreover, we used published reports of the National Public Health Organization between September 1st 2020 and December 31st 2020 (Figure 1). Contact tracing was implemented from the beginning of the pandemic in Greece (early March 2020) when low transmission was occurring. Greece adopted a standard method of contact tracing (8), using telephone calls to communicate with infected people, isolate them and identify their contacts while inserting all relevant information into an electronic platform. Only confirmed cases were contact-traced and not suspected cases. The electronic database was designed to comply with all the security protocols and national regulations on the use and protection of personal data, and each tracer had his/her own unique password to enter the database. For the purpose of this study only anonymized data were used according to Article 5 of the Act of Legislative Content as secondary for the purpose of statistical analysis, and the article presents aggregated data with no person identifiable information. Historical temperature data were obtained from an internet public source (9). Attika includes the Athens Metropolitan Area with co-ordinates (38.0458° N, 23.8585° E), while Thessaloniki includes the Thessaloniki Metropolitan Area with co-ordinates (40.6401° N, 22.9444° E).

Mathematical Modeling

We estimated the number of effective cases at time t (E_t), that is, the number of people diagnosed with SARS-CoV-2 who can potentially transmit, assuming a period of infectivity of 10 days (10–12). Estimates of effective reproductive number (R_t) for SARS-CoV-2 are subject to multiple sources of bias (13), including testing rate, when cases are used to estimate R_t , and age distribution, when hospitalization and death rates are used to estimate R_t (14). An estimate of the basic reproductive number R_0 of an epidemic can be calculated by assuming a deterministic susceptible-infected-removed model (SIR) (15):

$$R_0 = \frac{1}{(\gamma + \mu)t} \ln \frac{N(t)}{N(0)} + 1$$

where $N(t)$ is the number of people infected with SARS-CoV-2 at time t , $N(0)$ is the number of people infected with SARS-CoV-2 at the beginning of an exponential growth phase, γ is the rate of people who cease to transmit and μ is the rate of death. Such an

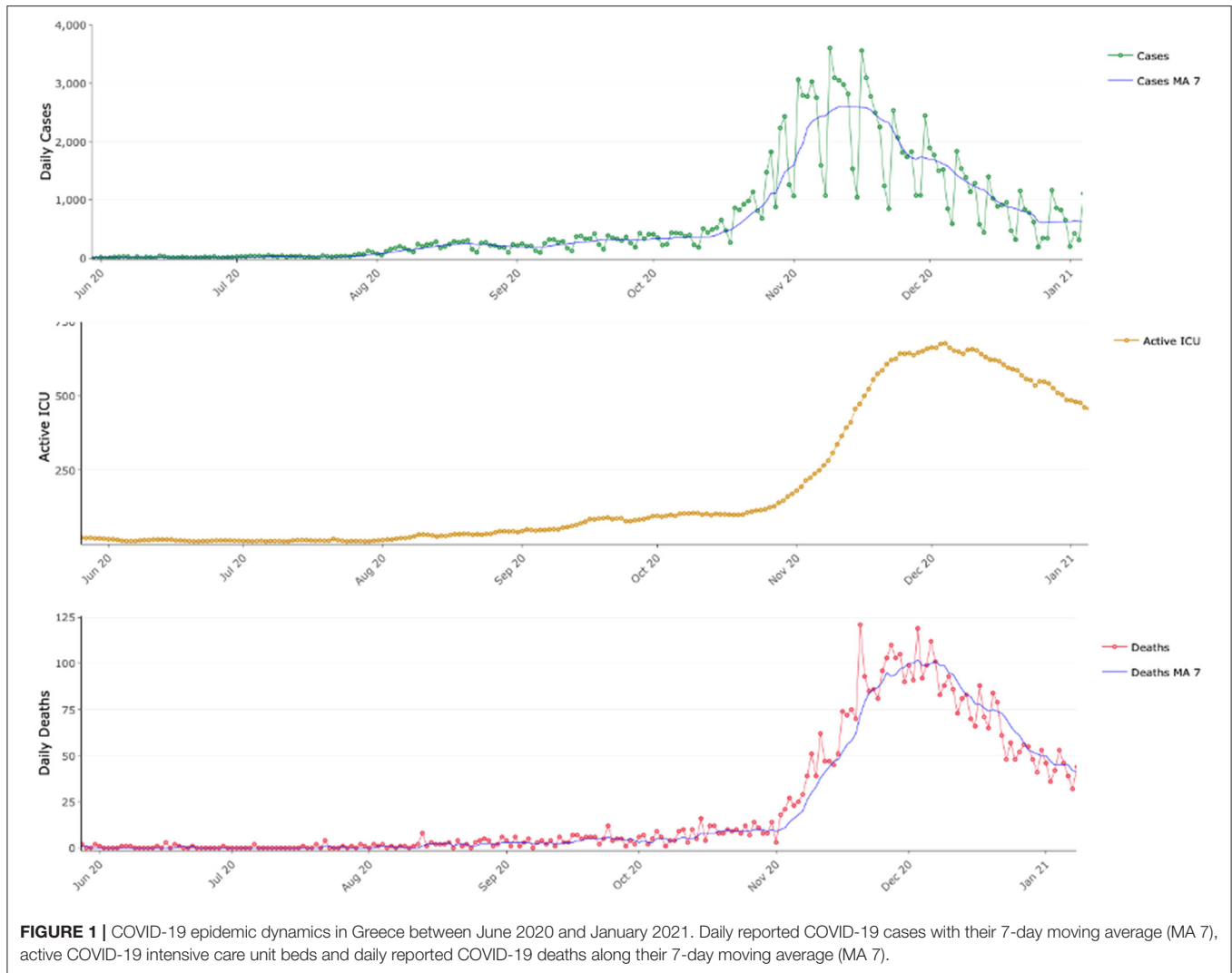


FIGURE 1 | COVID-19 epidemic dynamics in Greece between June 2020 and January 2021. Daily reported COVID-19 cases with their 7-day moving average (MA 7), active COVID-19 intensive care unit beds and daily reported COVID-19 deaths along their 7-day moving average (MA 7).

equation can be used to estimate epidemic growth assuming that we can fit an exponential curve between time points t and 0 .

As a surrogate marker of epidemic growth, we estimate an effective growth factor g_f of the epidemic by fitting an exponential growth curve on effective (observed) cases observed 10 days apart. We assume that the population death rate is negligible compared to the recovery rate, and thus, g_f can be estimated by means of the number of effective cases observed 10 days apart (i.e., at time t and $t-10$) by means of formula (1) as follows:

$$g_f = 1 + \ln\left(\frac{E_t}{E_{t-10}}\right)$$

In practice, g_f is a marker of epidemic growth and can be realized as the effective reproductive number of a model population growing following deterministic SIR and exponential growth between time points $t-10$ and t with respective prevalence of E_{t-10} and E_t .

RESULTS

Emergence of Second Wave in Attika and Thessaloniki

SARS-CoV-2 weekly cases per million residents in Attika remained at the level of 300 from early September until mid-October and then gradually increased 3-fold until mid-November (**Figure 2A**). These dynamics are captured by the effective growth factor rate (g_f) estimates (**Figure 2B**), which declined in September from 1.4 to below 1 and then gradually increased to 1.6 until early November.

In Thessaloniki, SARS-CoV-2 weekly cases per million residents within September remained at the level of 50. We then observed a 2-fold increase within the first 10 days of October, a 4-fold increase by 20th October and a 40-fold increase by the end of October. These dynamics are captured by the effective growth factor rate (g_f) estimates (**Figure 2B**), which remained below 1 in September, then rapidly increased to 2.9 until mid-October and then declined to below 1 within the first 10 days of November.

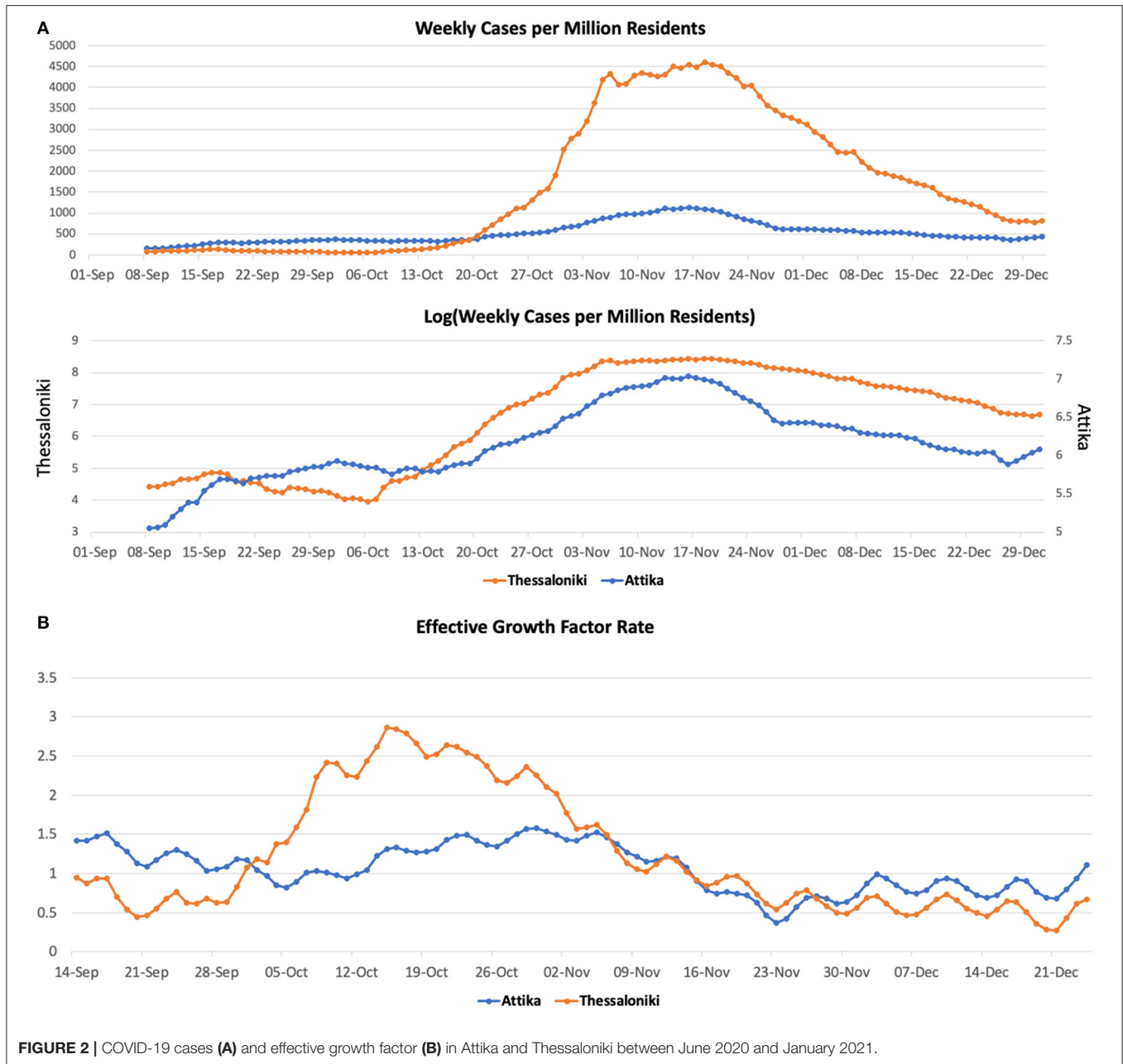
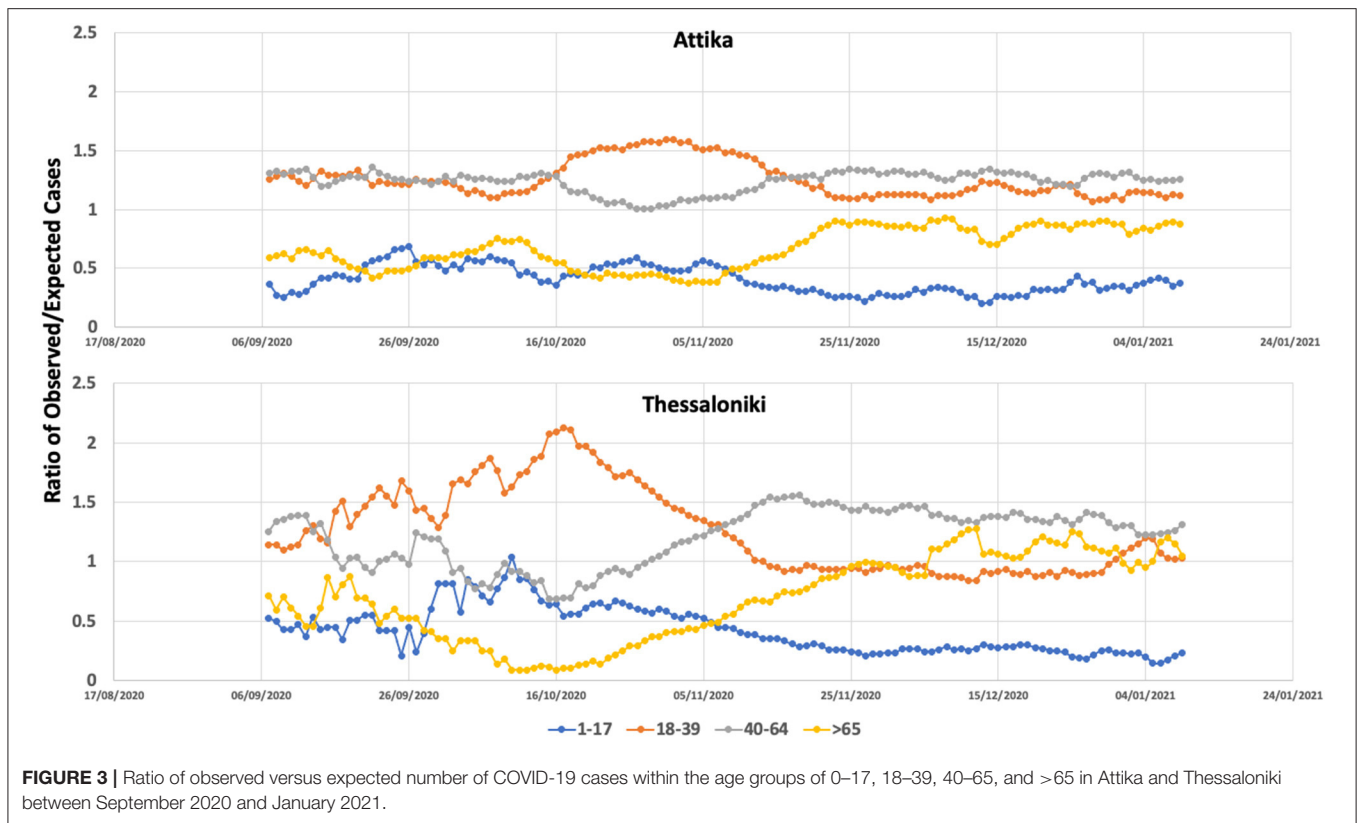


FIGURE 2 | COVID-19 cases (A) and effective growth factor (B) in Attika and Thessaloniki between June 2020 and January 2021.

Second Wave Dynamics Coincided With a Switch in the Proportion of Cases Aged 18–39

Between September 2020 and November 2020, the age groups that had an overall and continuously higher incidence of SARS-CoV-2 in Greece were the middle age groups (18–39 and 40–65). On the other hand, the younger and oldest age groups had proportionally fewer cases. As described above until the end of September, cases in Thessaloniki were continuously low, but the situation changed rapidly between 10th and 20th October, when cases started to increase in a quasi-exponential fashion. The rapid change in transmission dynamics coincided with an

~100% increase in the proportion of cases within the age group of 18–39, which resulted in all remaining age groups having lower-than-expected incident cases (Figure 3). From mid-October until end-October, a series of social distancing restrictions (earlier night-time closure, curfews) were imposed that were followed by a significant drop in g_f and the proportion of cases within the 18–39 age group. On November 7th, a second national lockdown was imposed. On November 7th, the proportion of 18–39 dropped at the second highest position, and by 15th of November, the observed cases were very close to the expected number of cases for this age group. The proportion of cases within the two older groups (40–65, >65) increased as the



proportion of 18–39 declined and remained higher than expected until the end of December.

A similar age pattern was observed in Attika, with an almost 10-day time difference. A significant increase within the 18–39 age group was observed, although in Attika, the increase was 50% compared to the baseline, much lower than Thessaloniki. These 18- to 39-year-old dynamics were most likely decelerated as a result of the social distancing restrictions that were imposed and most importantly as a result of the second national lockdown. Similar to Thessaloniki, the proportion of the two older-aged groups increased as the proportion of 18–39-aged cases decreased, although not at the same level. Thus, in Attika, the older-than-65 group did not increase over the expected number of cases.

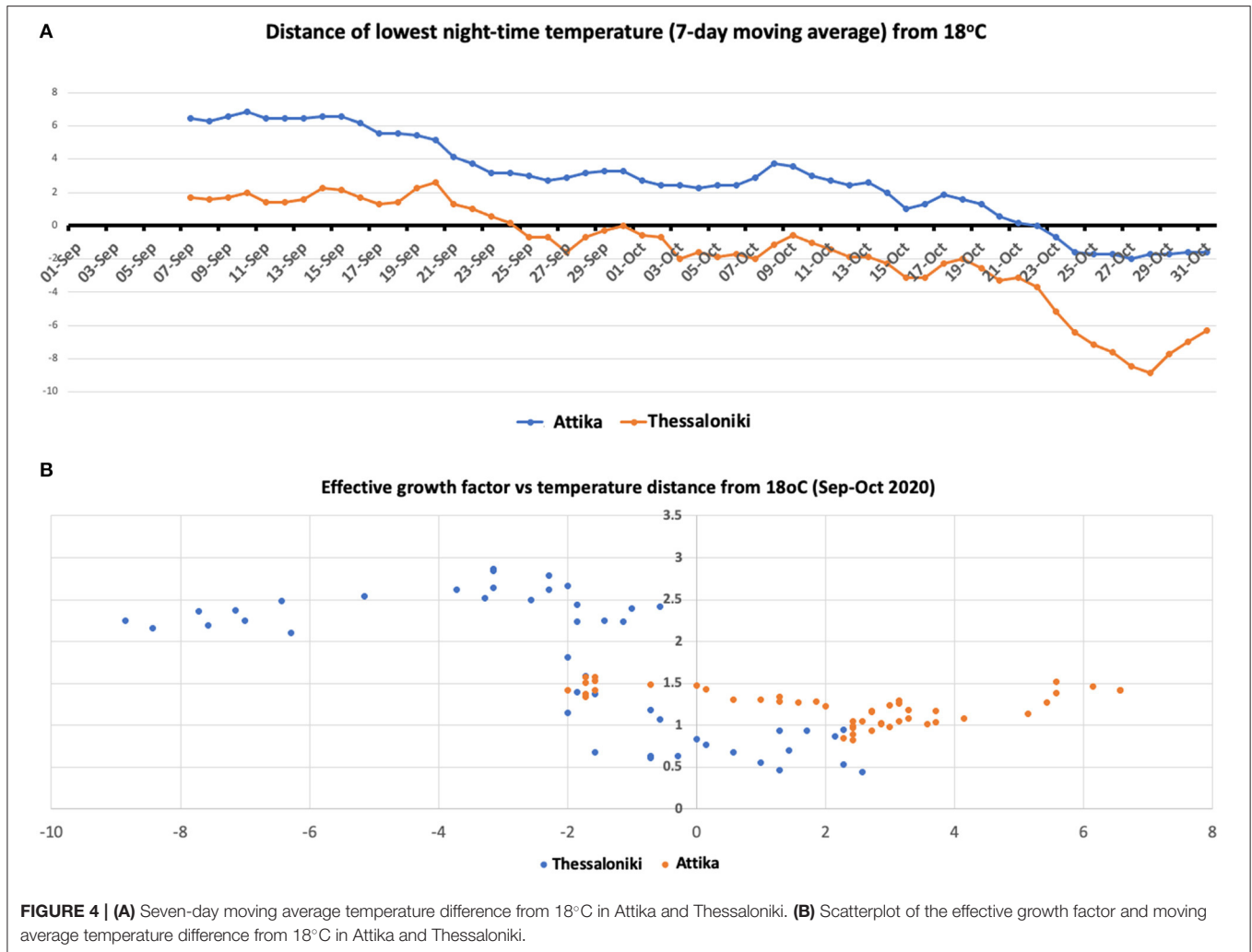
The Switch in Epidemic Dynamics Coincided With a Below 18°C Drop in Nighttime Temperature

Thessaloniki is ~300 km north of Attika. The climate between these two areas is quite different, especially during nighttime, with a 4–5 degree difference at the temperature low point at night (Figure 4). The high season for both cities coincides regardless of the climate difference. We considered the threshold of 18°C, as it has been set by the WHO as the minimum temperature for safe and well-balanced indoor environments during cold seasons (16). The lowest nighttime temperature dropped below 18°C by the end of September in Thessaloniki, while in Attika

(Athens), the drop occurred within the last week of October. The scatterplot between g_f and distance from 18°C showed that g_f increased when the temperature dropped below the 18°C zone, with the largest effect being observed when the temperature dropped below 16°C. The drop in nighttime temperature results in an indoor transfer of nighttime activities, which are almost exclusively relevant to entertainment (bars, clubs), but during the warm season, they are exercised outdoors. Such entertainment activities are mostly attended by the 18–39 age group, which is in line with the observation that their proportion in the number of cases increased in Thessaloniki and Attika. The phase difference in the switch of 18–39 age group proportion between Thessaloniki and Attika also fits the pattern of temperature drop.

Second Wave Transmissibility Was Led by the 18–39 Aged Group

To explore the hypothesis that the 18–39 group lead transmission in Thessaloniki and Attika, we built scatterplots of the observed/expected ratio and the effective growth rate (Figure 5). For the two younger age groups, we found positive correlations of the effective growth rate with the higher-than-expected proportion of cases in the 18–39 group and the lower-than-expected proportion of cases in the 1–17 group. For the two younger age groups, negative correlations of the effective growth rate were observed with the higher than the expected proportion of cases in the 40–64 group, whereas the lower than the expected proportion of cases in the >65 group. These patterns were observed in both Thessaloniki and Attika, suggesting that the



underlying dynamics of the emergence of the second wave were similar. This pattern suggests that there was an amplification of the epidemic as a result of increased transmission within the 18–39 group. It also suggests that the youngest age group was acting passively in ongoing dynamics and that their proportion increased as a result of increased community transmission, an observation supported by previous research. On the other hand, the 40–64 age group acted as an intermediate with mostly more than expected cases, although their proportion was negatively correlated with the increase in community transmission. Finally, the older than 65 group acted as a sink, and their role was rather negative in community transmission. The age patterns of transmissibility were independently observed in Attika and Thessaloniki, although in Thessaloniki, the association was stronger in all age-group categories.

DISCUSSION

The epidemic of SARS-CoV-2 in Greece during the second wave had a major impact in the northern part of the country,

with the epicenter being the second largest metropolitan area, Thessaloniki. The number of cases in Thessaloniki rapidly increased within October, while previously, the epidemic was well-moderated by a combination of local social distancing interventions that kept the number of cases below 100 per million residents for more than 3 months. In Attika, an increase in cases was also observed with a time difference of ~ 10 days that was decelerated as a result of the national lockdown imposed on 7th November. We thus aimed to explore the ecology of the rapid increase in transmissibility within the second wave by studying the association of the age structure of the population and nighttime temperature.

We found that the rapid increase in transmission during this period was associated with infections among those aged 18–39, suggesting that superspreading in the second wave was initiated within this age group. Crucially, this association was independently observed in Attika and Thessaloniki. An increase in the proportion of 18–39 was first observed in Thessaloniki and was followed in Attika after approximately 10 days. The case load was significantly lower in Thessaloniki than in Attika, suggesting that the driver of transmission was not a prewave

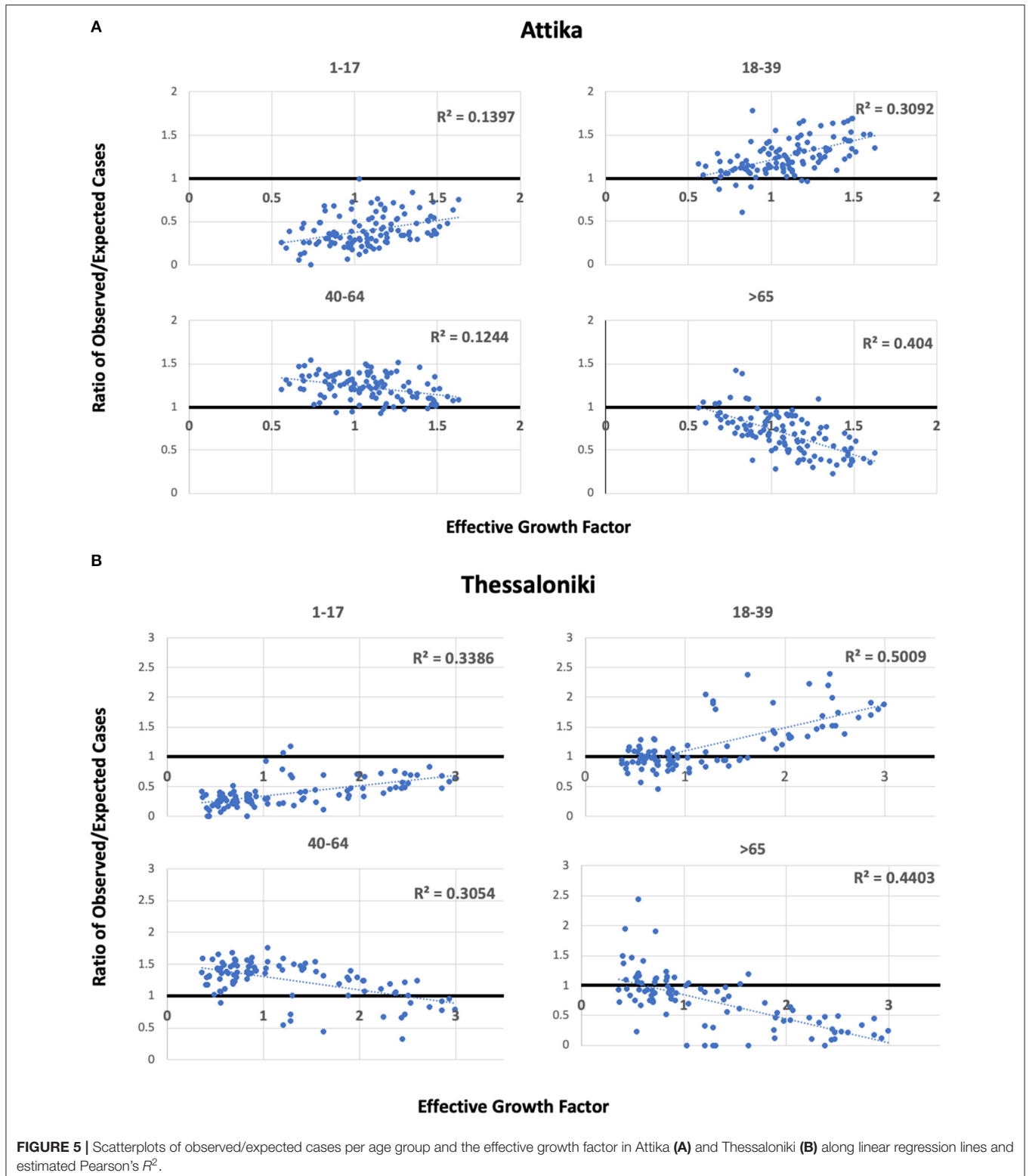


FIGURE 5 | Scatterplots of observed/expected cases per age group and the effective growth factor in Attika (A) and Thessaloniki (B) along linear regression lines and estimated Pearson's R^2 .

higher prevalence that resulted in this phase difference. We showed that the nighttime temperature in Thessaloniki dropped below the comfort level ~ 1 month earlier than that in Attika.

This drop in nighttime temperature in Greece is associated with entertainment activities moving from open space to indoors, activities that are mostly organized and attended by the 18–39

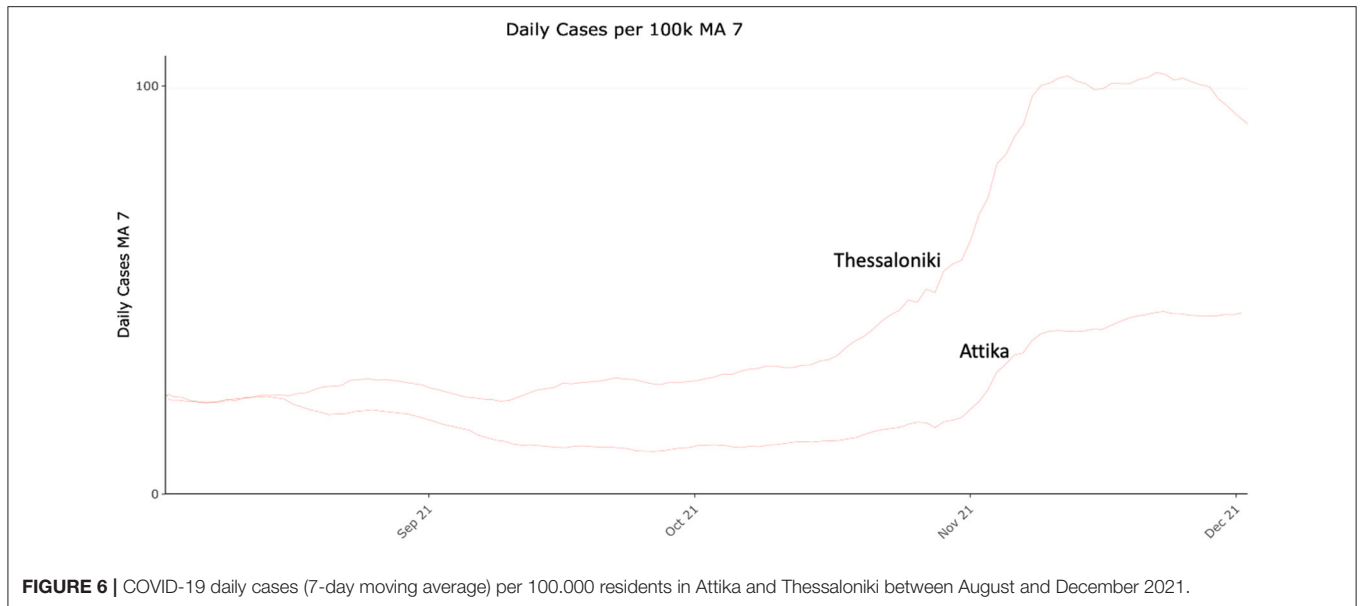


FIGURE 6 | COVID-19 daily cases (7-day moving average) per 100.000 residents in Attika and Thessaloniki between August and December 2021.

age group. The major difference between these activities and other work or entertainment activities is the lack of face-mask protection and minimal adhesion to social distancing rules.

As a result of the increasing number of cases in Thessaloniki, a series of interventions took place that targeted night-time entertainment activities, including reduction of opening hours on 9th October, social distancing measures and a night-time curfew at 00.30 on 23rd October, and finally a lockdown with “stay-at-home” orders on 30th October. During this time, the effective growth rate dropped significantly, and the proportion of cases belonging to the age group of 18–39, suggesting that preceding public health interventions successfully decelerated the spread of the epidemic.

The second wave of the epidemic in Attika had the same age footprint as that in Thessaloniki but was followed ~10 days later, even though the prevalence was 5–6 times higher in Attika. The rapid increase in cases in Thessaloniki alerted for a more proactive response at the national level that resulted in a nationwide lockdown on 7th November. It seems that a similar pattern of epidemic could have evolved in Attika with a 10-day time difference but was interrupted by the 7th November lockdown. Indeed, the epidemic in Attika was decelerated, and the proportion of people aged >65 did not increase over the expected number of cases, resulting in lower morbidity and mortality.

Our study revealed the anatomy of the emergence of the SARS-CoV-2 second wave and explored the hypotheses of seasonal switching by showing the age and nighttime temperature pattern of emergence in two major metropolitan areas in Greece.

Our study has specific limitations that remain to be clarified to confirm our hypothesis. Most prominently an unbiased year-round study that would allow deeper understanding of the seasonal dynamics of SARS-CoV-2 was not possible until now.

There are several reasons why such a unified year-round study could not be performed. Firstly, between March and May 2020 Greece was under a strict lockdown. Thus, data collected during this period was extremely limited and, crucially, cannot be compared with data collected later during the summer or autumn 2020. Between May 2020 and September 2020 incidence was very low as can be also seen in **Figure 1**: cases, patients in ICUs and daily deaths were extremely low, thus there is very limited information with respect to the virus circulation and the social mixing patterns. Since the low incidence continued within September and the first-third of October, we argue that the data presented here are sufficient to capture the switch that resulted into the sharp rise of SARS-CoV-2.

Most importantly indoor activities (bars, restaurants) were not allowed until at least end of July at which time point indoor entertainment was extremely limited due to high temperatures. A general lockdown (with curfew) was imposed at November 2021 as a result of the sharp rise of the cases and hospitalisations, thus the social mixing patterns were completely different. We have included 2 months after the lockdown to show how the mixing patterns changed. The vaccination program in Greece effectively started early in January 2021 and prioritized the vulnerable population (old, underlying chronic conditions) as well as the health professionals. This means that the study of transmission after January 2021 needs to consider the vaccination coverage that was largely different between age groups. Crucially, considering the effect of increasing vaccination in different age groups would require complex modeling and was beyond the scope of this hypothesis manuscript.

In December 2020 the first variants of concern were identified, namely Alpha, Beta and Gamma which significantly changed the epidemiology of the epidemic starting from January 2021. The Alpha variant dominated Greece from February until late Spring 2021. Thus, after January 2021 the epidemic was also

affected by the gradual domination of the Alpha variant and thus cannot be compared to the previous epidemic profile. In March–April 2021 the Delta variant was identified in India. This resulted in increased transmissibility throughout summer and until December 2022 when the Omicron variant resulted in the largest increase of Covid-19 cases since the start of the epidemic.

Given the above-mentioned epidemiological dynamic changes, a year-round period of data could not provide unbiased data that would be informative for our hypothesis. In any case our presented comparison of the periods before the increased incidence as well as during the increased incidence is indicative of the transmission switch that drove increased transmissibility. Crucially, during October 2021 the increased transmissibility scenario was re-observed, firstly in Thessaloniki and then in Attika (**Figure 6**) similarly to 2020 in accordance with our hypothesis. However, comparability between these epidemic curves is confounded by differences in vaccination coverage between the two metropolitan areas at the time, thus not allowing a safe conclusion as with data collected in 2020. A continued monitoring of the situation over the following years will provide stronger evidence about the consistency of the pattern, and thus confirm the hypothesis.

Although it is likely that in different settings, the emergence of SARS-CoV-2 cold-season waves will be generated by other mechanisms, our hypothesis, if confirmed, has important implications for cold-season preparedness. First, the switch from outdoor to indoor entertainment activities over the cold seasons needs to be gradual and well-controlled. Second, a successful vaccination strategy should aim at increasing the vaccine coverage of the 18–39 age group. Even though they have lower morbidity and mortality (17, 18), their role in the social network is crucial, as they seem to be important drivers

of the epidemic. In terms of immunity, this age group is likely to develop stronger and longer immune responses (19); thus, building an immune wall with certainty within this age group is likely feasible and durable. The desired coverage, however, needs to be at the highest possible level, probably higher than the average of the population, since their role in superspreading seems to be substantial. In light of our findings, vaccination of this age group might be important for decelerating cold-season dynamics of other respiratory diseases, such as influenza, a hypothesis that merits further exploration.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary materials, further inquiries can be directed to the corresponding author/s.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

SS and AB: acquisition of data. SS, AB, EJ, AK, PL, and GM: analyses and interpretation of data and finalizing the manuscript. GM: supervision and conceptualization. SS and GM: writing of first draft. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

FUNDING

GM's work was supported through a donation of SYN-ENOSIS, the Greek Shipowners' Social Welfare Company, to the Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, National and Kapodistrian University of Athens.

REFERENCES

- Chew SK. SARS: how a global epidemic was stopped. *Bull World Health Organ.* (2007) 85:324. doi: 10.2471/BLT.07.032763
- Dowell SF, Shang Ho M. Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome - what we don't know can hurt us. *Lancet Infect. Dis.* (2004) 4:704–8. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01177-6
- Hendley JO, Fishburne HB, Gwaltney JM. Coronavirus infections in working adults. Eight-year study with 229 E and OC 43. *Am Rev Respir Dis.* (1972) 105:805–11.
- Mäkinen TM, Juvonen R, Jokelainen J, et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections. *Respir Med.* (2009) 103:456–62. doi: 10.1016/j.rmed.2008.09.011
- Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* (2001) 7:369–74. doi: 10.3201/eid0703.017301
- COVID Live Update: 158,334,441 Cases and 3,297,034 Deaths From the Coronavirus. Worldometer. Available online at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed May 9, 2021).
- Daily Reports COVID-19. National Public Health Organization. Available online at: <https://eody.gov.gr/epidimiologika-statistika-dedomena/ektheseis-covid-19/> (accessed May 8, 2021).
- Contact Tracing in the Context of COVID-19. Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/contact-tracing-in-the-context-of-covid-19> (accessed May 9, 2021).
- Weather in Greece. Available online at: <https://www.timeanddate.com/weather/greece> (accessed May 9, 2021).
- Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* (2020) 382:2081–90. doi: 10.1056/NEJMoa2008457
- Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* (2020) 71:2663–6. doi: 10.1093/cid/ciaa638
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26:672–5. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
- Gostic KM, McGough L, Baskerville EB, Abbott S, Joshi K, Tedijanto C, et al. Practical considerations for measuring the effective reproductive number, Rt. *PLoS Comput Biol.* (2020) 16:e1008409. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008409
- Royal Society T. *Reproduction Number (R) and Growth Rate (r) of the COVID-19 Epidemic in the UK: Methods of Estimation, Data Sources, Causes of Heterogeneity, and Use as a Guide in Policy Formulation.* (2020). Available online at: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsos.200200> (accessed May 9, 2021).
- Keeling MJ, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* Princeton University Press (2011).
- World Health Organization. Environmental Health in Rural and Urban Development and Housing Unit. *Indoor Environment : Health Aspects of Air Quality, Thermal Environment, Light and Noise.* Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/62723> (accessed May 17, 2022).

17. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Weinberger DM, Hill L, Taylor DSDH. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March–July, 2020. *J Am Med Assoc.* (2020) 324:1562–4. doi: 10.1001/jama.2020.19545
18. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, Death By Age Group. CDC. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html> (accessed May 8, 2021).
19. Lord JM. The effect of aging of the immune system on vaccination responses. *Hum. Vaccines Immunother.* (2013) 9:1364–7. doi: 10.4161/hv.24696

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Sapounas, Bistaraki, Jahaj, Kotanidou, Lagiou and Magiorkinis. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Diana Vilar-Compte,
Instituto Nacional de Cancerología,
Mexico

REVIEWED BY

Terri J. Harford,
Cleveland Clinic, United States
Fernando Ferrero,
Hospital Pedro de Elizalde, Argentina

*CORRESPONDENCE

Gkikas Magiorkinis
✉ gmagi@med.uoa.gr

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Infectious Diseases: Pathogenesis
and Therapy,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 22 August 2022

ACCEPTED 16 December 2022

PUBLISHED 09 January 2023

CITATION

Papachristou E, Rokka C, Sotiriadou T,
Maneka L, Vassilakis A, Sapounas S,
Paraskevis D, Jahaj E, Kotanidou A,
Lagiou P and Magiorkinis G (2023)
Low circulation of respiratory
syncytial and influenza viruses during
autumn-winter 2021 in the industrial
workplace and long-term healthcare
facilities in Athens, Greece.
Front. Med. 9:1025147.
doi: 10.3389/fmed.2022.1025147

COPYRIGHT

© 2023 Papachristou, Rokka,
Sotiriadou, Maneka, Vassilakis,
Sapounas, Paraskevis, Jahaj,
Kotanidou, Lagiou and Magiorkinis.
This is an open-access article
distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original
author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or
reproduction is permitted which does
not comply with these terms.

Low circulation of respiratory syncytial and influenza viruses during autumn-winter 2021 in the industrial workplace and long-term healthcare facilities in Athens, Greece

Eleni Papachristou¹, Chrysoula Rokka¹,
Triantafyllia Sotiriadou¹, Leukothea Maneka¹,
Alexandros Vassilakis¹, Spyros Sapounas²,
Dimitrios Paraskevis¹, Eddison Jahaj³, Anastasia Kotanidou³,
Pagona Lagiou^{1,4} and Gkikas Magiorkinis^{1*}

¹Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ²National Public Health Organization, Athens, Greece, ³First Department of Critical Care Medicine and Pulmonary Services, School of Medicine, Evangelismos Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ⁴Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, United States

The emergence of SARS-CoV-2 has pinpointed the importance of non-pharmaceutical interventions (NPIs), which have been traditionally used for the prevention of the spread of respiratory viruses among individuals. The aim of our study was to capture the level of circulation of respiratory syncytial and influenza viruses during a period of medium severity NPIs due to SARS-CoV-2 pandemics in Greece. A total of 2,225 nasopharyngeal samples were received during the year 2021 as a part of the routine diagnostic service and were divided into two study groups: (a) January to September 2021 and (b) October to the end of December 2021. The latter is the time of the year when there is a peak of infections from most respiratory viruses, and thus, most of the samples were tested in that period. The samples were taken from three different sites, i.e., (a) industrial workers in a factory, (b) elderly homecare facilities, and c) people who actively asked to be tested for SARS-CoV-2. All the samples were tested simultaneously for SARS-CoV2, RSV, and influenza virus. A total of 2,110 samples were negative for either of the three viruses, 106 were SARS-CoV-2-positive, and 9 were RSV-positive from which 7 were found in the workers' group. None of the samples was found to be positive for the influenza virus, and no sample had co-infection. Our study shows the low-level circulation of RSV and influenza viruses during autumn-winter 2021 and will provide a reference for future studies of RSV and influenza in Greece.

KEYWORDS

COVID-19, RSV, SARS-CoV-2, influenza, non-pharmaceutical interventions

Introduction

There have been more than 70 years since the World Influenza Center in London was set up and started to collaborate with World Health Organization (WHO), in order to watch after the influenza outbreaks and answer the question of how epidemics arise and spread (1), and yet, this infection remains a major concern of public health worldwide. The great pandemic of the 19th century, which has been named “Asian Flu” (1889–1890) and was characterized by high morbidity and mortality rates, was followed by another pandemic, 30 years later, the so-called Spanish Flu. This pandemic was caused by the H1N1 virus, and the death toll of human lives (over 20 million) exceeded that of the victims of the First World War. Since then, many outbreaks of various intensities have occurred (2). Every year, more than half a million people die from the flu while about 5 million get infected (WHO). Influenza virus has a segmented single-stranded RNA genome virus with negative orientation, belongs to the Orthomyxoviridae family, and is divided into three types (A, B, and C). It causes acute respiratory disease that can occur repeatedly and affects people of all ages globally (3). While sporadic cases of the flu occur throughout the year, the epidemics break out generally in autumn–winter as the virus is more stable in lower temperatures, showing the greatest transmission rates at 5°C and the least above 30°C (4). The incubation period ranges from 1 to 4 days and transmission occurs by droplets from one infected person to another (5).

Another virus that causes acute respiratory infection in both children and adults is the respiratory syncytial virus (RSV), which affects almost 25 million people and leads to the death of almost 80,000 per year (6). RSV has been initially identified in 1956 during a study with throat materials from chimpanzees suffering from coryza (7, 8) and is a single-stranded negative sense RNA virus that belongs to the Paramyxovirus family and is classified in the Pneumovirus genus (9). Since then, this virus is frequently found in infants which has been well studied but is poorly defined in older patients (10) although they seem to be reinfected during their lifetime, which leads to high hospitalization and mortality rates (11, 12). Although in most cases, this reinfection is mild, immunosuppressed and frail elderly are at high risk of developing severe illness. The diagnosis of RSV infection in adults is more difficult than in young children in which it produces a well-characterized illness that is different from other wintertime circulating viruses (13).

The recent COVID-19 pandemic, which started as viral pneumonia in Wuhan, China and was caused by a new human-to-human transmissible coronavirus, the SARS-CoV-2 (14) posed an urgent need to apply non-pharmaceutical interventions (NPIs) such as frequent hand washing, continuous use of protective face masks, social distancing, avoidance of

crowded places, and well-aired rooms in order to minimize the risk of being infected.

The “hottest” time of transmission for most respiratory tract viruses in the Northern Hemisphere begins around October as a result of the displacement of many activities indoors due to the temperature dropping. The period of October–December 2021 in Greece was characterized by less stringent NPIs compared to October–December 2020, when curfews and partial lockdowns were imposed. Relaxation of horizontal NPIs during October–December 2021 was feasible due to the implementation of the COVID-19 vaccination program; however, a mask mandate in closed spaces was still active throughout the study period. The aim of the study was to investigate whether NPIs that were in place for SARS-CoV-2 during October–December 2021 were likely to also mitigate the spread mode of other pathogenically important respiratory viruses, more specifically RSV and influenza. We note that there are no data available for previous RSV circulation in adults in Greece, and thus, our study offers valuable information about the level of circulation of these viruses during a period of NPI implementation and serves as a starting point for further research.

Materials and methods

Samples and study period

A total of 2,225 nasopharyngeal swab samples were tested as a part of a diagnostic preventive service for the SARS-CoV-2 pandemic in 2021. The analyzed tests were collected from three diagnostic routines, more specifically periodical routine screening of asymptomatic workers in an industrial setting, mitigation screening of asymptomatic elderly in nursing facilities where SARS-CoV-2 cases had been previously diagnosed, as well as people who actively looked for SARS-CoV-2 test. In all cases, the swabs came into the lab into a sterile transport tube containing the appropriate transport medium. A total of 1,390 (62.5%) samples were taken from industrial workers, 695 (31.2%) from homecare facilities, and the rest 140 (0.63%) were from people actively asking to be tested for SARS-CoV-2 from various sites of interest. Testing was intensified between October and December 2021 as we were expecting a higher incidence of RSV and influenza during this period, and thus, most of the samples (2,056/2,225, 92%) represent the fourth trimester of the year (1/10/21–31/12/2021). A Fisher's exact test was performed to determine whether there was a significant change between sampling times. Here, we report a fully anonymized secondary analysis of the offered diagnostic service.

RNA extraction and RT-PCR

For the isolation of the viral RNA, two commercially available RNA kits were used, namely, TANBead Nucleic Acid Extraction Kit (Taiwan Advanced Nanotech Inc., Taoyuan City, Taiwan) and QIASymphony DSP Virus/Pathogen Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Germany), according to the manufacturer's protocol.

The amplification was performed with the VIASURE SARS-CoV-2, flu, and RSV kit (CerTest Biotec, Zaragoza, Spain), which is a one-step real-time RT-PCR format, i.e., the reverse transcription and the amplification of the targeted area take place in the same tube. The target genes are as follows: for the SARS-CoV-2 virus, the N gene (N1 and N2), for the influenza virus (A/B), a conserved region of the M1 gene, and the RSV (A/B) virus, a conserved region of the N gene. The method uses gene-specific primers and fluorescent-labeled probes to distinguish the different amplicons.

Results

Our analysis is composed of three epidemiologically interesting respiratory illness groups: first, a group of industrial workers, which represent a socially active group, likely to be living with their families (husband, wife, and children), second, a group of residents in homecare facilities, which represent the least active social group, but a high-risk respiratory transmission environment, and third, a group of persons actively seeking to be tested for SARS-CoV-2. In the first two groups, the testing was performed as a part of a preventive screening process on mostly asymptomatic persons.

In total, 2,110 (95%) of the total of 2,225 samples were negative for either of the three viruses. From the remaining 115 samples, 106 (92%) were SARS-CoV-2-positive and 9 (7.8%) were RSV-positive. None of the samples was positive for the influenza virus and no sample was found to have co-infection.

The majority of the SARS-CoV-2-positive samples were detected in homecare facilities where a positivity rate of 10% (Table 1) was observed for the period of interest. This is not surprising as a high SARS-CoV-2 positivity rate (6%) was also observed before October 2021 (Table 2), a finding compatible with the high transmissibility of SARS-CoV-2 within long-term healthcare facilities. Similarly, high rates of transmission were not observed for RSV even though there was clear evidence that the virus was circulating in the community (positive samples in industrial workers and actively seeking tests) and at least on one occasion, it was isolated from a patient in a homecare facility. Crucially, there was no other RSV-positive sample within the specific care home, even though the samples from other residents were also analyzed.

In contrast, within the industrial screening samples, there was a constantly low prevalence of SARS-CoV-2 as a result of

TABLE 1 Distribution of infections in each study group for the last trimester of the year 2021.

1/10/2021 – 31/12/2021	Total	SARS-CoV-2	RSV	Influenza
Industrial	1,374	1	7	0
Nursing home	614	65	1	0
Active test	68	3	1	0
Total	2,056	69	9	0

TABLE 2 Distribution of infections in each study group from January to September 2021.

1/1/2021 – 30/9/2021	Total	SARS-CoV-2	RSV	Influenza
Industrial	16	0	0	0
Nursing home	81	5	0	0
Active test	72	32	0	0
Total	169	37	0	0

the active masking mandate within the working environment. Interestingly, 7 out of 9 RSV-positive samples (77.7%) were from industrial workers. From these, four were found positive in November and three in December 2021. Interestingly, two of the four positive samples from November were taken on consecutive days (8 and 9 November) while the other two samples were taken towards the end of November, 3 days apart the one from the other (21 and 25 November). The three positive samples from December are of interest too, as two of them were taken on the same day from the same working shift (2 December) while the other was taken the next day (3 December).

The people actively seeking to be tested for SARS-CoV-2 represent a diverse community group of people with a high risk for respiratory-related illness. Interestingly, in this group, we found one sample positive for RSV.

We performed Fisher's exact tests to check for a significant change between sampling times. The tests were performed for RSV and SARS-CoV-2 separately and showed no significant differences for RSV. However, the lack of statistical significance for RSV is likely to reflect the lack of power due to the relatively low number of samples during the first testing period.

Discussion

The current COVID-19 pandemic came not only as a new "headache" for mankind but also as a reminder of the effectiveness of traditional NPIs against respiratory tract viruses.

According to CDC,¹ NPIs can be distinguished into three different kinds: personal, community, and environmental.

¹ <https://www.cdc.gov/non-pharmaceutical-interventions/>

Personal NPIs include frequent hand washing, covering coughs and sneezes, and staying at home in case of sickness. Community NPIs refer to social distancing in crowded places such as schools, workplaces, and places of worship and temporary closures when needed, while the environmental ones refer to routine surface cleaning of frequently touched surfaces from many people such as toys, refrigerators, and doorknobs.

Pharmaceutical interventions such as vaccination against SARS-CoV-2 have been a novelty in this pandemic as this virus was a new one. For RSV, there is yet no available and approved vaccine (15, 16) whereas there are more than 30 candidate vaccines as well as new monoclonal antibodies under evaluation (17). On the other hand, vaccination programs against the flu have been very beneficial both in preventing infection and in reducing complications and the need for hospitalization (18), but there have been still many cases every year.

In this study, nobody was found to be infected with the influenza virus although high circulation was expected as a result of the relaxed NPIs during the study period. Crucially, influenza virus infections were reported in Greece several months later, that is the first trimester of 2022 when there was a wider relaxation of NPIs (19). This fact is supported by the ECDC's annual report which it is shown that the restrictions during the COVID-19 pandemic shortened the usual influenza season as it returned to the baseline levels earlier than in previous seasons (20).

On the other hand, we found nine persons to be infected with RSV. It is of interest that seven of them were workers in a large industrial site while only one was from elderly homecare facilities. This is compatible with RSV intra-family transmission where young children are usually the source of the infection. The seven positive samples in the industrial workers could be related to the transmission in the workplace as they were observed close to each other. On the other hand, social distancing restrictions in long-term healthcare facilities are likely to have contributed to the apparent lower circulation of RSV. This finding has important implications since RSV infection as the etiological agent of severe respiratory disease in adults has been underrated (21, 22). As it has been shown (23), the mortality and morbidity caused by RSV in older adults were comparable to or more severe than those due to influenza, resulting not only in longer hospitalization time (>7 days) but also in worse long-term survival for those infected by RSV than those with influenza.

The fact that we found one sample positive for RSV in the group of people who actively asked to be tested for SARS-CoV-2 suggests a potentially higher frequency for RSV in this group compared to the screening groups, although this could be a random finding due to the small size of this group. The lack of access to more data (demographic or any other kind) for this group restricts more information. These people asked to be tested either based on close contact with patients with SARS-CoV-2, a high-risk activity (e.g., unprotected social contact with many people), or due to having respiratory symptoms. Although

there are many studies for RSV in infants and children in Greece that show a high incidence in this age group (24–26), the data for the adult population are limited so there is no baseline to compare these results to previous prevalence.

Although this study is limited by the size of the sample and the short observation period, it further supports that NPIs reduced the incidence of non-COVID-19 respiratory infections in general even during a period with a more relaxed NPIs setting. As the RSV period in Northern Hemisphere begins in November and expands to February of the oncoming year, the cases of RSV and flu infections during January and February 2022 could have been more than observed in this sample, which covered the calendar year until the end of December 2021. Our findings are further supported by studies (27–30) also showing the delay of the RSV re-appearance worldwide due to NPIs application. Given that NPIs have been gradually reversed, we expect that the incidence of respiratory infections in Autumn-Winter 2022 is likely to increase. Indeed, emerging evidence suggests that influenza viruses have been circulating during the summer of 2022 in Greece. Our study, thus, underpins the importance of maintaining compliance with NPIs in high-risk settings such as homecare facilities and hospitals.

The RSV virus has been found to circulate in the community and this could trigger the need for more well-organized studies in Greece, which not only will be useful from an epidemiological aspect by providing data that will fill the void that exists in the surveillance but also will serve as a basis for organizing the healthcare system to a point that will be able to support an outbreak.

Data availability statement

The original contributions presented in this study are included in this article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Bioethics and Deontology Committee of the Medical School of the National and Kapodistrian University of Athens. Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

GM designed the study and secured funding. EP wrote the first draft. EP, CR, TS, AV, and LM contributed to the

experiments. SS, DP, EJ, AK, PL, and GM designed the sampling. All authors provided comments and approved the final version of the manuscript.

Funding

We gratefully acknowledge funding from SYN-ENOSIS, the Greek Shipowners' Social Welfare Company.

Acknowledgments

We would like to thank Nikitas Dimitroulas for providing support for the completion of this project.

References

- British Medical Journal. Global epidemiology of influenza. *Br Med J*. (1951) 2:952–3. doi: 10.1136/bmj.2.4737.952
- Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother*. (2000) 54:188–95. doi: 10.1016/S0753-3322(00)89025-3
- Pleschka S. Overview of influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol*. (2013) 370:1–20. doi: 10.1007/82_2012_272
- Lowen A, Steel J. Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality. *J Virol*. (2014) 88:7692–5. doi: 10.1128/jvi.03544-13
- Bridges C, Kuehnert M, Hall C. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis*. (2003) 37:1094–101. doi: 10.1086/378292
- Troeger C, Blacker B, Khalil I, Rao P, Cao J, Zimsen S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. (2018) 18:1191–210. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4
- Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA): isolation, properties and characterization. *Am J Epidemiol*. (1957) 66:281–90. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901
- Morris J, Blount R, Savage R. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with goryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. (1956) 92:544–9. doi: 10.3181/00379727-92-22538
- Collins P. The Molecular Biology of Human Respiratory Syncytial Virus (RSV) of the Genus Pneumovirus. In: Kingsbury DW editor. *Paramyxoviruses*. Berlin: Springer (1991). doi: 10.1007/978-1-4615-3790-8_4
- Hall C, Weinberg G, Iwane M, Blumkin A, Edwards K, Staat M, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. (2009) 360:588–98. doi: 10.1056/nejmoa0804877
- Falsey A, Walsh E. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Drugs Aging*. (2005) 22:577–87. doi: 10.2165/00002512-200522070-00004
- Fleming D, Taylor R, Lustig R, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb D, et al. Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis*. (2015) 15:443. doi: 10.1186/s12879-015-1218-z
- Wald T, Miller B, Shult P, Drinka P, Langer L, Gravenstein S. Can respiratory syncytial virus and influenza A be distinguished clinically in institutionalized older persons? *J Am Geriatr Soc*. (1995) 43:170–4. doi: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb06384.x
- Sharma A. Novel coronavirus disease (COVID-19). *Resonance*. (2020) 25:647–68. doi: 10.1007/s12045-020-0981-3
- Blanco J, Boukhalova M, Morrison T, Vogel SN. A multifaceted approach to RSV vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. (2018) 14:1734–45. doi: 10.1080/21645515.2018.1472183
- Yamin D, Jones F, DeVincenzo J, Gertler S, Kobiler O, Townsend J, et al. Vaccination strategies against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2016) 113:13239–44. doi: 10.1073/pnas.1522597113
- PATH Vaccine Resource Library. *RSV Vaccine and mAb snapshot*. New York, NY: PATH Vaccine Resource Library (2022).
- D'Angiolella L, Lafranconi A, Cortesi P, Rota S, Cesana G, Mantovani L. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. (2018) 54:49–57. doi: 10.4415/ANN_18_01_10
- National Public Health Organization. *Epidemiological Statistical Data. Weekly epidemiological reports*. Geneva: National Public Health Organization (2021).
- European Centre for Disease Prevention and Control [ECDC]. *Influenza in Europe, summary of the season 2019–2020. Annual epidemiological report*. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (2020).
- Binder W, Thorsen J, Borczuk P. RSV in adult ED patients: do emergency providers consider RSV as an admission diagnosis? *Am J Emerg Med*. (2017) 35:1162–5. doi: 10.1016/j.ajem.2017.06.022
- Branche A, Falsey A. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging*. (2015) 32:261–9. doi: 10.1007/s40266-015-0258-9
- Ackerson B, Tseng H, Sy L, Solano Z, Slezak J, Luo Y, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis*. (2019) 69:197–203. doi: 10.1093/cid/ciy991
- Tsolia M, Kafetzis D, Danelatou K, Astra H, Kallergi K, Spyridis P, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants in Greece. *Eur J Epidemiol*. (2003) 18:55–61. doi: 10.1023/A:1022556215190
- Almasri M, Papa A, Souliou E, Haidopoulou K, Eboriadou M. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized children older than 2 years with community-acquired pneumonia. *Hippokratia*. (2013) 17:146.
- Constantopoulos A, Kafetzis D, Syrogiannopoulos G, Roilides E, Malaka-Zafiriou E, Sbyrakis S, et al. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. (2002) 21:102–7. doi: 10.1007/s10096-001-0668-y
- van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno J, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance*. (2021) 26:2100639. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100639

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

28. Tang J, Bialasiewicz S, Dwyer D, Dilcher M, Tellier R, Taylor J, et al. Where have all the viruses gone? Disappearance of seasonal respiratory viruses during the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* (2021) 93:4099. doi: 10.1002/jmv.26964

29. Sullivan S, Carlson S, Cheng A, Chilver M, Dwyer D, Irwin M, et al. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020.

Eurosurveillance. (2020) 25:2001847. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.47.2001847

30. Olsen S, Azziz-Baumgartner E, Budd A, Brammer L, Sullivan S, Pineda R, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic-United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *Am J Transplant.* (2020) 20:3681-5. doi: 10.1111/ajt.16381



OPEN ACCESS

EDITED BY

Ramy Mohamed Ghazy,
Alexandria University, Egypt

REVIEWED BY

Kamil J. Wrona,
Bielefeld University of Applied Sciences,
Germany

Suzan Abdel-Rahman,
Cairo University, Egypt

*CORRESPONDENCE

Gkikas Magiorkinis

✉ gmagi@med.uoa.gr

Nikolaos Trichakis

✉ ntrichakis@mit.edu

RECEIVED 07 December 2023

ACCEPTED 21 February 2024

PUBLISHED 06 March 2024

CITATION

Gilmour S, Sapounas S, Drakopoulos K,
Jaillet P, Magiorkinis G and Trichakis N (2024)
On the impact of mass screening for SARS-
CoV-2 through self-testing in Greece.
Front. Public Health 12:1352238.
doi: 10.3389/fpubh.2024.1352238

COPYRIGHT

© 2024 Gilmour, Sapounas, Drakopoulos,
Jaillet, Magiorkinis and Trichakis. This is an
open-access article distributed under the
terms of the [Creative Commons Attribution
License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is permitted,
provided the original author(s) and the
copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms.

On the impact of mass screening for SARS-CoV-2 through self-testing in Greece

Samuel Gilmour¹, Spyros Sapounas², Kimon Drakopoulos³,
Patrick Jaillet¹, Gkikas Magiorkinis^{4*} and Nikolaos Trichakis^{1*}

¹Operations Research Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, United States,

²National Public Health Organisation, Athens, Greece, ³Department of Data Sciences and Operations,
Marshall School of Business, University of Southern California, Los Angeles, CA, United States,

⁴Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and
Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Background: Screening programs that pre-emptively and routinely test population groups for disease at a massive scale were first implemented during the COVID-19 pandemic in a handful of countries. One of these countries was Greece, which implemented a mass self-testing program during 2021. In contrast to most other non-pharmaceutical interventions (NPIs), mass self-testing programs are particularly attractive for their relatively small financial and social burden, and it is therefore important to understand their effectiveness to inform policy makers and public health officials responding to future pandemics. This study aimed to estimate the number of deaths and hospitalizations averted by the program implemented in Greece and evaluate the impact of several operational decisions.

Methods: Granular data from the mass self-testing program deployed by the Greek government between April and December 2021 were obtained. The data were used to fit a novel compartmental model that was developed to describe the dynamics of the COVID-19 pandemic in Greece in the presence of self-testing. The fitted model provided estimates on the effectiveness of the program in averting deaths and hospitalizations. Sensitivity analyses were used to evaluate the impact of operational decisions, including the scale of the program, targeting of sub-populations, and sensitivity (i.e., true positive rate) of tests.

Results: Conservative estimates show that the program reduced the reproduction number by 4%, hospitalizations by 25%, and deaths by 20%, translating into approximately 20,000 averted hospitalizations and 2,000 averted deaths in Greece between April and December 2021.

Conclusion: Mass self-testing programs are efficient NPIs with minimal social and financial burden; therefore, they are invaluable tools to be considered in pandemic preparedness and response.

KEYWORDS

non-pharmaceutical interventions, epidemic modelling, COVID-19 testing, mass screening, compartmental models

1 Introduction

The global emergence of the SARS-CoV-2 pathogen caught the entire world off guard. In 2020 and 2021, widespread community transmission of the pathogen during the COVID-19 pandemic led to unprecedented demand for healthcare resources that stretched national health systems beyond their capacity. Before effective vaccines for COVID-19 arrived at scale, public authorities used non-pharmaceutical interventions (NPIs) as their primary tools for slowing the transmission of SARS-CoV-2 and managing the stress placed on their health systems (1, 2). Of course, policymakers must carefully assess the expected positive and negative consequences of any NPI before implementing it, and studies that quantify these effects are therefore essential to improving global preparedness for future pandemics. Social distancing, hygiene measures, masking measures, and testing policies are examples of NPIs with clear evidence supporting their effectiveness in slowing the spread of SARS-CoV-2 (3–6) while also being cost-effective (7).

In this paper, we focus on mass screening, which is a testing policy where large groups of susceptible individuals (including those who are asymptomatic) take tests to detect and isolate infections before the disease can be transmitted (8). Mass screening has been shown to slow the spread of SARS-CoV-2 by simulation studies (6), as well as in retrospective studies of programs in Slovakia, Liverpool (United Kingdom), and South Tyrol (Italy) (9–11). Furthermore, whereas NPIs such as lockdowns are associated with tremendous explicit and implicit negative consequences (12, 13), including financial costs, disrupted education, and adverse effects on mental health, mass screening is particularly attractive for its limited negative consequences. These are primarily direct financial costs associated with procuring, distributing, and administering tests, which can reasonably be estimated prior to implementation (14). However, this does not imply mass screening is affordable, especially when expensive polymerase chain reaction (PCR) tests are used in large quantities (15).

The financial burden of mass screening can be reduced by using rapid antigen tests (RATs) in place of or alongside PCR tests (16). RATs are inexpensive compared to PCR tests, and because they are simple to administer at home as “self-tests”, they can be distributed to individuals on a much larger scale. From an epidemiological perspective, the trade-off associated with RATs is as follows. On one hand, tests can be taken frequently, and results returned in less than 30 min (17), meaning that detected infections can be isolated up to 48 h faster than when using PCR tests. On the other hand, RATs have lower sensitivity than PCR tests, returning more false negatives. Simulation studies suggest that testing frequency is more important than test sensitivity in containing an epidemic (18), but there are additional concerns over adherence to self-testing programs. Controlled studies have shown adherence rates generally exceed 70% (19–21), but these studies do not account for situations where citizens may lose their income by reporting a positive result and being disqualified from working. In any case, as of 2022, WHO has provided a “strong recommendation” for the use of self-testing programs to slow the spread of SARS-CoV-2 (22).

Though self-testing programs based on RATs were widely implemented during the COVID-19 pandemic (21), to date, no data-driven studies have examined the effect of a real-world program. This paper aims to address the deficit using detailed data from a program

implemented in Greece in April 2021. The program covered a large fraction of the population by targeting several groups: students, teaching staff, civil servants, and private sector employees. For the most part, individuals within these groups were required by law to take two self-tests per week, regardless of symptoms of disease, and report the results through a centralized online platform. Outside these groups, the entire population was also encouraged to test, and free self-testing kits were occasionally distributed indiscriminately at scale—particularly preceding or following holidays that involved large gatherings of people.

Our work sought to quantify the effectiveness of the Greek self-testing program in curbing the spread of SARS-CoV-2, and in particular, its impact on averting hospitalizations and deaths. We also sought to obtain insights on best practices and lessons learned from an operational perspective. The analysis should serve as a reference point for policymakers who contemplate rolling out mass screening programs during future pandemics.

2 Materials and methods

The study aimed to quantify the impact of the Greek self-testing program on curbing the COVID-19 pandemic in Greece between April 4, 2021 (the date the program launched), and December 15, 2021 (the final date in our dataset). During this period a total of 60 million self-testing kits were distributed, and at the peak of the program, as many as 20% of the population took two self-tests within a single week.

A novel compartmental model was developed that tracked the evolution of the pandemic in Greece. The model is reminiscent of an SIR model but with important modifications that enabled relevant dynamics, such as self-testing, testing at healthcare providers (henceforth “regular testing”), and vaccination programs, to be modelled. Our model follows a similar structure to other compartmental models that have been proposed specifically to describe the asymptomatic infection caused by COVID-19 (23, 24), which has been estimated to make up 35% of all infections (25).

At a high level, the initial compartments capture susceptible individuals who may become infected and contagious after being exposed to the virus. Infected individuals can be asymptomatic or symptomatic before either recovering with immunity or dying. Infected individuals may also be identified through testing, in which case they are isolated to avoid disease transmission. To capture the effects of the self-testing program, which were broadly allocated in different proportions amongst the age groups of 0 to 18 year-olds, 19 to 64 year-olds, and 65-plus year-olds, three sets of compartments corresponding to these age groups were considered. Depending on the age group, compartments are indexed with a subscript a taking values in $G = \{0 - 18, 19 - 64, 65 +\}$. Similarly, two sets of compartments were considered based on vaccination status, indexed by $v \in \{0, 1\}$ to indicate vaccination. Figure 1 details the model compartments and possible transitions between them for a single age group, $a \in G$.

The model was fitted to highly detailed historical data obtained from the Greek National Public Health Organization (NPHO); a detailed explanation of the model, the data, fitting procedure, and other associated methods are provided in the [Supplementary materials](#) (Section B). The broad questions we sought to answer as part of the analysis were twofold:

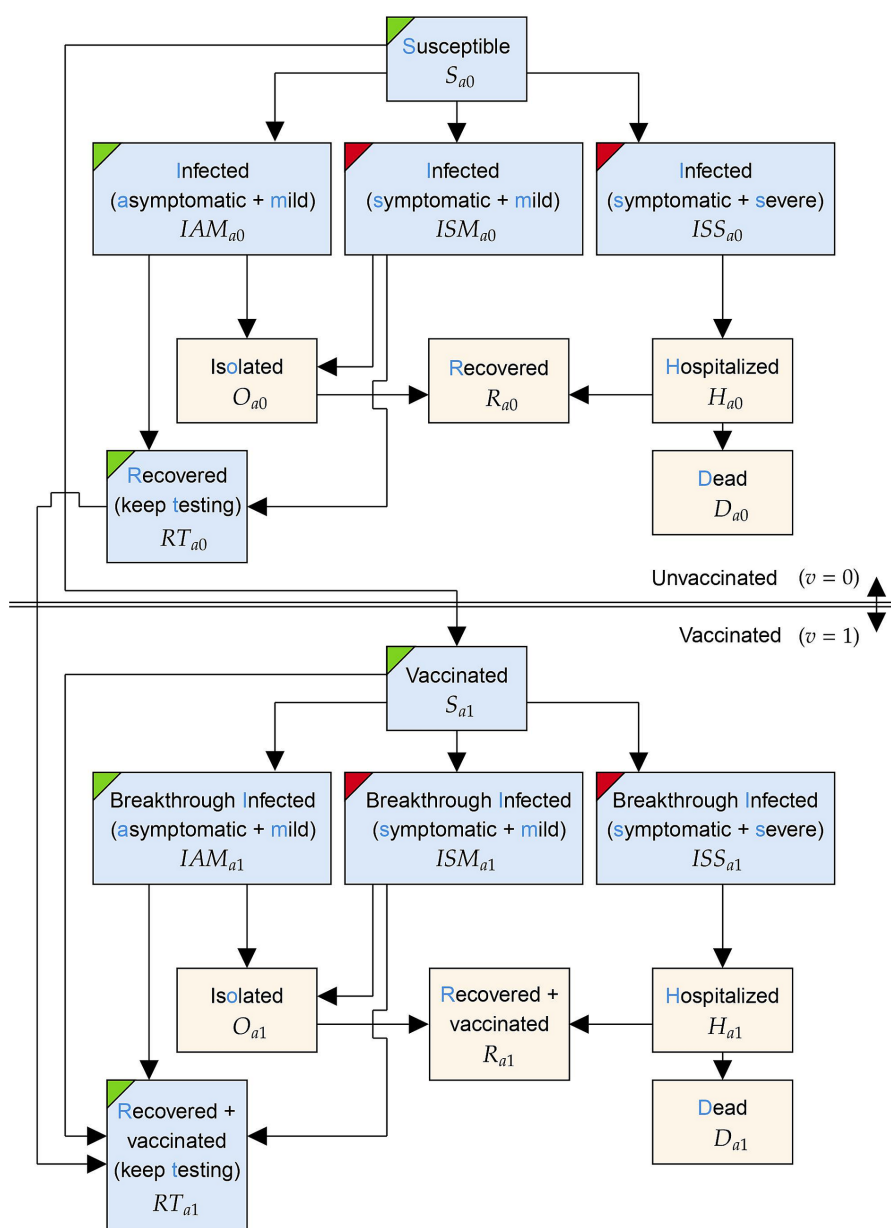


FIGURE 1
The structure of the model within a particular age group, $a \in G$. For some vaccination group $v \in \{0, 1\}$, the states within this age group are indexed by subscript $\{av\}$. Compartments coloured with a blue background are subject to testing. Compartments with green and red corners contain asymptomatic and symptomatic individuals, respectively.

- 1 What was the overall impact of the program in curbing the COVID-19 pandemic?
- 2 What can be learnt from the operational decisions made when implementing the self-testing program in Greece?

2.1 Overall impact of the program

To assess the overall impact of the self-testing program, its effect on three important metrics was estimated: (1) the reproduction number of the virus, (2) hospitalizations, and (3) deaths. These were estimated using two approaches, referred to as the direct and indirect

methods. The direct method was used to analyse the reproduction number (calculated according to the methodology by Arroyo-Marioli et al. (26)), and both methods were used to analyse hospitalizations and deaths.

At a high level, the methods operated as follows. For the direct method, the model was fitted to the data, and then the total numbers of self-tests distributed across the age groups were set to zero. After this modification, with all other parameters held fixed at their fitted values, the model was used to simulate trajectories that the pandemic in Greece would have followed had the self-testing program not been implemented. A rigorous presentation of this approach is provided in the [Supplementary materials](#) (Section B.5).

Whereas the direct method perturbed the fitted model by setting the number of self-tests distributed to 0, the indirect method used only local perturbations of the fitted model ($\pm 1\%$ modifications in the number of self-tests) and arguments from convex analysis to provide a conservative estimate of the effect on deaths and hospitalizations. Details of this method are again deferred to the [Supplementary materials](#) (Section B.5).

2.2 Impact of operational decisions

Subsequently the model was used to provide insights on three key operational decisions and trade-offs underlying the design and implementation of mass screening programs:

1 Scale: How many tests should be used?

The trade-offs associated with scale are straightforward: more tests come at higher cost, while increasing the potential for early detection and isolation of infections. Across the period of the study, over 60 million self-testing kits were distributed in total and on average 2.1% of the population were tested daily. The analysis aimed to quantify the effect on hospitalizations and deaths had the total number of self-tests distributed been scaled up or down. The precise technical details of how these estimates were produced can be found in the [Supplementary materials](#) (Section B.4).

2 Target: Which subpopulations should be targeted?

Given a fixed number of tests to be deployed, it is important to allocate them appropriately amongst age groups in the population. Greece launched its self-testing program in April 2021 by providing two self-testing kits per week to all school students and staff. In May 2021, private sector employees and civil servants who were not vaccinated or previously infected were required by law to carry out two weekly self-tests. On average, 56.2% of the self-tests were allocated to the 0–18 age group, 43.3% were allocated to the 19–64 age group, and 0.5% were allocated to the 65+ age group. The model was used to evaluate all alternative distributions of self-tests amongst age groups and estimate the allocation strategy which would have resulted in the fewest hospitalizations and deaths.

3 Accuracy: How important is the clinical accuracy of the self-tests and regular tests used?

Since self-tests are naturally less accurate than regular tests, and since the administration of tests by a member of the public instead of a medical professional could have further diminished the self-tests credibility, the model was used to estimate the effect of different self-test sensitivities on hospitalizations and deaths. The model was also used to estimate the effect of different regular test sensitivities on hospitalizations and deaths, primarily for preparedness in future pandemics where diagnostic tests may not share the same characteristics as those for SARS-CoV-2.

3 Results

3.1 Overall impact of the program

[Table 1](#) presents 80% confidence intervals for the average reduction and the maximum weekly reduction in the effective reproduction number, R_t , over the period of study. The analysis

TABLE 1 Estimates for the percentage reduction in R_t , and absolute reduction in deaths and hospitalizations due to the self-testing program in Greece (values in parentheses provide 80% confidence intervals).

Metric	Estimate
Percentage reduction in R_t	
Mean	4.72 (3.93–5.37)
Maximum	24 (17.3–25.6)
Reduction in deaths	
Using direct method	4,888 (3,698 – 6,808)
Using indirect method	3,434 (2,350 – 4,387)
Reduction in hospitalizations	
Using direct method	40,655 (33,625 – 50,699)
Using indirect method	28,379 (21,763 – 34,425)

suggests that the program reduced the transmissibility of the virus by 4.7% on average, with a largest weekly reduction of approximately 24%.

[Table 1](#) also presents 80% confidence intervals on the number of deaths and hospitalizations averted by the self-testing program, as obtained by the direct and indirect methods of estimation detailed in the [Supplementary materials](#) (Section B.5). For reference, the total number of deaths observed in the historical data over the self-testing period was 10,336, and the total number of hospitalizations was 76,299.

The most conservative estimates on the effect of the self-testing program suggest a mortality reduction of at least 20%, which corresponds to approximately 2,000 deaths. Furthermore, the program yielded a reduction in hospital admissions of at least 25%, corresponding to approximately 20,000 hospitalizations.

3.2 Impact of operational decisions

3.2.1 Scale of program

[Figure 2](#) provides estimates of the percentage change in hospitalizations and deaths had the program been scaled up or down by some factor relative to the implementation in Greece. For example, if 20% fewer tests had been administered, total deaths would have increased by approximately 5% and total hospitalizations by approximately 8% during the period of study.

3.2.2 Target population age groups

Percentage reductions of deaths and hospitalizations for all possible distribution strategies of self-tests are provided in [Figure 3](#), and the largest reductions are as follows. A strategy that distributed 30% of self-tests to the 0–18 age group and 70% to the 19–64 age group resulted in a 2.23% reduction in deaths (80% CI: –3.85 to 6.84%). A strategy that distributed 40% of self-tests to the 0–18 age group and 60% to the 19–64 age group would have resulted in a 1.16% reduction in hospitalizations (80% CI: –2.34 to 4.04%).

3.2.3 Accuracy of tests

[Figure 4](#) presents estimates on the percentage changes in averted deaths and hospitalizations, relative to what was observed in practice, for different values of the sensitivity of self-tests and regular tests. The results indicate that higher quality self-tests would have contributed

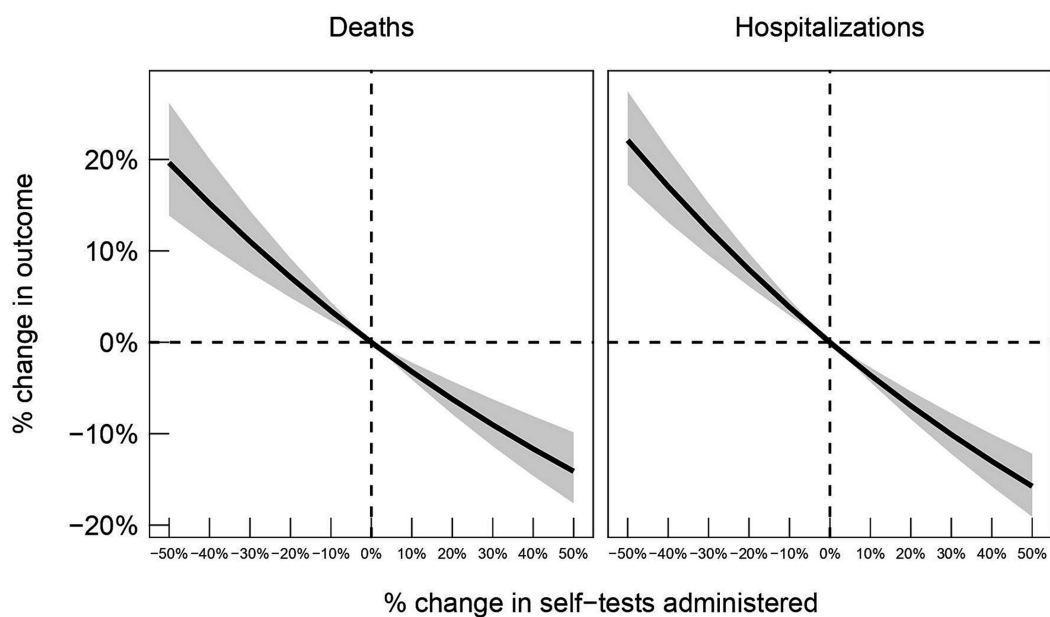


FIGURE 2
80% confidence intervals for the percent change in deaths (left panel) and hospitalizations (right panel) as a function of the percent change in the self-tests administered, relative to numbers observed in the data.

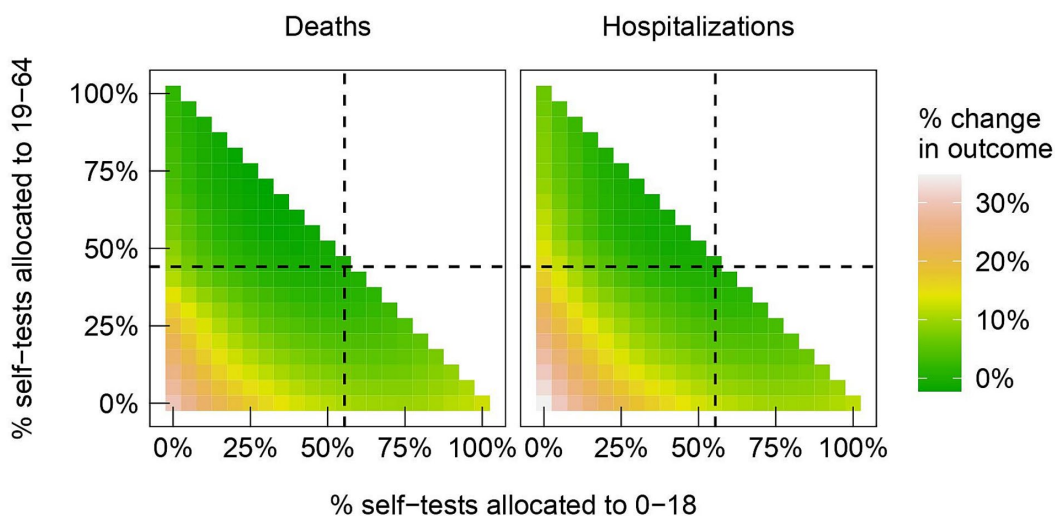


FIGURE 3
Heatmap of percent changes in deaths (left panel) and in hospitalizations (right panel), relative to what is observed in the data, as we vary the fractions of tests between different age groups: the 0–18 is allocated the percentage in the x-axis; the 19–64 age group is allocated the percentage in the y-axis; the 65+ group is allocated the remainder. Dashed lines indicate the fractions observed in the data.

to averting more deaths and hospitalizations. For example, if sensitivity of self-tests was increased from 60 to 80%, we estimate that approximately 10% more deaths and 12% more hospitalizations would have been averted. On the other hand, we estimate that a reduction in sensitivity from 60 to 40% would have led to approximately 13% more deaths and 16% more hospitalizations. For regular tests, we estimate that an increase in sensitivity from 80 to 100% would have led to approximately 30% fewer deaths and hospitalizations, while a reduction in sensitivity from 80 to 60% would have led to approximately 50% more deaths and 55% more hospitalizations.

4 Discussion

NPIs based on social distancing, such as bans on public events, school closures, and full lockdowns, have been shown to reduce transmissibility of a pathogen (27), but are associated with large financial and societal costs. In contrast, self-testing for mass screening is a low-cost solution with minimal impact on social and economic activity—but the effectiveness of a real-world self-testing program in response to a widespread infectious disease has not been directly studied in the past. Our results suggest that the implementation of

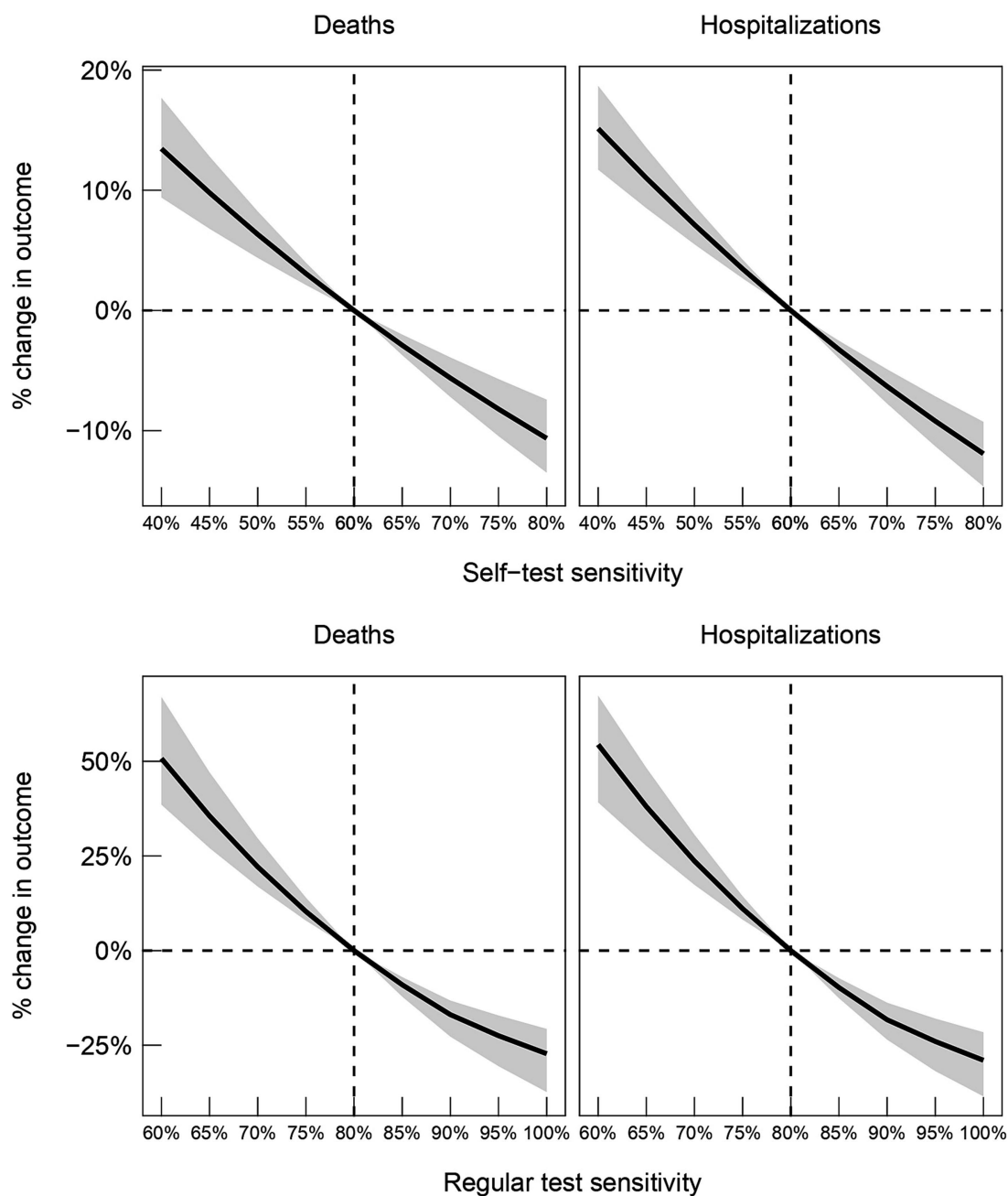


FIGURE 4
80% confidence intervals for percent changes in deaths (left panels) and hospitalizations (right panels), relative to what is observed in the data, as the sensitivities of self-tests and regular tests are varied. Dashed line indicates the sensitivities reported by the manufacturers of the tests used in the Greek testing program.

the self-testing program in Greece during 2021 was at least as effective in reducing the transmissibility of SARS-CoV-2 as the previously mentioned social distancing measures, and averted a significant number of hospitalizations and deaths.

Our results also show the scale of the self-testing program in Greece (as measured by the number of tests) yielded diminishing returns on deaths and hospitalizations avoided. On the one hand, more deaths and hospitalizations would have been averted had the program been scaled up and more tests been administered; on the other hand, disproportionately more deaths and hospitalizations would have occurred had the program been scaled down and fewer

tests administered. The analysis also shows that alternative allocations of self-tests amongst the age groups could have been more effective in Greece. In particular, increasing the fraction of tests distributed to the 19–64 age group could have averted slightly more deaths and hospitalizations, which is consistent with findings that this age group have showed higher transmissibility compared to 0–18 year-olds and 65-plus year-olds (28). Finally, the analysis shows that using tests with higher sensitivity would have averted more deaths and hospitalizations.

Our study is unique in that it specifically aims to quantify the effect of a self-testing program, but the results suggesting that the

program reduced hospitalizations and deaths are consistent with other retrospective studies on general mass screening programs (though direct comparisons are not possible due to differences in the study settings). For example, a synthetic control study on the impact of mass community testing in Liverpool, UK over a two month period associated the program with a 43% reduction in hospitalizations (10). A study on a similar program in South Tyrol, Italy suggested it reduced COVID-19 cases by 51% over a 40 day period (11). These retrospective studies sit alongside several stylised models, in which it is easy to show that mass testing has a significant impact on cases (6, 29). Mass screening is ultimately an effective NPI, and our results support the notion that self-testing, with its reduced financial burden, is an effective tool for implementing such programs.

4.1 Limitations

Given that the analysis was based on observational data and not a (natural or designed) experiment, several assumptions were made in developing the model. First, it was assumed that the dynamics of the disease followed a structure defined by a compartmental model (presented in Section B of the [Supplementary materials](#))—though structures of this kind are widely used in the mathematical epidemiology literature and similar models have been used to assess testing policies (23). Furthermore, when performing the sensitivity analysis, other changes related to population behavior, policy modifications, or additional stress on the healthcare system caused by the perturbation were not accounted for (besides the potential test substitution effect discussed in Section B.4 of the [Supplementary materials](#)).

Moreover, the model assumed that false positive self-tests in susceptible individuals do not lead to them being isolated or hospitalized, since in principle these cases were followed up with a PCR or antigen test and resolved. Another assumption was that individuals die only after being hospitalized, implying there are no deaths at home. The data fully supports this latter assumption—there were almost no COVID-19-related deaths outside of a hospital in Greece. Finally, although individuals age, these transitions between compartments of different age groups were not modelled for simplicity.

4.2 Implications for policymakers

Despite its shortcomings, the model offers insights for policymakers and public health practitioners seeking to deploy and optimise a self-testing program. First, our results suggest the Greek program was effective because it focused on frequent testing of a large proportion of the population, even though the tests themselves were of lower sensitivity. This offers support for the hypothesis developed following the mass screening program undertaken in Slovakia, where the reproduction number fell immediately after the testing program but quickly increased again when high-intensity testing was not sustained (30). This finding is also supported by simulation (18) and smaller scale studies (31), therefore setting an important priority for policymakers responding to future pandemics: frequent testing is critically important.

For policymakers operating in cost-or resource-constrained environments where frequent screening of the entire population is not

feasible, our results suggest that self-testing should target subsets of the population with the highest transmissibility, which previous studies have suggested is the group of working age adults in the 19–64 bracket (28, 32). Furthermore, while self-tests with higher sensitivity should always be preferred due to their ability to detect more cases, our results suggest that an effective implementation can likely still be achieved with a reduced financial burden by using low sensitivity self-tests (provided the coverage and frequency of testing within the population is still sufficiently high). Our results also suggest that a self-testing campaign must be supported by regular tests (which are administered at healthcare providers) with high sensitivity—in other words, self-tests are not a substitute for regular tests.

A significant challenge for policymakers is ensuring its population has high rates of adherence in taking and reporting self-tests. Though adherence rates have generally exceeded 70% in controlled studies (19–21), actual rates depend on many factors such as trust in authorities, work-from-home patterns and social support. Policymakers must be prepared to develop strategies that address the sources of missing and misreporting tests. However, it should be noted that an adherence rate less than 100% effectively reduces the sensitivity of a self-test, and our analysis has shown a self-testing program can be effective even with imperfect adherence.

The success of the Greek self-testing program relied on some key operational successes which should not be taken for granted by other countries seeking to implement a similar program. Though self-testing kits have been shown to be stable to short fluctuations of temperatures outside their extremes (33), distributing nearly 70 million kits throughout Greece relied on a robust supply chain. Furthermore, Greece was quick to develop the online reporting platform which linked the self-reported result of each test to a social security number, and ultimately provided useful surveillance statistics. Policymakers seeking to implement a self-testing program should not overlook these important components of the program; WHO provides a comprehensive implementation guide that many relevant considerations (22).

The potential for future pandemics appears to be increasing as the global population grows and becomes more mobile and interconnected. It is important to document interventions that were used during the COVID-19 pandemic to develop a set of best practices for future pandemic preparedness. Mass screening through self-testing is one such best practice that could provide an invaluable tool to slow the spread of a highly infectious pathogen with minimal social and financial cost.

Data availability statement

The majority of data used in the study is taken from daily Covid-19 reports released to the public by the National Public Health Organisation of Greece (NPHO). These reports provide information such as case numbers, hospitalizations, and deaths for different regions within the country. In the study, publicly-available information is supplemented with internal NPHO datasets that provide the self-testing numbers, as well as other detailed information such as daily vaccinations split by region and hospitalizations split by vaccination status. This internal data is anonymized and access can be provided upon request. Access to codes used to conduct all analyses is also available upon request.

Ethics statement

Ethical approval was not required for the study involving humans in accordance with the local legislation and institutional requirements. Written informed consent to participate in this study was not required from the participants or the participants' legal guardians/next of kin in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

SG: Formal analysis, Investigation, Methodology, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. SS: Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. KD: Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. PJ: Writing – review & editing. GM: Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing. NT: Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. We gratefully

References

1. Askitas N, Tatsiramos K, Verheyden B. Estimating worldwide effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 incidence and population mobility patterns using a multiple-event study. *Sci Rep.* (2021) 11:1972. doi: 10.1038/s41598-021-81442-x
2. Snoeijer BT, Burger M, Sun S, Dobson RJB, Folarin AA. Measuring the effect of non-pharmaceutical interventions (NPIs) on mobility during the COVID-19 pandemic using global mobility data. *Npj Digit Med.* (2021) 4:81–12. doi: 10.1038/s41746-021-00451-2
3. Paulo MS, Peyroteo M, Maia MR, Pries C, Habl C, Lapão LV, et al. Impacts of public health and social measures on COVID-19 in Europe: a review and modified Delphi technique. *Front Public Health.* (2023) 11:1226922. doi: 10.3389/fpubh.2023.1226922
4. Khazaei Y, Küchenhoff H, Hoffmann S, Syliqi D, Rehms R. Using a Bayesian hierarchical approach to study the association between non-pharmaceutical interventions and the spread of Covid-19 in Germany. *Sci Rep.* (2023) 13:18900. doi: 10.1038/s41598-023-45950-2
5. Best A, Singh P. Comparing intervention measures in a model of a disease outbreak on a university campus. *R Soc Open Sci.* (2023) 10:230899. doi: 10.1098/rsos.230899
6. Mass testing to end the COVID-19 public health threat – The Lancet Regional Health–Europe. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762\(22\)00270-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanep/article/PIIS2666-7762(22)00270-8/fulltext) (Accessed February 10, 2024)
7. Vardavas C, Zisis K, Nikitara K, Lagou I, Marou V, Aslanoglou K, et al. Cost of the COVID-19 pandemic versus the cost-effectiveness of mitigation strategies in EU/UK/OECD: a systematic review. *BMJ Open.* (2023) 13:e077602. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077602
8. Raffle AE, Pollock AM, Harding-Edgar L. Covid-19 mass testing programmes. *BMJ.* (2020) 370:m3262. doi: 10.1136/bmj.m3262
9. On Pilot Massive COVID-19 Testing by Antigen Tests in Europe. Case Study: Slovakia-PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430283/> (Accessed February 10, 2024)
10. Zhang X, Barr B, Green M, Hughes D, Ashton M, Charalampopoulos D, et al. Impact of community asymptomatic rapid antigen testing on covid-19 related hospital admissions: synthetic control study. *BMJ.* (2022) 379:e071374. doi: 10.1136/bmj-2022-071374
11. Ferrari D, Stillman S, Tonin M. Assessing the impact of COVID-19 mass testing in South Tyrol using a semi-parametric growth model. *Sci Rep.* (2022) 12:17952. doi: 10.1038/s41598-022-21292-3

acknowledge funding from SYN-ENOSIS, the Greek Shipowners' Social Welfare Company.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

The author(s) declared that they were an editorial board member of *Frontiers*, at the time of submission. This had no impact on the peer review process and the final decision.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2024.1352238/full#supplementary-material>

12. Mandel A, Veetil V. The economic cost of COVID lockdowns: an out-of-equilibrium analysis. *Econ Disasters Clim Change.* (2020) 4:431–51. doi: 10.1007/s41885-020-00066-z
13. Pak A, Adegboye OA, McBryde ES. Are we better-off? The benefits and costs of Australian COVID-19 lockdown. *Front Public Health.* (2021) 9:798478. doi: 10.3389/fpubh.2021.798478
14. Drakesmith M, Collins B, Jones A, Nnoaham K, Thomas DR. Cost-effectiveness of a whole-area testing pilot of asymptomatic SARS-CoV-2 infections with lateral flow devices: a modelling and economic analysis study. *BMC Health Serv Res.* (2022) 22:1190. doi: 10.1186/s12913-022-08511-3
15. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater.* (2021) 20:593–605. doi: 10.1038/s41563-020-00906-z
16. Sabat J, Subhadra S, Rath S, Ho LM, Satpathy T, Pattnaik D, et al. A comparison of SARS-CoV-2 rapid antigen testing with realtime RT-PCR among symptomatic and asymptomatic individuals. *BMC Infect Dis.* (2023) 23:87. doi: 10.1186/s12879-022-07969-0
17. SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid diagnostic tests: An implementation guide. Available at: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240017740> (Accessed February 10, 2024)
18. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* (2021) 7:eabd5393. doi: 10.1126/sciadv.abd5393
19. Herbert C, Kheterpal V, Suvarna T, Broach J, Marquez JL, Gerber B, et al. Design and preliminary findings of adherence to the self-testing for our protection from COVID-19 (STOP COVID-19) risk-based testing protocol: prospective digital study. *JMIR Form Res.* (2022) 6:e38113. doi: 10.2196/38113
20. Nguyen N, Lane B, Lee S, Gorman SL, Wu Y, Li A, et al. A mixed methods study evaluating acceptability of a daily COVID-19 testing regimen with a mobile-app connected, at-home, rapid antigen test: implications for current and future pandemics. *PLoS One.* (2022) 17:e0267766. doi: 10.1371/journal.pone.0267766
21. Goggolidou P, Hodges-Mameletzis I, Purewal S, Karakoula A, Warr T. Self-testing as an invaluable tool in fighting the COVID-19 pandemic. *J Prim Care Community Health.* (2021) 12:21501327211047782. doi: 10.1177/21501327211047782

22. Use of SARS-CoV-2 antigen-detection rapid diagnostic tests for COVID-19 self-testing. Available at: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Ag-RDTs-Self_testing-2022.1 (Accessed February 10, 2024)
23. Du Z, Pandey A, Bai Y, Fitzpatrick M, Chinazzi M, Pastore A, et al. Comparative cost-effectiveness of SARS-CoV-2 testing strategies in the USA: a modelling study. *Lancet Public Health*. (2021) 6:e184–91. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00002-5
24. Leontitsis A, Senok A, Alsheikh-Ali A, al Nasser Y, Loney T, Alshamsi A. SEAHIR: a specialized compartmental model for COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. (2021) 18:2667. doi: 10.3390/ijerph18052667
25. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci*. (2021) 118:e2109229118. doi: 10.1073/pnas.2109229118
26. Arroyo-Marioli F, Bullano F, Kucinskas S, Rondón-Moreno C. Tracking R of COVID-19: a new real-time estimation using the Kalman filter. *PLoS One*. (2021) 16:e0244474. doi: 10.1371/journal.pone.0244474
27. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. (2020) 584:257–61. doi: 10.1038/s41586-020-2405-7
28. Sapounas S, Bistaraki A, Jahaj E, Kotanidou A, Lagiou P, Magiorkinis G. Cold-season epidemic dynamics of COVID-19 in two major metropolitan areas in Greece: hypotheses and implications for public health interventions. *Front Med*. (2022) 9:861185. doi: 10.3389/fmed.2022.861185
29. Aronna MS, Guglielmi R, Moschen LM. A model for COVID-19 with isolation, quarantine and testing as control measures. *Epidemics*. (2021) 34:100437. doi: 10.1016/j.epidem.2021.100437
30. Pavelka M, Van-Zandvoort K, Abbott S, Sherratt K, Majdan M, CMMID COVID-19 working group, et al. The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. *Science*. (2021) 372:635–41. doi: 10.1126/science.abf9648
31. Rosella LC, Agrawal A, Gans J, Goldfarb A, Sennik S, Stein J. Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces. *Sci Adv*. (2022) 8:eabm3608. doi: 10.1126/sciadv.abm3608
32. Monod M, Blenkinsop A, Xi X, Hebert D, Bershan S, Tietze S, et al. Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. *Science*. (2021) 371:eabe 8372. doi: 10.1126/science.abe8372
33. Gick E, McCune S, Deeter JP. Stability of the COVID-19 at-home test after exposure to extreme temperatures. *Microbiol Spectr*. (2023) 11:e04291–22. doi: 10.1128/spectrum.04291-22

On the Impact of Mass Screening for SARS-CoV-2 through Self-Testing in Greece

Samuel Gilmour ^{*} Spyros Sapounas [†] Kimon Drakopoulos [‡] Patrick Jaillet ^{*}
Gkikas Magiorkinis [§] Nikolaos Trichakis ^{*}

February 13, 2024

Supplementary Materials

A. Additional Program Implementation Details

In March 2021, when a new wave of the COVID-19 pandemic placed significant pressure on the Greek National Health System, authorities chose to launch mandatory weekly testing, starting with students and staff in schools. Self-testing kits were distributed through pharmacies across the country on a weekly basis, using social security numbers. Control was carried out either with the display of a solemn declaration stating that the individual was tested negative, or through an online form available at self-testing.gov.gr. For positive self-test results, an amendment of legislation required a second test (either PCR or antigen) by a healthcare professional to confirm the result of the first test and update the National Registry for COVID-19 Patients. The authorities also proceeded occasionally with the distribution of free self-testing kits to the entire population, particularly before or after public holidays.

The distribution of self-testing kits and the implementation of mandatory checks began on April 7, 2021, on the reopening date of high schools, vocational high schools and junior high schools as well as junior high schools with senior classes, with the provision of two self-testing kits per week for all students (as well as the staff at these schools). On April 19, 2021, the government passed a law imposing mandatory self-testing for private sector employees and civil servants working physically

^{*}Operations Research Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139

[†]National Public Health Organisation, Athens 15123, Greece

[‡]Department of Data Sciences and Operations, Marshall School of Business, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089

[§]Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens 15772, Greece

at their workplace. Self-testing kits were distributed to these employees throughout the summer period of 2021, while distribution to teaching staff and students paused during the summer holidays.

In September 2021, authorities imposed once-per-week mandatory self-testing for private sector employees and civil servants who were not fully vaccinated or who have not previously had COVID-19, at personal cost. With the beginning of the new school year, weekly self-testing was mandatory only for students aged 4-18 who were not vaccinated or had not previously had COVID-19. It should be noted that when students were considered as close contacts of a COVID-19 case, the Education Division would provide additional self-tests to ensure daily testing. Finally, private sector employees and civil servants who were not vaccinated or had not had COVID-19 were obliged to carry out two weekly tests from November 5, 2021, onwards, at personal cost, considering the role of seasonality in the spread of SARS-CoV-2.

During the entire period, a total of 97,000,000 self-testing kits were purchased. The kits were selected based on the rates of sensitivity (above 85% for samples testing positive with a qPCR up to the 33rd reaction cycle) and specificity (over 99%), which was supported through a peer reviewed process available at the FIND test directory (<https://www.finddx.org>). Importantly, these tests were safe, inexpensive, acceptable by the target population and simple to take at home or anywhere, providing rapid results.

B. Model Description

This section describes the model and methods used for the analyses in detail. It begins with a qualitative description of the compartments and transitions and then elaborates on the model dynamics – in other words, how the transitions were modelled using a mix of parameters and available historical data. This is followed by a discussion of the methods used to fit the model (Section B.3), conduct general sensitivity analyses (Section B.4), and evaluate the impact of the Greek self-testing program (Section B.5). A detailed description of the procedure which minimized the loss function in order to fit the model is left to Section C.

B.1. Model Compartments and Transitions

Recall from the short description provided in the Materials and Methods that three sets of compartments based on age are considered, $\mathcal{G} = \{0 - 18, 19 - 64, 65+\}$, and two sets of compartments based on vaccination status, indexed by $v \in \{0, 1\}$ to indicate vaccination.

?? illustrated, for a single age group $a \in \mathcal{G}$, the model compartments and the possible transitions

between them. For the unvaccinated population, susceptible individuals (S_{a0}) may transition to become vaccinated (S_{a1}), or infected. If infected, they move to one of three compartments: asymptomatic and mild (IAM_{a0}), symptomatic and mild (ISM_{a0}), or symptomatic and severe (ISS_{a0}). Populations in all three of these compartments can spread the disease to other populations for which infection is possible.

Infected individuals may be identified by taking a test, at which point those with mild disease move to an isolated compartment (O_{a0}), whereas those with severe disease move to a hospitalized (H_{a0}) compartment. Infected individuals with mild disease, however, may never be identified through testing – in which case they eventually recover into a compartment that continues to be subject to testing (RT_{a0}). Infected individuals with severe disease are always eventually identified.

Populations in isolation with mild disease eventually recover, while hospitalized populations may recover or die. Recovered individuals transition to R_{a0} , and those who die to D_{a0} .

For the vaccinated population, transitions between compartments follow the same structure as with the unvaccinated, but with the following exception: because vaccination could confer full immunity for a fraction of the vaccinated population, vaccinated individuals in S_{a1} may transition directly to the recovered compartment that continues to be subject to testing (RT_{a1}) after being exposed to the virus.

B.2. Model Dynamics and Data

Guided by available data (which was mostly derived from daily records), the model considers discrete time steps corresponding to days. Time steps are indexed with $t \in \{0, 1, \dots, T\}$, where T is the model horizon.

The dynamics of the model can be described in terms of the number of individuals that transition between any two compartments in a single time step. To introduce some notation, let \mathcal{X} be the set of all compartments and \mathcal{X}_{av} the set of all compartments for a given age group a and vaccination status v . For compartments $X, Y \in \mathcal{X}$, the number of individuals that transition from X to Y at time step t is denoted $\Delta_{X \rightarrow Y}(t)$. For each compartment X with population at time step t equal to $X(t)$, the population at the next time step is given by:

$$X(t+1) = X(t) + \sum_{Y \in \mathcal{X}} \Delta_{Y \rightarrow X}(t) - \sum_{Y \in \mathcal{X}} \Delta_{X \rightarrow Y}(t).$$

Transitions for which historical data exists are modelled explicitly using the data, while other transitions are modelled using parameters learnt during the fitting process. To disambiguate, the

following notational convention is used: quantities that were explicitly available in data are denoted with an overbar, whereas quantities that are learnt during the fitting process are denoted with no overbar. For example, \bar{x} denotes a quantity that is explicitly provided in the data, whereas x is a quantity that has to be learned.

Transitions are discussed in four groups: (i) Vaccination, (ii) Infection, (iii) Testing and Isolation, and (iv) Recovery, Hospitalization and Death.

Vaccination

Vaccinated individuals are those who have received two doses of the vaccine. Let $\bar{v}_a(t)$ denote the recorded number of individuals in age group a who received their second dose on day t . These data are provided by Greek National Public Health Organization (NPHO) records.¹

The available data do not specify whether individuals who were vaccinated at time t belonged in the susceptible (S_{a0}) or recovered compartment that is subject to testing (RT_{a0}), which is why a proportional split between the two is assumed, so that:

$$\Delta_{S_{a0} \rightarrow S_{a1}}(t) = \frac{S_{a0}}{S_{a0} + RT_{a0}} \bar{v}_a(t)$$

$$\Delta_{RT_{a0} \rightarrow RT_{a1}}(t) = \frac{RT_{a0}}{S_{a0} + RT_{a0}} \bar{v}_a(t)$$

Infection

Infected individuals, by coming into close contact with others, might expose susceptible or vaccinated individuals to the virus and infect them. To model these infection dynamics it is useful to quantify, first, the total number of newly infected people, and second, how many of these people transition into the different infection compartments in the model (depending on disease severity).

For now, focus on the transmission between two age groups, say $a, b \in \mathcal{G}$, at time t . Consider an infected individual from age group b and, to begin with, assume that all the population from age group a that they might come in contact with is unvaccinated and susceptible. Then, let $\beta_{ab}(t)$ be the number of people from age group a that the infected individual from age group b comes in close contact with and infects them. Note that these parameters, which are referred to as **mixing parameters**, capture, among other factors, the infectivity of the pathogen, the contagiousness of the infected individuals, and the contact patterns between different populations.

Eventually, at time step t , each infected individual from age group b need not infect as many as $\beta_{ab}(t)$ people from group a due to two reasons: (i) some of those from age group a might not be

susceptible, and (ii) they may have developed immunity by being vaccinated.

Now focus on the unvaccinated people from group a . To calculate how many among them will become infected due to an infected person from group b , the fraction of susceptible and unvaccinated among the population that the infected individual might come in contact with needs to be factored in. The latter population, referred to as the **community population**, is drawn from all compartments, except from the isolated, hospitalized and dead compartments. The collection of aforementioned compartments is denoted \mathcal{C}_a , with:

$$\mathcal{C}_a = \{S_{av}, IAM_{av}, ISM_{av}, ISS_{av}, RT_{av}, R_{bv} : v \in \{0, 1\}\}$$

and the size of the associated community population is denoted $C_a(t)$, with:

$$C_a(t) = \sum_{X \in \mathcal{C}_a} X(t).$$

Using this notation, each infected individual from age group b will infect $\beta_{ab}(t) \times S_{a0}(t)/C_a(t)$ individuals from age group a .

To calculate how many unvaccinated people from group a will eventually become infected in total, all infected populations from each age group must be considered. Let $I_b(t)$ be the number of infected individuals at time t from age group b , given by:

$$I_b(t) = \sum_{v \in \{0,1\}} (IAM_{av}(t) + ISM_{av}(t) + ISS_{av}(t))$$

Letting $NI_{av}(t)$ be the total number of newly infected people from group a with vaccination status v at time t , the quantity $NI_{a0}(t)$ can now be expressed as:

$$NI_{a0}(t) = \sum_{b \in \mathcal{G}} \beta_{ab}(t) \frac{S_{a0}(t)}{C_a(t)} I_b(t)$$

The breakthrough infection dynamics for the vaccinated people from group a are similar, with one difference: a fraction of vaccinated individuals who come into close contact with someone infected and who would have otherwise been subject to a breakthrough infection, may not be infected at all due to vaccine-induced immunity. A parameter termed the **probability of vaccine immunity**, \bar{p}^{v-imm} , can be introduced to model this effect. Therefore, a vaccinated individual who is exposed to the virus and would have been otherwise infected had they not been vaccinated, eventually does not get infected (cf. does get infected) with probability \bar{p}^{v-imm} (cf. $1 - \bar{p}^{v-imm}$).

This probability is assumed to remain the same across age groups. Note that this probability relates to the effectiveness of the vaccine.

Vaccine effectiveness for the Omicron variant is estimated to be around 80%.² This value is adjusted to $\bar{p}^{v-imm} = 85\%$ to take into account the higher vaccine effectiveness against non-Omicron variants that were prevalent in Greece throughout 2021 (accounting for vaccine types and variant proportions in the population³).

Using the probability of vaccine immunity, $NI_{a1}(t)$ can now be expressed as:

$$NI_{a1}(t) = (1 - \bar{p}^{v-imm}) \sum_{b \in \mathcal{G}} \beta_{ab}(t) \frac{S_{a1}(t)}{C_a(t)} I_b(t).$$

Newly infected people will develop symptoms and disease with varying severity. The following two parameters are introduced to model this effect:

- (i) **Probability of Asymptomatic Disease** Let \bar{p}_a^{asympt} be the probability that an infected individual does not develop symptoms. This probability is allowed to depend on age, with:

$$\bar{p}_{0-18}^{asympt} = 0.6, \quad \bar{p}_{19-64}^{asympt} = 0.35, \quad \bar{p}_{65+}^{asympt} = 0.35,$$

based on estimates reported for unvaccinated infected individuals.⁴ As there is no data to suggest that the proportion of asymptomatic infection is modified as a result of vaccination, the same probabilities are used for breakthrough infections as well.

- (ii) **Probability of Severe Disease** Let p_{av}^{severe} be the probability that an infected individual who is symptomatic will also develop severe disease, as opposed to mild disease. Recall that those with severe disease eventually require hospitalization.

Estimates⁵ for the probabilities of infected and unvaccinated individuals who are hospitalized (1% for 0 to 18, 7% for 19 to 64, and 30% for 65+) do not quite correspond to p_{av}^{severe} in our model, which is a probability conditional on symptomatic disease. Therefore, this probability is left as a free parameter to be learnt in the fitting process.

Putting all this together, transitions of the susceptible population into the infected compartments can be expressed as follows:

$$\begin{aligned} \Delta_{S_{av} \rightarrow IAM_{av}}(t) &= \bar{p}_a^{asympt} \times NI_{av}(t), \\ \Delta_{S_{av} \rightarrow ISS_{av}}(t) &= (1 - \bar{p}_a^{asympt}) p_{av}^{severe} \times NI_{av}(t), \end{aligned}$$

$$\Delta_{S_{av} \rightarrow ISM_{av}}(t) = (1 - \bar{p}_a^{\text{asympt}})(1 - p_{av}^{\text{severe}}) \times NI_{av}(t).$$

Finally, note that the fraction of vaccinated susceptible individuals who come into close contact with someone infected, but have developed vaccine-induced immunity as discussed previously, transition directly to the recovered compartment that continues to be subject to testing (RT_{a1}). This transition can now be expressed as:

$$\Delta_{S_{a1} \rightarrow RT_{a1}}(t) = \bar{p}^{\text{v-imm}} \sum_{b \in \mathcal{G}} \beta_{ab}(t) \frac{S_{a1}(t)}{C_a(t)} I_b(t)$$

Testing and Isolation

The model allows for two types of testing: regular tests and self tests. Both are conducted with the aim of isolating infected individuals and preventing them from spreading the disease or providing them with the appropriate care in the case of severe illness. Since they have different effects on the model dynamics, both test types are described separately.

Regular tests are more accurate than self-tests, with clinical sensitivity and specificity given by $\bar{\sigma}^{\text{reg}} = 0.8$ and $\bar{\mu}^{\text{reg}} = 1$ respectively. Available data⁶ provide the total number of regular tests administered in the country. Greek census data⁷ are used in conjunction with historical information to produce the number of regular tests performed daily by age group a and vaccination status v , denoted by $\bar{T}_{av}^{\text{reg}}(t)$, where tests are assumed to have been allocated proportional to the sizes of different age and vaccination groups.

The number of $\bar{T}_{av}^{\text{reg}}(t)$ tests are split among different compartments. Letting $T_X^{\text{reg}}(t)$ be the tests taken by the population in compartment $X \in \mathcal{X}$, this split is modelled as follows. First, because newly hospitalized individuals were routinely tested upon admission:

$$T_{ISS_{av}}^{\text{reg}}(t) = \Delta_{X \rightarrow H_{av}}(t)$$

The remaining $\bar{T}_{av}^{\text{reg}}(t) - T_{ISS_{av}}^{\text{reg}}(t)$ are assumed to be split as follows. Because regular tests were not required by the state, individuals in different compartments had different **propensities** to take them. θ_a and $1 - \theta_a$ are introduced to denote the testing propensity of asymptomatic and symptomatic individuals respectively, from which the **total propensity** of age group a and vaccination group v , denoted Θ_{av} , can be expressed as:

$$\Theta_{av} = \theta_a(S_{av}(t) + RT_{av}(t) + IAM_{av}(t)) + (1 - \theta_a)ISM_{av}(t)$$

Then, the $\bar{T}_{av}^{\text{reg}}(t) - T_{ISS_{av}}^{\text{reg}}(t)$ tests are split in proportion with the testing propensity and size of each compartment:

$$T_X^{\text{reg}}(t) = \begin{cases} \left(\frac{\theta_a X(t)}{\Theta_{av}}\right) \left(\bar{T}_{av}^{\text{reg}}(t) - T_{ISS_{av}}^{\text{reg}}(t)\right) & \\ \text{if } X \in \{S_{av}, RT_{av}, IAM_{av}\} & \\ \left(\frac{(1-\theta_a)X(t)}{\Theta_{av}}\right) \left(\bar{T}_{av}^{\text{reg}}(t) - T_{ISS_{av}}^{\text{reg}}(t)\right) & \\ \text{if } X = ISM_{av} & \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

The total number of positive regular tests from compartment X is therefore given by:

$$P_X^{\text{reg}}(t) = \begin{cases} \bar{\sigma}^{\text{reg}} T_X^{\text{reg}}(t) & \text{if } X \in \{IAM_{av}, ISM_{av}\} \\ \Delta_{X \rightarrow H_{av}}(t) & \text{if } X = ISS_{av} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Self tests are in general less accurate than regular tests, with clinical sensitivity and specificity given by $\bar{\sigma}^{\text{self}} = 0.6$ and $\bar{\mu}^{\text{self}} = 1$ respectively.

Available data⁶ provide the total number of self tests administered to a group (age group a , vaccination status v) for each week. These are assumed to be uniformly distributed throughout the corresponding week and $\bar{T}_{av}^{\text{self}}(t)$ is left to denote the number of self tests performed on day t .

Self tests are required by the state and therefore a uniform distribution amongst individuals within the eligible compartments can be assumed. Therefore, the total number of self-tests administered to a compartment X can be calculated as:

$$T_X^{\text{self}}(t) = \begin{cases} \frac{X(t)\bar{T}_{av}^{\text{self}}(t)}{S_{av}(t)+IAM_{av}(t)+ISM_{av}(t)+RT_{av}(t)} & \\ \text{if } X \in \{S_{av}, IAM_{av}, ISM_{av}, RT_{av}\} & \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

The total number of positive self-tests in each compartment is then given by:

$$P_X^{\text{self}}(t) = \begin{cases} \bar{\sigma}^{\text{self}} T_X^{\text{self}}(t) & \text{if } X \in \{IAM_{av}, ISM_{av}, ISS_{av}\}, \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

All individuals who are identified as positive and are not suffering from a severe infection move to the isolated compartment:

$$\Delta_{X \rightarrow O_{av}}(t) = P_X^{\text{reg}}(t) + P_X^{\text{self}}(t), \text{ for } X \in \{IAM_{av}, ISM_{av}\}$$

Those with a severe infection and identified as positive are hospitalized, as discussed next.

Recovery, Hospitalization and Death

Infected individuals with mild disease spend an average of $\bar{\tau}^{\text{rec}} = 10$ days⁸ in the infected compartments (IAM_{av} or ISM_{av}) before infectiousness subsides. Therefore, in the absence of a positive test, the following rates for each age group a and vaccination status v can be written:

$$\begin{aligned} \Delta_{IAM_{av} \rightarrow RT_{av}}(t) &= \frac{1}{\bar{\tau}^{\text{rec}}} IAM_{av}(t) \\ \Delta_{ISM_{av} \rightarrow RT_{av}}(t) &= \frac{1}{\bar{\tau}^{\text{rec}}} ISM_{av}(t) \end{aligned}$$

Similarly, it is assumed without loss that isolated individuals also spend an average of $\bar{\tau}^{\text{rec}}$ days before recovery:

$$\Delta_{O_{av} \rightarrow R_{av}}(t) = \frac{1}{\bar{\tau}^{\text{rec}}} O_{av}(t)$$

Infected individuals with severe disease, are hospitalized following $\bar{\tau}^{\text{hosp}}$ days after infection:

$$\Delta_{ISS_{av} \rightarrow H_{av}}(t) = \frac{1}{\bar{\tau}^{\text{hosp}}} ISS_{av}(t)$$

Hospitalised individuals are discharged either due to death or recovery. The average length of stay in the hospital, denoted by $\bar{\tau}_{av}^{\text{los}}(t)$, varies with age, vaccination, and month and is provided by the Greek NPHO.⁹ Among the discharged individuals, the fraction p_a^{die} of those who die could be in principle estimated by the raw data. Unfortunately, the raw estimate varies substantially and therefore, it is learnt through the fitting process. Combining the above, the following transitions

are derived:

$$\Delta_{H_{av} \rightarrow R_{av}}(t) = (1 - p_a^{\text{die}}) \frac{1}{\bar{\tau}_{av}^{\text{los}}(t)} H_{av}(t)$$

$$\Delta_{H_{av} \rightarrow D_{av}}(t) = p_a^{\text{die}} \frac{1}{\bar{\tau}_{av}^{\text{los}}(t)} H_{av}(t)$$

B.3. Model Fitting

The model was fitted against the following key outcomes, each of which has associated historical data: daily recorded hospitalizations, deaths, total cases, and cases reported through the self-testing program. Parameter values were selected to minimize the sum of squared log errors between the model predictions for these outcomes and the data. The following subsection details the key outcomes and data, while the minimization procedure is left for Section C.

Hospitalizations and Deaths The number of daily hospitalizations (by age group and vaccination status) and deaths (by age group) are available from data recorded by the NPHO of Greece.¹⁰ The corresponding model predictions are calculated by:

$$\Delta_{ISS_{av} \rightarrow H_{av}}(t), \text{ and, } \sum_{v \in \{0,1\}} \Delta_{H_{av} \rightarrow D_{av}}(t)$$

Total Cases The number of daily total new cases by age group are available from data recorded by the Greek NPHO.¹¹ The corresponding model predictions are given by:

$$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{\text{self}}(t) + P_X^{\text{reg}}(t)$$

Cases Reported through the Self-Testing Program The number of daily new cases by age group from the self-testing program are available from data recorded by the Greek NPHO.¹¹ Notably, these cases were predominantly recorded following a positive self test. In addition, it is suspected that some of these cases were erroneously recorded through the program following a positive regular test, in the absence of a positive self test. To account for this possibility, let $\gamma_a(t)$ be the fraction of regular positive tests for age group a at time t that were reported through the self-test program. The model predictions of the number of cases reported through the self-testing program is equal

to:

$$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{self}(t) + \gamma_a(t) P_X^{reg}(t)$$

Note that $\gamma_a(t)$ is assumed to vary with age and over time to account for different types of reporting errors as the system processes varying amounts of self tests in the population.

The data to which the model is fitted, and expressions for the corresponding model predictions are summarized below:

- (i) **Hospitalizations:** $\Delta_{ISS_{av} \rightarrow H_{av}}(t)$
- (ii) **Deaths:** $\sum_{v \in \{0,1\}} \Delta_{H_{av} \rightarrow D_{av}}(t)$
- (iii) **Total Cases:** $\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{self}(t) + P_X^{reg}(t)$
- (iv) **Cases through Self-Testing Program:** $\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{self}(t) + \gamma(t) P_X^{reg}(t)$

B.4. Sensitivity Analyses

For each sensitivity analysis, the model is fitted to the data and then simulated for different values of the parameter of interest, keeping other parameters constant and equal to their fitted values. These simulations are performed within a bootstrapping process, so as to obtain not just point estimates, but confidence intervals too. The simulations are described below, and the bootstrapping process is detailed in C.3.

To estimate the impact of the number of self tests deployed, each simulation varies the number of self tests taken by scaling them uniformly across time and different population groups. That is, at time t , the number of self tests taken by population in age group a and vaccination status v is set to be $(1 + \eta) \times \bar{T}_{av}^{self}(t)$, where η is a scaling parameter. $\eta = 0$ recovers the baseline scenario that was implemented in reality, while for $\eta < 0$ (cf. $\eta > 0$), scenarios are considered in which the scale of the program is decreased (cf. increased).

A self-testing program of a different scale would have likely induced a population testing behavior different than the one observed in the baseline scenario. If self-tests were reduced, for example, some individuals who self-tested in reality and could no longer test under this reduced-scale scenario might seek to take a regular test instead (particularly if they were symptomatic). Ignoring this potential for behavioral change could overstate the effect of self tests, especially when self tests are reduced, i.e. for $\eta < 0$. To alleviate this concern, the following modification is made to the simulation. First, under the baseline scenario and for individuals within a given community

compartment $X \in \mathcal{C}_a$, the fraction of them who sought a regular test among those who did not take a self test can be computed:

$$q_X(t) = \min \left(1, \frac{T_X^{\text{reg}}(t)}{X(t) - T_X^{\text{self}}(t)} \right) \quad (1)$$

The fraction $q_X(t)$ is the propensity of the population in X to take a regular test when they are unable to take a self test. It is assumed that this propensity remains the same regardless of the scale of the self-testing program. Let $\tilde{q}_X(t)$ be the propensities that are produced after fitting the model to the data. Then, in the simulations for the sensitivity analysis, the number of regular tests taken are modified to be:

$$\tilde{q}_X(t) \left(X(t) - T_{X;\eta}^{\text{self}}(t) \right) \quad (2)$$

where $T_{X;\eta}^{\text{self}}(t)$ is the number of self-tests in compartment X , after the total number of self-tests are scaled by $(1 + \eta)$.

To estimate the impact of the self test allocation mix among different age groups, the fractions of total tests allocated to each group are varied – subject to the fractions summing to one, so that total number of tests is held constant. For each set of fractions considered, the number of tests taken within each age group is scaled uniformly across all time periods.

Finally, for the sensitivity analysis on the clinical sensitivity of the self-tests, the fitted parameters are simply used to simulate the outputs of the model for various test sensitivity values, $\bar{\sigma}^{\text{self}}$.

B.5. Overall Impact of the Program

To evaluate the overall impact of the program on deaths and hospitalizations, two methodologies are used (both of which rely on a sensitivity analysis with respect to the number of self tests taken, described above). These are referred to as the **direct** and **indirect** methods:

1. **Direct method** The analysis is conducted simply by setting $\eta = -1$ (which corresponds to the scenario of no self tests) to obtain estimates for deaths and hospitalizations.
2. **Indirect method** First, the sensitivity analysis is used to estimate local derivatives at the baseline scenario for deaths and hospitalizations, which we denote with ∂D and ∂H . In particular, the analysis is run for $\eta = -0.01$ and $\eta = 0.01$, i.e., it considers $\pm 1\%$ perturbations of the program's scale, and then uses finite differences to estimate ∂D and ∂H . Given that the total number of deaths and hospitalization are concave in the number of self-tests

conducted, i.e., additional self-tests exhibit diminishing returns, conservative estimates of the total number of deaths and hospitalization are provided by:

$$\begin{aligned} & (\# \text{total number of self tests}) \times \partial D \\ & (\# \text{total number of self tests}) \times \partial H \end{aligned}$$

Finally, to evaluate the overall impact of the program on transmissibility, the effective reproduction number R_t is calculated for each time step.¹² Then, applying the direct method (i.e. setting $\eta = -1$) allows estimates for R_t to be obtained in the scenario where no self-tests are conducted.

C. Loss Function Minimization

The model is fitted by finding the parameter values that minimize the sum of squared log errors between the data and the model predictions for the outcomes discussed in Section B.3.

To introduce some notation, consider an age group a and time period t . Let $\overline{\Delta H}_a(t)$ and $\overline{\Delta D}_a(t)$ be the corresponding number of new hospitalizations and deaths, respectively; let $\overline{P}_a^{\text{tot}}(t)$ be the corresponding total number of cases recorded; and let $\overline{P}_a^{\text{conf}}(t)$ be the corresponding number of cases reported through the self-testing program. The data and corresponding predictions are summarized in Table 1.

A non-convex optimization algorithm is used to minimize the sum of squared log errors between the model predictions and the target data. In order to avoid overfitting, a regularization term is included in the loss function.

C.1. Parameters and Initialization

Certain model parameters are constrained in order to facilitate the fitting process. These are discussed next and summarized in Table 2.

The probabilities of severe disease p_{av}^{severe} , though learned from the fitting process defined below, are constrained to lie within the following intervals:

$$0 \leq p_{0-18,v}^{\text{severe}} \leq 0.02, \quad 0 \leq p_{19-64,v}^{\text{severe}} \leq 0.14, \quad 0 \leq p_{65+,v}^{\text{severe}} \leq 0.6$$

which have widths twice the size of estimated values.⁵ Similarly, all p_a^{die} are learnt and constrained to lie in intervals $[0, 2q_a]$ where q_a represents the total deaths divided by the total hospitalizations in age group a in a given wave, obtained from Greek NPHO data.¹⁰

The mixing parameters, $\beta_{ab}(t)$, and the reporting parameters, $\gamma_a(t)$, are assumed to be constant in 4 and 6 week intervals respectively. These limits were empirically established with the goal of enabling tractability and avoiding overfitting.

The data includes all dates between January 21, 2021 and December 15, 2021. During this period, Greece experienced two epidemic waves, one lasting from January 21, 2021 until June 20, 2021, and the other from June 21, 2021 until December 15, 2021. The self-testing program was introduced in the middle of the first of these waves and continued through the second wave. The model is fitted to both these waves in separate runs. For the first wave, the sizes of all compartments are initialized at 0 with the following exceptions. The number of initially hospitalized patients are directly estimated from the raw data. The size of the susceptible compartments and infected compartments are allowed to be nonzero (and are learned through the fitting process) subject to the following constraints: (i) the prevalence is assumed to be less than 0.3% (an upper bound supported by Bastani et al.¹³), (ii) the sum of all compartments sums to the population data per age group provided in the Greek census.⁷

For the second wave, the sizes of all compartments are initialized at their levels learned from the first wave fitting process, with the exception of the infected compartments that are learned through the second wave’s fitting process. Similar to the first wave, a constraint is imposed that the sum of all compartments sums to the population data per age group provided in the Greek census.⁷ Note that fitting the sizes of the infected compartments for the second wave is necessary, because the first-wave fit for these quantities at the end of the first wave might not be credible owing to end-of-horizon effects.

C.2. Loss Function

The loss function used to fit the model is the sum of squared log-errors, across time steps, age groups, and waves for all outcomes presented in Table 1.

There are more than 100 parameters to fit and hence the loss function is complex with no analytical gradients, making the underlying optimization problem a difficult learning task with the potential risk of overfitting. In order to obtain sparse solutions, a regularization scheme is used on the time-varying parameters ($\beta_{ab}(t)$ and $\gamma_a(t)$) with a two-stage block-minimization technique to ease the optimization burden.

The regularization is a standard penalty on the absolute differences in successive values of the time-varying parameters. In particular, two regularization parameters are introduced, λ_1 and λ_2 ,

and the following component is added to the loss function:

$$\lambda_1 \sum_{a \in \mathcal{A}} \sum_{b \in \mathcal{A}} |\beta_{ab}(t+1) - \beta_{ab}(t)| + \lambda_2 \sum_{a \in \mathcal{A}} |\gamma_a(t+1) - \gamma_a(t)|$$

The block-minimization approach works in two steps:

1. Numerically minimize the regularized loss function with the cross-group mixing parameters fixed to zero ($\beta_{ab}(t) = 0$ for $a \neq b$), and obtain an initial estimate on the unknown parameters.
2. Numerically minimize the loss function by varying all mixing parameters, $\beta_{ab}(t)$, keeping the rest fixed to their values from Step 1.

Both fitting steps are completed using the Levenberg-Marquardt algorithm¹⁴ with random restarts. The regularization parameters are fixed in the optimization and chosen by searching through a grid. All computational experiments are run on the SuperCloud infrastructure.¹⁵

C.3. Bootstrapping for Confidence Intervals

To derive confidence intervals for our sensitivity analyses, an approach is followed that is similar to traditional bootstrapping. It relies on the data being split according to the 74 regional units of Greece, and uses this split to construct “virtual” populations that are obtained by randomly sampling regional units (with replacement) until the total population of the collection is at least 2 million. It was observed that the time series within individual regional units with small populations suffered from high variance, and therefore the 2 million resident threshold was selected so that the time series of the virtual populations were relatively stable. Figure 1 shows the profiles of the 25 bootstrap samples.

In the analysis we set $N = 25$ for tractability, and choose to report 80% confidence intervals. Confidence intervals for the quantities of interest are derived by completing the fitting procedure and analysis on each of these datasets.

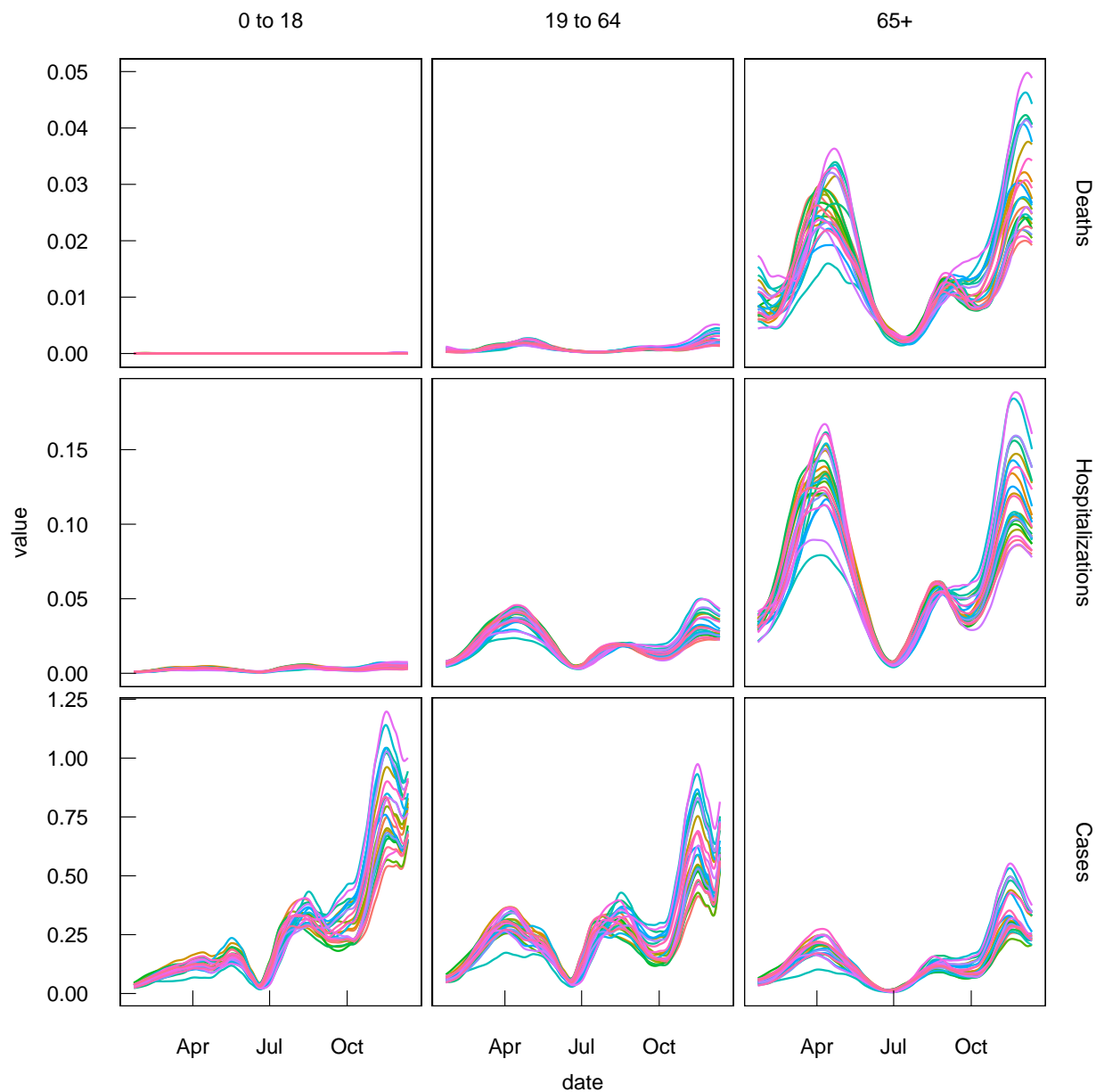


Figure 1: Deaths, hospitalizations, and cases per person split by age group. Each colored series corresponds to a time series from a single bootstrap sample.

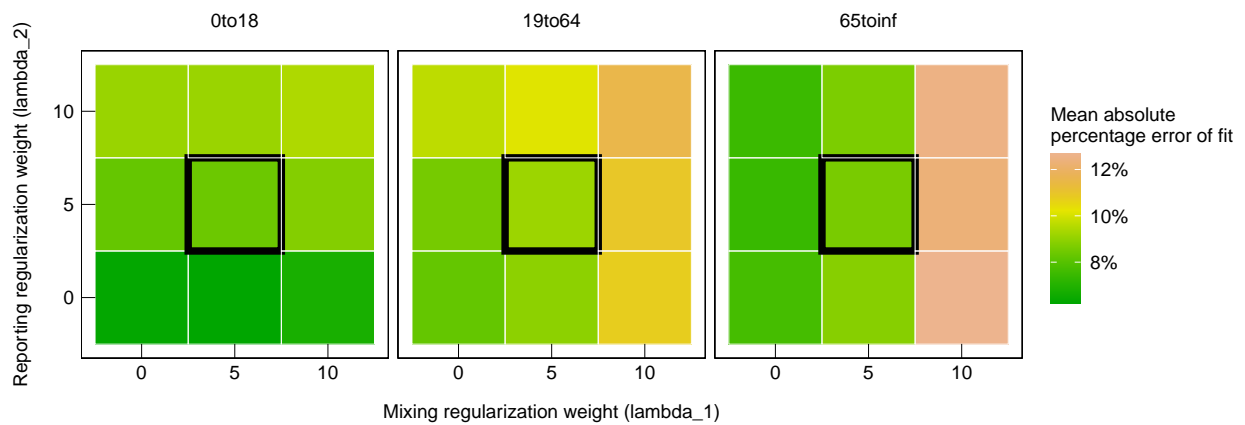
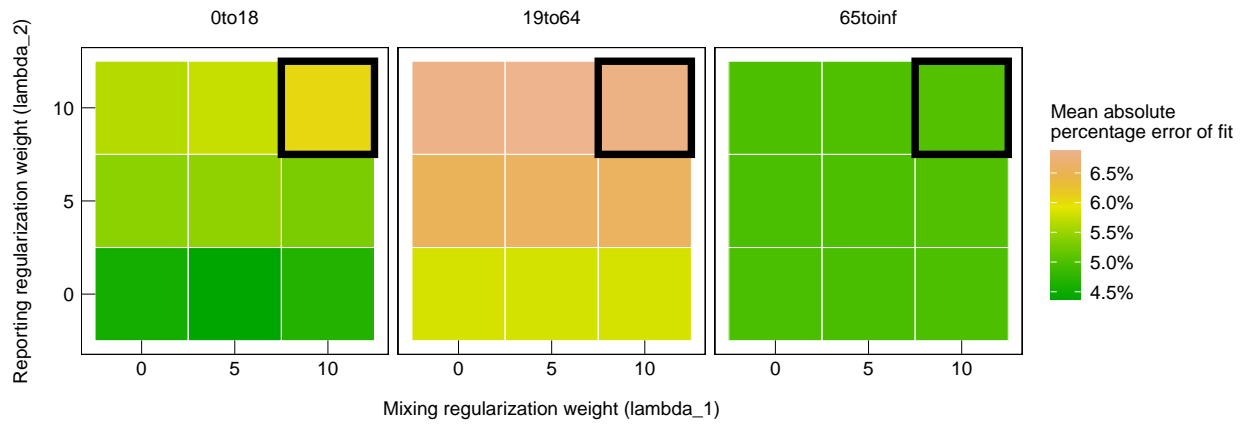


Figure 2: Median values of the mean absolute percentage achieved by the fitted model across all bootstrap datasets as the regularization weights vary, for both the first wave (top panel) and second wave (bottom panel). The selected weights were chosen to be as large as possible, whilst retaining a good fit to the data (low mean absolute percentage error).

References

- [1] NPHO of Greece. COVID-19 Vaccinations in Greece [Unpublished raw data]. Greek National Public Health Organization; 2021.
- [2] Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B. 1.1. 529) and delta (B. 1.617. 2) variants in England: a cohort study. *The Lancet*. 2022;399(10332):1303-12.
- [3] Braeye T, Cateau L, Brondeel R, van Loenhout JAF, Proesmans K, Cornelissen L, et al. Vaccine effectiveness against onward transmission of SARS-CoV2-infection by variant of concern and time since vaccination, Belgian contact tracing, 2021. *Vaccine*. 2022;40(22):3027-37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22004418>.
- [4] Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*. 2021;4(12):e2137257-7.
- [5] Funk T, Innocenti F, Dias JG, Nerlander L, Melillo T, Gauci C, et al. Age-specific associations between underlying health conditions and hospitalisation, death and in-hospital death among confirmed COVID-19 cases: a multi-country study based on surveillance data, June to December 2020. *Eurosurveillance*. 2022;27(35):2100883.
- [6] NPHO of Greece. Self-Testing Figures and Cases Confirmed Positive [Unpublished raw data]. Greek National Public Health Organization; 2021.
- [7] Hellenic Statistical Authority. 2011 Population-Housing Census; 2011. <https://www.statistics.gr/el/statistics/-/publication/SAM03/2011>.
- [8] Byrne AW, McEvoy D, Collins AB, Hunt K, Casey M, Barber A, et al. Inferred duration of infectious period of SARS-CoV-2: rapid scoping review and analysis of available evidence for asymptomatic and symptomatic COVID-19 cases. *BMJ open*. 2020;10(8):e039856.
- [9] NPHO of Greece. Length of Hospital Stays for COVID-19 Patients in Greece [Unpublished raw data]. Greek National Public Health Organization; 2021.
- [10] NPHO of Greece. Hospitalizations and Deaths for COVID-19 Patients in Greece [Unpublished raw data]. Greek National Public Health Organization; 2021.

Outcome	Model Estimate	Data
Hospitalizations	$\Delta_{ISS_{av} \rightarrow H_{av}}(t)$	$\overline{\Delta H_{av}}(t)$
Deaths	$\sum_{v \in \{0,1\}} \Delta_{H_{av} \rightarrow D_{av}}(t)$	$\overline{\Delta D_a}(t)$
Total Cases	$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{self}(t) + P_X^{reg}(t)$	$\overline{P_a^{tot}}(t)$
Cases through Self-Test Program	$\sum_{v \in \{0,1\}} \sum_{X \in \mathcal{X}_{av}} P_X^{self}(t) + \gamma(t) P_X^{reg}(t)$	$\overline{P_a^{conf}}(t)$

Table 1: Model estimates and observed data used for model fitting.

Parameter	Count (Wave 1)	Count (Wave 2)	Notes
$IAM_{av}(0)$	3	6	initial prevalence < 0.3%
$ISM_{av}(0)$	3	6	initial prevalence < 0.3%
$ISS_{av}(0)$	3	6	initial prevalence < 0.3%
$\beta_{ab}(t)$	36	42	constant over 4 week intervals
p_{av}^{severe}	6	6	intervals from ⁵
p_a^{die}	3	3	intervals from ¹⁰
$\gamma_a(t)$	18	21	constant over 6 week intervals
Total	72	90	

Table 2: Number of parameters learned by the model in each of the two waves. We use a sparsity term in the objective to prevent overfitting.

- [11] NPHO of Greece. Daily Covid-19 Cases. Greek National Public Health Organization; 2021. <https://eody.gov.gr/category/covid-19/>.
- [12] Arroyo-Marioli F, Bullano F, Kucinskas S, Rondón-Moreno C. Tracking R of COVID-19: A new real-time estimation using the Kalman filter. *PloS one*. 2021;16(1):e0244474.
- [13] Bastani H, G. Veas, Drakopoulos K. Efficient and targeted COVID-19 border testing via reinforcement learning. *Nature*. 2021;599:108–113.
- [14] Newville M, Otten R, Nelson A, Ingargiola A, Stensitzki T, Allan D, et al.. *lmfit/lmfit-py*: 1.0.3. Zenodo; 2021. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5570790>.
- [15] Reuther A, Kepner J, Byun C, Samsi S, Arcand W, Bestor D, et al. Interactive supercomputing on 40,000 cores for machine learning and data analysis. In: 2018 IEEE High Performance extreme Computing Conference (HPEC). IEEE; 2018. p. 1-6.