**Η ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΑΣ SARS-COVID19 ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΦΑΙΝΟΜΕΝΕΣ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ**

Νίκος Τζανάκης

Καθηγητής Πνευμονολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Δ/ντής Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής κλινικής

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Email: tzanakis@med.uoc.gr

**Εισαγωγή - Μεθοδολογία**

Στην παρούσα εργασία γίνετε προσπάθεια να εκτιμηθεί η επιδημιολογική διαδρομή της επιδημίας στη χώρα και διατυπωθούν κάποιες σκέψεις σχετικώς με την μελλοντική της συμπεριφορά. Τα καθημερινά στοιχεία που αναλύθηκαν λήφθηκαν από την ιστοσελίδα του ECDC καθώς και από αυτήν του ΕΟΔΥ. Η ανάλυση βασίστηκε στην κλασσική ανάλυση χρονοσειρών με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος Stata 14 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP). Εκτός της απλής χρήσης γραφημάτων χρονοσειρών στην εργασία αυτή χρησιμοποιήθηκαν:

1. Η μέθοδος της άμεσης προτύπωσης (direct standardization) για να προτυποποιηθούν πληθυσμιακοί δείκτες επίπτωσης και να καταστούν συγκρίσιμοι
2. Μοντέλα εξομάλυνσης εκθετικής (Exponential smoothing) και κινητού μέσου όρου (Mooving Average smoothing) για να μελετηθούν οι φάσεις της επιδημίας και να υπολογιστεί οι χρόνοι διπλασιασμού των δεικτών επίπτωσης της νοσηρότητας ή θνησιμότητας
3. Η χρονοσειρές ελέχθηκαν για τις βασικές τους ιδιότητες δλδ, σταθερότητα (stationarity), αυτοσυσχέτιση (autocorrelation), εποχικότητα (seasonality). Ο έλεγχος αυτός συμπεριέλαβε οπτική επισκόπηση των ειδικών διαγραμμάτων (correlograms) όσο και την διενέργεια ειδικών tests όπως το Dickey-Fuller unit root test
4. Χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση Compertz (Compertz curve) για να μοντελοποιηθεί η επιδημική καμπύλη νοσηρότητας και θνησιμότητας και να εξαχθούν προβλεπτικά συμπεράσματα της δυναμικής της

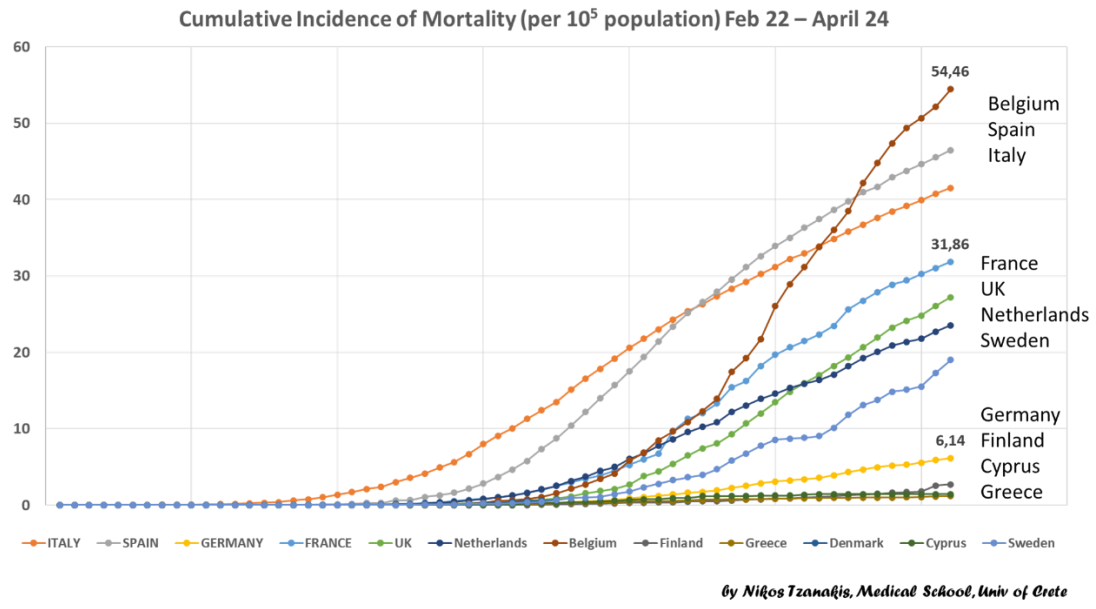
Η συνάρτηση ή η καμπύλη Compertz είναι ένα πολύ γνωστό μαθηματικό μοντέλο που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην μελέτη διαφόρων βιολογικών συστημάτων. Ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των σιγμοειδών συναρτήσεων. Έχει πολύ καλή προσαρμογή και σημασία στην επεξήγηση της ανάπτυξης (growth) πληθυσμών πολλών οργανισμών όπως μικροοργανισμών (όπως η περίπτωση μας), κυτταρικών πληθυσμών πχ. καρκινικά κύτταρα, πληθυσμοί φυτών & ζώων. Πρόκειται ουσιαστικά για μια αθροιστική συνάρτηση μεταβολής στον χρόνο της οποίας η πρώτη παράγωγος αποδίδει μια κωδωνοειδούς σχήματος καμπύλη ημερήσιας ανάπτυξης του μελετώμενου φαινομένου.

**Συγκριτική θέση της Ελλάδας**

Στην εικόνα 1 απεικονίζονται οι καμπύλες αθροιστικής επίπτωσης θανάτων σε συγκεκριμένες χώρες τις Ευρώπης. Όπως φαίνεται από το γράφημα παρατηρούνται τρία ομάδες χωρών. Στο χειρότερο γκρουπ περιλαμβάνεται το Βέλγιο, Ισπανία & Ιταλία, στο αμέσως επόμενο χειρότερο οι Γαλλία, UK, Ολλανδία και Σουηδία ενώ

στο καλλίτερο οι Γερμανία, Φινλανδία, Κύπρος & Ελλάδα. Η χώρα μας μάλιστα έχει το χαμηλότερο δείκτη θνησιμότητας 1.3 θανάτους/100000 δηλαδή 44 φορές χαμηλότερη θνησιμότητα από αυτήν του Βελγίου (54,46/100000 πληθυσμού).

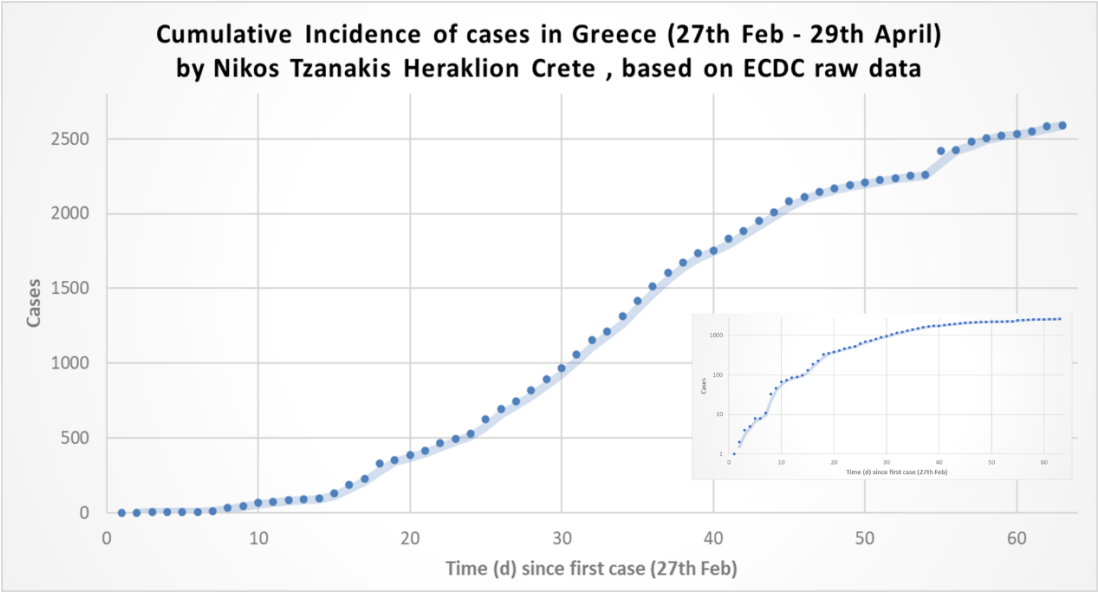
Εικόνα 1: Αθροιστική επίπτωση θανάτων στην EU & UK. Οι χώρες παρατίθενται με σειρά από την μεγαλύτερη προς την μικρότερη επίπτωση. Ενδεικτικά παρατίθεται σε κάθε γκρουπ ο πιο επιβαρυμένος δείκτης




**Ανάλυση κρουσμάτων και θανάτων**

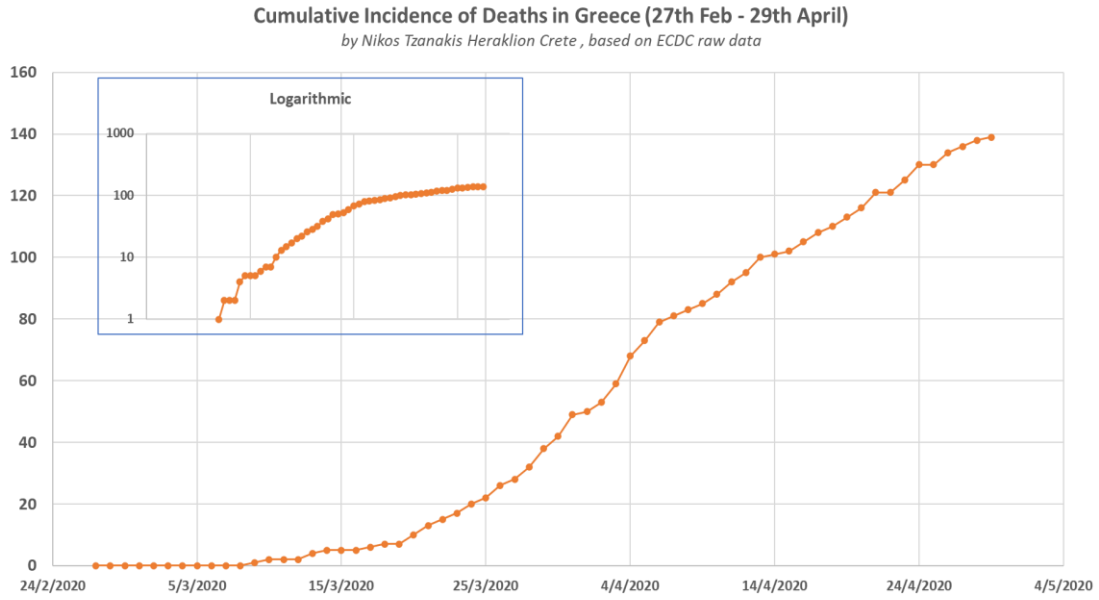
Στην εικόνα 2 απεικονίζεται η αθροιστική επίπτωση των εξακριβωμένων κρουσμάτων σε κανονική κλίμακα (μεγάλη εικόνα) και σε λογαριθμική αντίστοιχη

Εικόνα 2: Αθροιστική επίπτωση κρουσμάτων



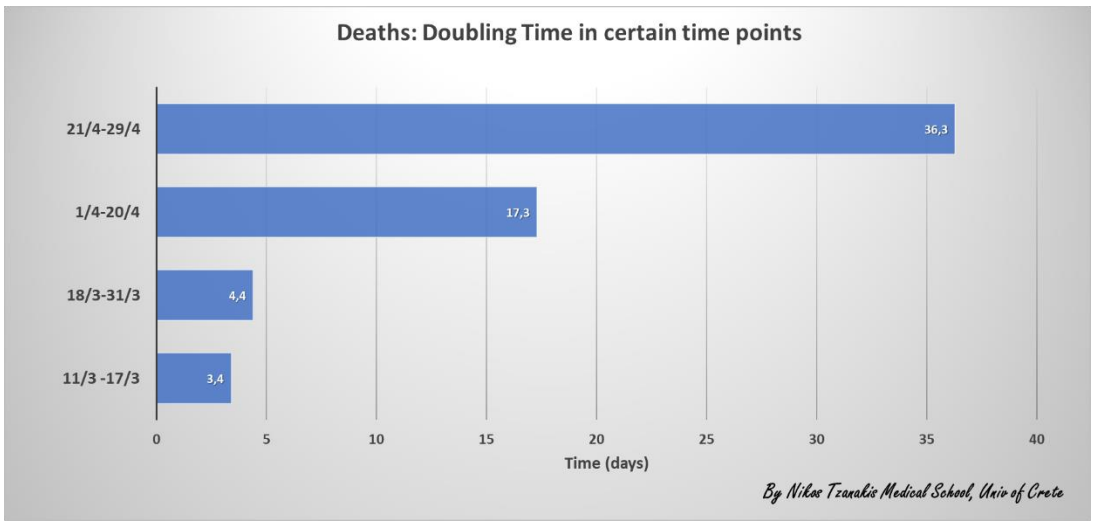
(μικρή ένθετη εικόνα). Παρατηρούμε από την εικόνα της λογαριθμικής κλίμακας και μάλιστα από την τμηματική κλίση της καμπύλης τον χαρακτηριστικά αυξημένο ρυθμό μετάδοσης τις πρώτες 25 ημέρες και την επιβράδυνση της μετά τις 25 Μαρτίου (βλ. οριζοντίωση της καμπύλης στην μικρή ένθετη εικόνα με την λογαριθμική κλίμακα). Ομοίως στην εικόνα 3 απεικονίζεται η αθροιστική επίπτωση θανάτων σε κανονική και λογαριθμική κλίμακα (ένθετο γράφημα).

Εικόνα 3: Αθροιστική επίπτωση θανάτων σε κανονική και λογαριθμική κλίμακα (μικρό ένθετο γράφημα)




Είναι επίσης χαρακτηριστική η κάμψη του ρυθμού των θανάτων μετά τις 14 Απριλίου με την καμπύλη στην εικόνα της λογαριθμικής κλίμακας να τείνει να οριζοντιωθεί.

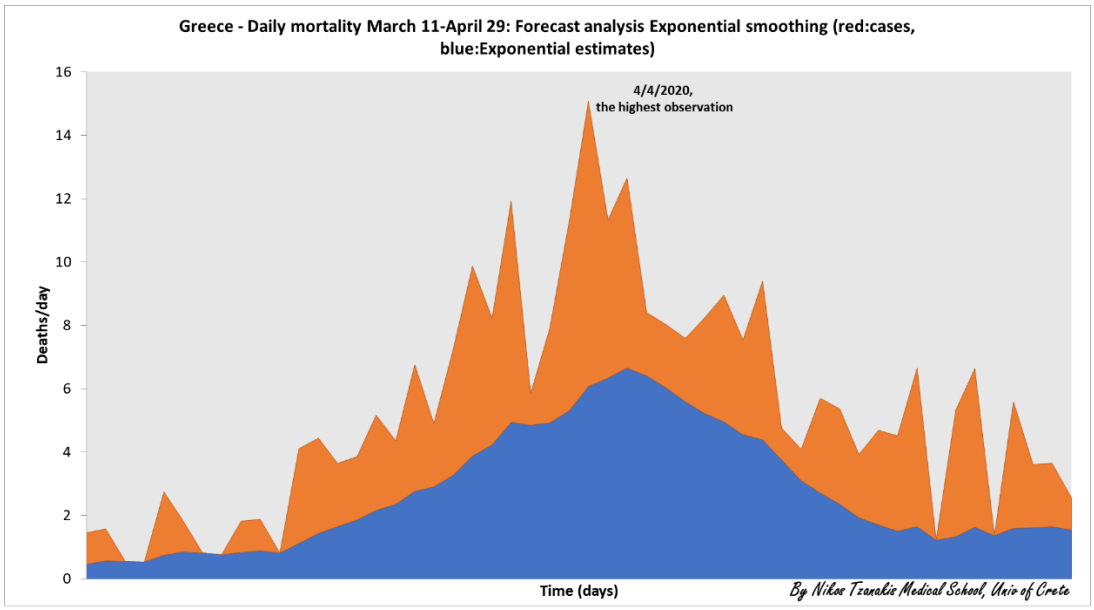
Εικόνα 4: Χρόνος διπλασιασμού των θανάτων (Doubling time)



Στην εικόνα 4 απεικονίζεται ο υπολογισμός του doubling time της θνησιμότητας, δηλαδή σε πόσες ημέρες οι θάνατοι διπλασιαζόταν, σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά χρονικά διαστήματα. Είναι εμφανές ότι όλον το Μάρτιο ο χρόνος διπλασιασμού ήταν ιδιαίτερα χαμηλός ενώ τον Απρίλιο τριπλασιάστηκε και την τελευταία βδομάδα δεκαπλασιάστηκε, ενδεικτικό μεγάλης επιβράδυνσης της επιδημίας και μεγάλης πτώσης της δυναμικής της που ευρίσκεται πλέον στην τελική επιβραδυνόμενη φάση της.

---

Εικόνα 5: Ημερήσιοι θάνατοι – Εκθετική εξομάλυνση

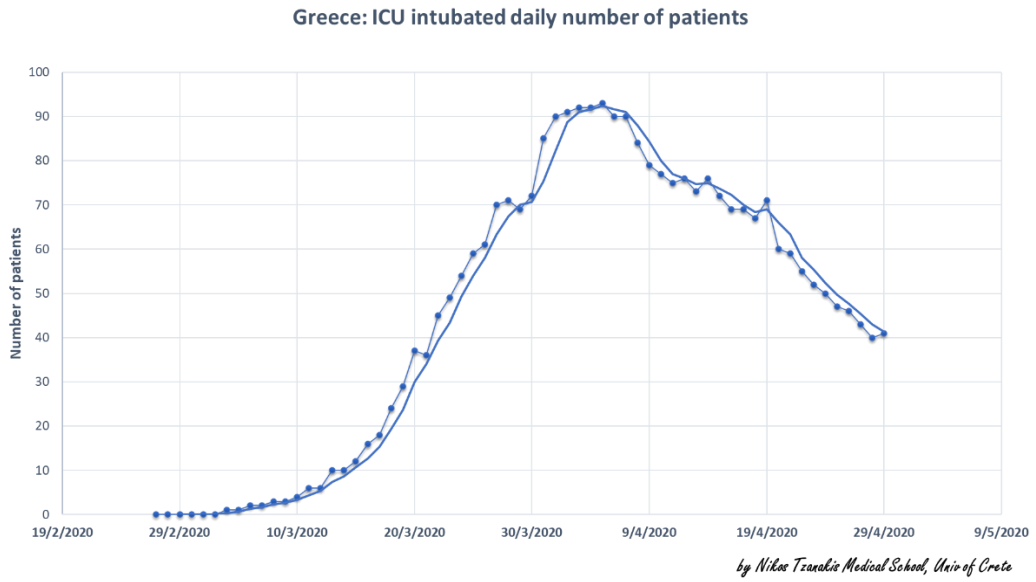



Στην εικόνα 5 απεικονίζονται οι καθημερινοί θάνατοι (κόκκινη περιοχή) αρχής γενομένης από τις 10/3 ενώ με την μπλε περιοχή απεικονίζεται η στατιστική τους επεξεργασία με την μέθοδο της εκθετικής εξομάλυνσης ώστε να ομαλοποιηθούν οι διακυμάνσεις και να φανεί η τάση τους. Παρατηρείται σταθερός ανοδικός ρυθμός έως τις 4/4 ημέρα με τον μεγαλύτερο αριθμό θανάτων οπότε και ξεκινά καθοδική πορεία η οποία εξελίσσεται έως και σήμερα. Είναι χαρακτηριστικό ότι τις τελευταίες 10 ημέρες εμφανίζεται σχετική επιβράδυνση (μείωση) του ρυθμού αποκλιμάκωσης της επιδημικής καμπύλης θνησιμότητας εύρημα που εξηγείται πιθανώς από τους συσσωρευμένους θανάτους που παρατηρήθηκαν σε δομές υγείας της Αττικής το τελευταίο δεκαήμερο του Απριλίου.

Στην εικόνα 6 απεικονίζεται η διαχρονική εξέλιξη του αριθμού των ασθενών στις ΜΕΘ και σε μηχανική υποστήριξη. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν ότι ο αριθμός των διασωληνωμένων καθορίζεται από 3 επιμέρους ομάδες ασθενών. Την ομάδα ασθενών που αποσωληνώνεται και εξέρχεται, αυτούς που πεθαίνουν και από την ομάδα ασθενών που εισάγεται

στις ΜΕΘ. Είναι εμφανής η οξεία αύξηση των ασθενών έως την πρώτη βδομάδα του Απριλίου λόγω κυρίως νέων εισαγωγών. Η 4η Απριλίου είναι ημερομηνία ορόσημο καθότι αποτελεί ταυτόχρονα την ημέρα με τον μεγαλύτερο αριθμό διασωληνωμένων αλλά και νεκρών (βλ εικόνα 5). Αμέσως μετά την πρώτη βδομάδα του Απριλίου παρατηρείται αποκλιμάκωση του αριθμού των διασωληνωμένων κυρίως λόγω θανάτων, σχετικού αριθμού αποθεραπευθέντων και μειωμένου αριθμού εισαγωγών.

Εικόνα 6: Διαχρονική εξέλιξη του αριθμού των διασωληνωμένων στην ΜΕΘ (η συνεχής γραμμή απεικονίζει την εξομάλυνση με χρήση του κυλιόμενου μέσου, moving average smoothing)




**Πρόβλεψη**

Για την μελέτη της δυναμικής της επιδημίας και την διατύπωση κάποιων προβλεπτικών σκέψεων αναλύθηκαν κατάλληλα: ο ημερήσιος αριθμός των νέων κρουσμάτων και η αντίστοιχη αθροιστική τους επίπτωση καθώς και ο ημερήσιος αριθμός θανάτων και η αθροιστική επίπτωση τους.

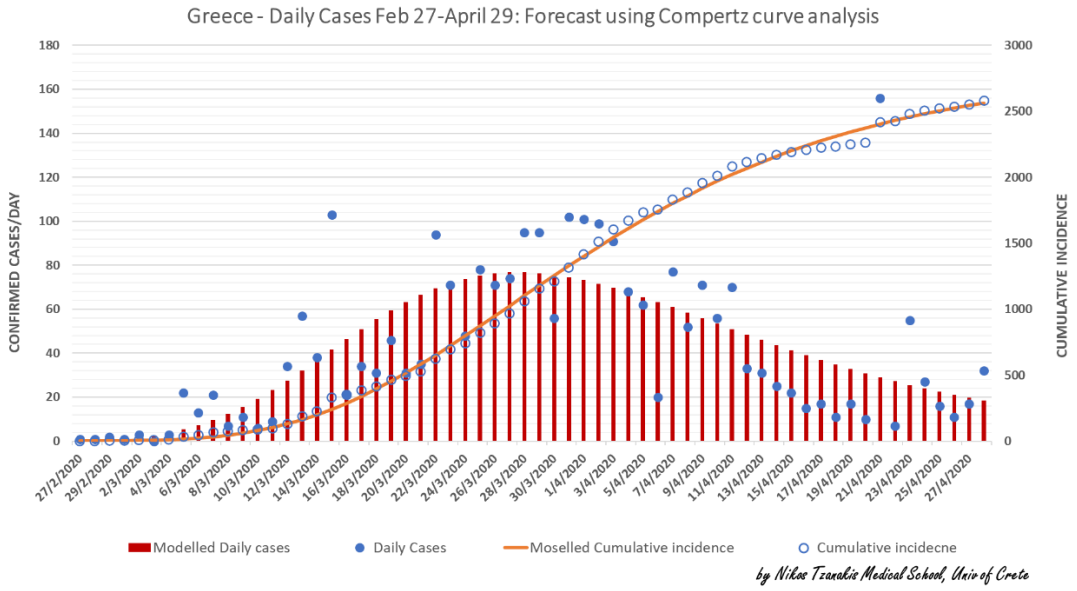
*Διαγνωσμένα κρούσματα*

Στην εικόνα 7 απεικονίζεται κατ' αρχήν η αθροιστική επίπτωση των εξακριβωμένων κρουσμάτων (ανοικτοί κύκλοι), η μοντελοποιημένη απεικόνιση τους (modelled cumulative incidence-Compertz curve). Είναι εμφανής η πολύ καλή προσαρμογή (fitting) του μοντέλου που παρουσιάζει $r^2$:0,995. Η γραμμή εξομάλυνσης παρότι δείχνει σαφή στοιχεία ασυμπτωτικής εξέλιξης (οριζοντίωση) παρουσιάζει σχετική δυναμική ακόμη καθιστώντας πιθανή την προσέγγιση στα 2800 κρούσματα έως τις 15 Μαΐου. Στην εικόνα 7 επίσης απεικονίζεται η μοντελοποιημένη ημερήσια διακύμανση των κρουσμάτων, εξάγεται ως η πρώτη παράγωγος της καμπύλης Compertz, (λεπτές μπάρες) και παρουσιάζει επίσης σχετικώς καλή προσαρμογή με τα πραγματικά κρούσματα (χρωματισμένοι κύκλοι)

παρά την μεγάλη ημερήσια διακύμανση των τελευταίων. Οι δύο παράμετροι έχουν αναφορά τον αριστερό y-axis. Παρουσιάζεται σχετική δυναμική καθότι δύσκολα θα σταθεροποιηθεί μονοψήφιος αριθμός κρουσμάτων τις επόμενες 2 εβδομάδες.

---

Εικόνα 7: Επιδημική καμπύλη ημερήσιων κρουσμάτων & Αθροιστικής επίπτωσης. Προβλεπτικό μοντέλο με την χρήση ανάλυσης χρονοσειρών και της καμπύλης Compertz



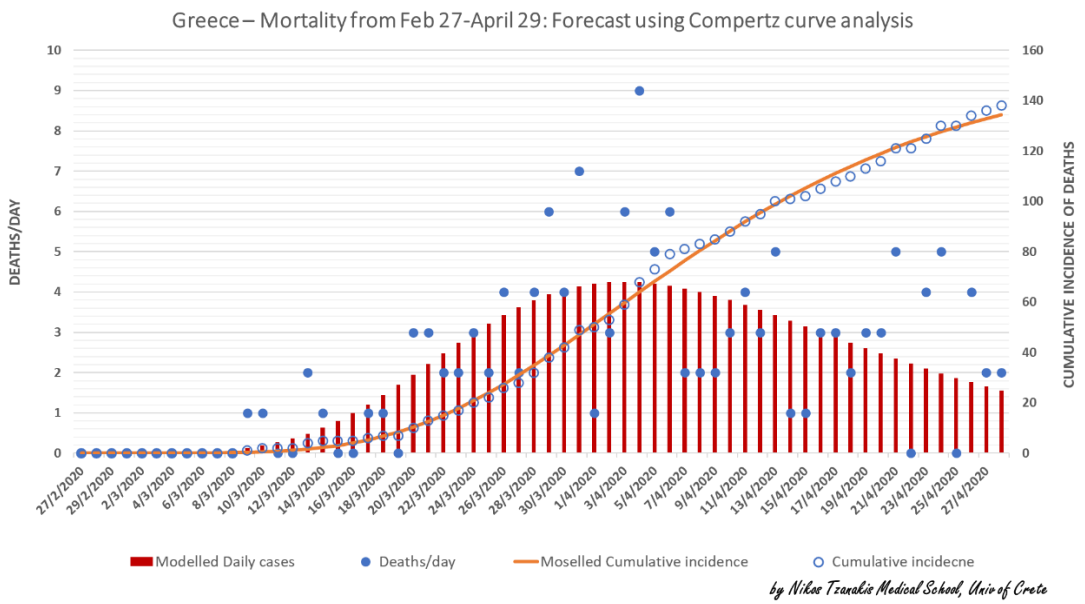

Παρά ταύτα από την εικόνα 7 είναι εμφανής η αποκλιμάκωση του επιδημικού κύματος.

*Θνησιμότητα*

Στην εικόνα 8 παρατίθεται η προβλεπτική ανάλυση της θνησιμότητας. Με τους ανοικτούς κύκλους απεικονίζεται η αθροιστική επίπτωση των εξακριβωμένων κρουσμάτων, ενώ με την συνεχή γραμμή εμφανίζεται η μοντελοποιημένη απεικόνιση τους (modelled cumulative incidence-Compertz curve). Είναι εμφανής η πολύ καλή προσαρμογή (fitting) του μοντέλου που παρουσιάζει r2:0,997. Η γραμμή εξομάλυνσης (Compertz curve) δείχνει μόλις υποσημαινόμενα στοιχεία ασυμπτωτικής οριζοντίωσης ενδεικτικό επιβράδυνσης του ρυθμού των θανάτων. Είναι εμφανής όμως σχετική δυναμική καθότι το μοντέλο Compertz (βλ μοντελοποιημένη γραμμή αθροιστικής επίπτωσης) συνεχίζει να παρουσιάζει σχετική ανοδική κλίση ακόμη καθιστώντας πιθανή την προσέγγιση στους 160-180 θα έως τις 20 Μαΐου. Στην ίδια εικόνα 8 επίσης απεικονίζεται η μοντελοποιημένη ημερήσια διακύμανση των θανάτων (λεπτές μπάρες) και παρουσιάζει επίσης σχετικώς καλή προσαρμογή με τον πραγματικό αριθμό θανάτων (χρωματισμένοι κύκλοι) παρά την σχετική ημερήσια διακύμανση των τελευταίων. Οι δύο παράμετροι έχουν αναφορά τον αριστερό y-axis. Είναι εμφανές και εδώ σχετική βραχυχρόνια

δυναμική 1-2 θανάτων ημερησίως για
τις επόμενες 2 εβδομάδες

Εικόνα 8: Επιδημική καμπύλη θνησιμότητα. Προβλεπτικό μοντέλο με την χρήση ανάλυσης χρονοσειρών και της καμπύλης Compertz




**Συμπέρασμα:** Η επιδημία σε γενικές γραμμές ακολούθησε την χρονική αλληλουχία και διάρκεια που γνωρίζαμε από την Κινέζική εμπειρία. Η της ένταση συγκριτικά με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες δείχνει μεγάλη μείωση στην Ελλάδα απόρροια των μέτρων που λήφθησαν, σε συνδυασμό με περιβαντολλογικούς, κοινωνικούς ή και άλλους άγνωστους παράγοντες (πχ γενετική ανθεκτικότητα;). Η βραχυχρόνια δυναμική της δείχνει ότι βρισκόμαστε, πάντα υπό τις παρούσες συνθήκες, 2-3 εβδομάδες προ του τέλους της. Αυτό δεν προδικάζει φυσικά ότι η εξέλιξη της δεν μπορεί να είναι διαφορετική δεδομένων των αλλαγών που δρομολογούνται σχετικώς με την λήξη των μέτρων καραντίνας.