

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Εκτίμηση βασικού και ενεργού αριθμού αναπαραγωγής για την πανδημία γρίπης A (H1N1) 2009 στην Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ Η εκτίμηση του R_0 και του R_t για την πανδημία γρίπης A (H1N1) 2009 στην Ελλάδα, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν διαθέσιμες εκτιμήσεις για τη χώρα μας. Επί πλέον, συγκρίνονται οι εκτιμήσεις αυτών των δεικτών με αντίστοιχες άλλων χωρών για την πανδημία γρίπης του 2009, παλαιότερες πανδημίες γρίπης, την εποχική γρίπη και την πανδημία COVID-19. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα για τον αριθμό εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων γρίπης A (H1N1) 2009 ανά εβδομάδα στην Ελλάδα από τα μέσα Σεπτεμβρίου 2009 έως και τον Φεβρουάριο 2010 από την επιδημιολογική επιτήρηση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων. Προκειμένου να εκτιμηθεί ο δείκτης R_t , εξομαλύνθηκαν τα εβδομαδιαία δεδομένα σε ημερήσια με χρήση γραμμικής και κυβικής παρεμβολής. Ο δείκτης R_0 εκτιμήθηκε με τη μέθοδο μέγιστης πιθανοφάνειας και πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας με χρήση και άλλων μεθόδων. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Από τα τέλη Οκτωβρίου 2009, η αύξηση των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων γρίπης A (H1N1) 2009 ήταν εκθετική, με την επιδημία να κορυφώνεται στα τέλη Νοεμβρίου. Η εκτίμηση για τον βασικό αριθμό αναπαραγωγής R_0 ήταν 1,35 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,16–1,57). Ο δείκτης R_t ήταν πλησίον του 1 στα μέσα Οκτωβρίου 2009, ενώ στη συνέχεια αυξήθηκε και στις αρχές Νοεμβρίου ανήλθε στο 1,4. Τον Δεκέμβριο του 2009 μειώθηκε σε επίπεδα <1 και παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα έως τα τέλη Φεβρουαρίου 2010. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Η εκτίμηση για τον βασικό αριθμό αναπαραγωγής της πανδημικής γρίπης A (H1N1) 2009 στην Ελλάδα συνάδει με εκτιμήσεις από δεδομένα άλλων χωρών και τοποθετεί τον R_0 σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με προγενέστερες πανδημίες γρίπης και την πανδημία COVID-19. Τέλος, η εκτίμηση για τον R_0 είναι παρόμοια με τις υψηλότερες εκτιμήσεις του δείκτη για την εποχική γρίπη.

Στις 29 Απριλίου 2009, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακοίνωσε ότι η ταχεία εξάπλωση ενός στελέχους γρίπης A (H1N1) παγκόσμια, που εντοπίστηκε μία εβδομάδα νωρίτερα, καλύπτει τις προϋποθέσεις για τη Φάση 5 στην κλίμακα συναγερμού (alert) του Οργανισμού.¹ Η πρώτη χώρα η οποία επηρεάστηκε ήταν το Μεξικό, ενώ πολλά κρούσματα που εντοπίστηκαν σε άλλες χώρες σχετιζόνταν με ταξίδια από την εν λόγω χώρα.¹ Στις 11 Ιουνίου 2009, ο ΠΟΥ ανέβασε το επίπεδο συναγερμού στη Φάση 6 και ανακήρυξε τη γρίπη A (H1N1) 2009 ως την πρώτη πανδημία του 21ου αιώνα.²

Στην Ελλάδα, το πρώτο εργαστηριακά επιβεβαιωμένο κρούσμα πανδημικής γρίπης A (H1N1) 2009 αναφέρθηκε στις 18 Μαΐου 2009.³ Από τον Ιούλιο μέχρι τον Αύγουστο 2009 η χώρα αντιμετώπισε το πρώτο κύμα της επιδημίας,

που ήταν μέτριας έντασης, ενώ το δεύτερο και ισχυρότερο άρχισε τον Οκτώβριο και κορυφώθηκε στα τέλη Νοεμβρίου. Πιο συγκεκριμένα, κατά το χρονικό διάστημα από 18 Μαΐου 2009–28 Φεβρουαρίου 2010 αναφέρθηκαν συνολικά 18.075 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα γρίπης A (H1N1) 2009. Ωστόσο, ο αριθμός αυτός υποεκτιμά σημαντικά τον πραγματικό αριθμό κρουσμάτων γρίπης A (H1N1) 2009 στην Ελλάδα, αφού οι εκδηλώσεις της γρίπης ήταν ήπιες στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων και δεν έγινε εργαστηριακή επιβεβαίωση.⁴ Σε άλλη εργασία, με βάση τα δεδομένα για τη γριπώδη συνδρομή, ο δείκτης προσβολής (infection attack rate) εκτιμήθηκε ίσος με 19,7%.⁵ Επί πλέον, η αθροιστική επίπτωση εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ανά 100.000 πληθυσμού διέφερε μεταξύ των 13 διοικητικών περιφερειών της Ελλάδας. Όσον αφορά στο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2023, 40(1):69–75
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2023, 40(1):69–75

Β. Έγγελη,
Α. Χατζάκης,
Β. Σύψα

Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας
και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Estimation of the basic
and the effective reproduction
numbers for the 2009 influenza
A (H1N1) in Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Βασικός αριθμός αναπαραγωγής
Γρίπη A (H1N1) 2009
Ενεργός αριθμός αναπαραγωγής
Πανδημία COVID-19
Πανδημίες γρίπης

Υποβλήθηκε 15.2.2022
Εγκρίθηκε 26.2.2022

σχετιζόμενο φορτίο νοσηρότητας και θνησιμότητας από Μάιο 2009–Φεβρουάριο 2010, 2,6 άτομα/100.000 πληθυσμού εισήχθησαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και καταγράφηκαν 1,2 θάνατοι/100.000 άτομα.³

Ένας επιδημιολογικός δείκτης που εξετάζεται όταν εμφανίζονται μεταδοτικά νοσήματα, τα οποία προκαλούνται από νέα παθογόνα ή όταν επανεμφανίζονται ή εξελίσσονται παλιά παθογόνα σε έναν πληθυσμό, είναι ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0). Ο δείκτης R_0 χρησιμοποιείται για την αποτύπωση της μεταδοτικότητας των νοσημάτων και ορίζεται ως ο μέσος αριθμός δευτερογενών κρουσμάτων τα οποία οφείλονται σε ένα μόνο μολυσμένο άτομο στην αρχή της επιδημίας όπου όλοι στον πληθυσμό είναι επίνοσοι. Για παράδειγμα, εάν ο R_0 είναι ίσος με 3, τότε ένα άτομο που έχει μολυνθεί αναμένεται να μολύνει τρία άτομα κατά μέσο όρο (δευτερογενή κρούσματα) εάν όλος ο πληθυσμός είναι επίνοσος και με απουσία μέτρων περιορισμού της μετάδοσης. Ο δείκτης R_0 εξαρτάται από τρεις παραμέτρους: τον μέσο αριθμό επαφών των μολυσμένων ατόμων με τα επίνοσα στη μονάδα του χρόνου, την πιθανότητα μετάδοσης ανά επαφή και τη διάρκεια της μολυσματικότητας. Αυτές οι παράμετροι καθορίζουν την έκταση της επιδημίας αλλά υπαγορεύουν και τα μέτρα τα οποία πρέπει να ληφθούν προκειμένου να περιοριστεί η εξάπλωση της νόσου.

Ο δείκτης R_0 χρησιμοποιείται ως ουδός. Στα ντετερμινιστικά μοντέλα αν ένας λοιμογόνος παράγοντας εισαχθεί σε έναν πληθυσμό επίνοσων, τότε αν $R_0 < 1$ η αρχική μόλυνση δεν θα εξελιχθεί σε επιδημία και προοδευτικά θα εξαλειφθεί, καθώς κάθε ασθενής μεταδίδει τη νόσο σε λιγότερα από ένα άτομα κατά μέσο όρο. Αντίθετα, αν $R_0 > 1$ τότε η αρχική μόλυνση θα εξελιχθεί σε επιδημία. Η γνώση του R_0 είναι πολύ σημαντική, καθώς από αυτόν τον αριθμό προκύπτουν πληροφορίες για την πιθανότητα που έχει ένα λοιμώδες νόσημα να προκαλέσει επιδημία, τον αρχικό ρυθμό αύξησης του αριθμού κρουσμάτων, τον επιπολασμό στην κορύφωση της επιδημίας, το ποσοστό των επίνοσων μετά το τέλος της επιδημίας, καθώς και την κρίσιμη τιμή συλλογικής ανοσίας. Η τελευταία εκφράζει το επίπεδο ανοσίας που μπορεί να προστατέψει έναν πληθυσμό από την έκρηξη ή τη συντήρηση μιας επιδημίας (π.χ. το ελάχιστο ποσοστό ατόμων που πρέπει να εμβολιαστεί προκειμένου να ελεγχθεί η εξάπλωση της επιδημίας) και υπολογίζεται ως $1 - 1/R_0$.

Άλλος ένας σημαντικός επιδημιολογικός δείκτης είναι ο ενεργός αριθμός αναπαραγωγής (R_t), ο οποίος ορίζεται ως ο μέσος αριθμός δευτερογενών κρουσμάτων που οφείλονται σε ένα μολυσμένο άτομο σε πληθυσμό όπου δεν είναι όλοι επίνοσοι. Η δυναμική της μετάδοσης περιορίζεται καθώς μειώνεται ο αριθμός των επίνοσων ή όταν εφαρμόζονται

στρατηγικές περιορισμού της μετάδοσης, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο δείκτης R_t . Η στενή παρακολούθηση του εν λόγω δείκτη στη διάρκεια μιας επιδημίας είναι αναγκαία προκειμένου να προσαρμόζονται οι παρεμβάσεις στην πορεία του χρόνου, χωρίς να χρειάζεται η επιβολή πολύ αυστηρών μέτρων.⁶

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η εκτίμηση του βασικού και του ενεργού αριθμού αναπαραγωγής για την πανδημία γρίπης Α (H1N1) 2009 στην Ελλάδα. Επί πλέον, συγκρίνονται οι εκτιμήσεις για την Ελλάδα με αντίστοιχες άλλων χωρών που είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία για την πανδημία γρίπης του 2009, παλαιότερες πανδημίες γρίπης, την εποχική γρίπη και την πρόσφατη πανδημία COVID-19.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δεδομένα

Τα δεδομένα για τα εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα γρίπης Α (H1N1) 2009 στην Ελλάδα προήλθαν από την επιδημιολογική επιτήρηση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) (σήμερα Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας, ΕΟΔΥ) σε συνεργασία με το Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.³ Η συλλογή τους γινόταν σε εβδομαδιαία βάση για το σύνολο της χώρας. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που αφορούσαν στη χρονική περίοδο από τα μέσα Σεπτεμβρίου (38η εβδομάδα) 2009 έως και το τέλος Φεβρουαρίου (8η εβδομάδα) 2010.

Στατιστική ανάλυση

Η εκτίμηση για τον ενεργό αριθμό αναπαραγωγής πραγματοποιήθηκε για το χρονικό διάστημα από τα μέσα Σεπτεμβρίου 2009 έως το τέλος Φεβρουαρίου 2010, αφού πρώτα έγινε εξομάλυνση των εβδομαδιαίων δεδομένων σε ημερήσια με χρήση μεθόδων παρεμβολής. Πιο συγκεκριμένα, προκειμένου να εκτιμηθεί ο ημερήσιος αριθμός κρουσμάτων, εφαρμόστηκαν οι μέθοδοι γραμμικής (linear) και κυβικής παρεμβολής (cubic spline interpolation) στα εβδομαδιαία δεδομένα για τα εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα γρίπης, χρησιμοποιώντας το πακέτο “zoo” της R.⁷ Με αυτόν τον τρόπο προέκυψε ο αριθμός των ατόμων με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη Α (H1N1) 2009 ανά ημέρα. Η εκτίμηση του δείκτη R_t έγινε με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν από τη γραμμική παρεμβολή και στη συνέχεια με εκείνα τα οποία προέκυψαν από την κυβική παρεμβολή, χρησιμοποιώντας το πακέτο “EpiEstim”⁸ της R, χωρίς να γίνει διάκριση των κρουσμάτων σε εισαγόμενα και εγχώρια. Υποτέθηκε ότι ο χρόνος γενιάς (μέσος χρόνος που μεσολαβεί από τη μόλυνση ενός ατόμου μέχρι να μολύνει αυτό με τη σειρά του τα δευτερογενή κρούσματα) ακολουθεί τη γάμμα κατανομή, με μέση τιμή 2,3 ημέρες και τυπική απόκλιση 1 ημέρα.^{9,10} Τέλος, για την εκτίμηση του R_t χρησιμοποιήθηκε παράθυρο 7 ημερών.

Η εκτίμηση του βασικού αριθμού αναπαραγωγής έγινε με το

πακέτο "R0"¹⁰ της R. Η μέθοδος εκτίμησης η οποία εφαρμόστηκε ήταν αυτή της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood)¹¹ και για την επίπτωση της γρίπης Α (H1N1) 2009 χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που προέκυψαν από την κυβική παρεμβολή. Η υπόθεση για τον χρόνο γενιάς παρέμεινε η ίδια, όπως και στην εκτίμηση του δείκτη R_0 . Διερευνήθηκε η καταλληλότητα διαφόρων χρονικών παραθύρων για την εκτίμηση του R_0 και επιλέχθηκε το βέλτιστο. Επί πλέον, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας για την εκτίμηση του R_0 . Πιο συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε ο δείκτης χρησιμοποιώντας τον ημερήσιο αριθμό κρουσμάτων, όπως προέκυψε από την εφαρμογή γραμμικής παρεμβολής (linear interpolation) στον εβδομαδιαίο αριθμό κρουσμάτων. Ο δείκτης R_0 εκτιμήθηκε και με τη μέθοδο της εκθετικής αύξησης (exponential growth)¹² με βάση τον ημερήσιο αριθμό κρουσμάτων που προέκυψε από την κυβική αλλά και από τη γραμμική παρεμβολή. Τέλος, έγινε εκτίμηση του δείκτη υποθέτοντας μεγαλύτερη μέση τιμή (3 ημέρες) για τον χρόνο γενιάς.^{13,14}

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αριθμός κρουσμάτων επιβεβαιωμένων εργαστηριακά γρίπης Α (H1N1) 2009 από τα μέσα Σεπτεμβρίου 2009 έως τα τέλη Φεβρουαρίου 2010, τόσο ανά εβδομάδα³ όσο και ανά ημέρα, όπως προέκυψε με εξομάλυνση των δεδομένων με την κυβική παρεμβολή, αποτυπώνεται στην εικόνα 1. Από τα τέλη Οκτωβρίου η αύξηση των κρουσμάτων στη χώρα ήταν εκθετική, με την επιδημία να κορυφώνεται στα τέλη Νοεμβρίου.

Στην εικόνα 2 παρουσιάζεται η εκτίμηση του ενεργού αριθμού αναπαραγωγής R_t στην Ελλάδα με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Ο δείκτης R_t ήταν πλησίον του 1 στα μέσα Οκτωβρίου 2009, ενώ στη συνέχεια

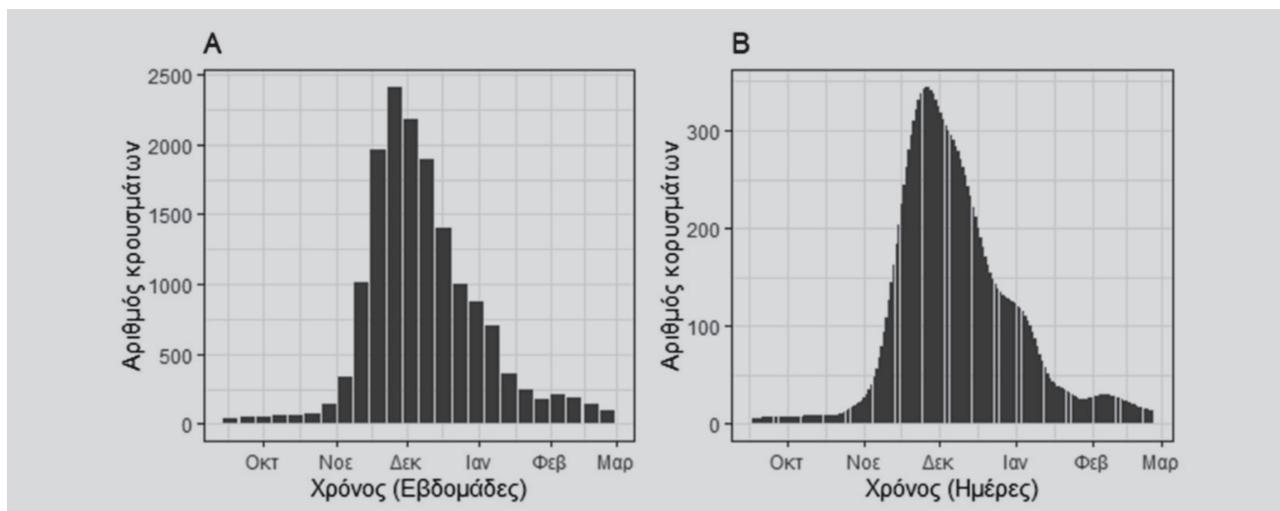
αυξήθηκε με εκθετικό ρυθμό και στις αρχές Νοεμβρίου ανήλθε στο 1,4. Τον Δεκέμβριο του 2009 μειώθηκε σε επίπεδα <1 και παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα έως τα τέλη Φεβρουαρίου 2010.

Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής R_0 εκτιμάται ίσος με 1,35 (95% ΔΕ: 1,16–1,57) εφαρμόζοντας την κυβική παρεμβολή για την εκτίμηση του ημερήσιου αριθμού κρουσμάτων. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή της μέγιστης πιθανοφάνειας, ενώ ως βέλτιστο χρονικό παράθυρο για την εκτίμηση καθορίστηκε το διάστημα από 22 Οκτωβρίου–5 Νοεμβρίου 2009.

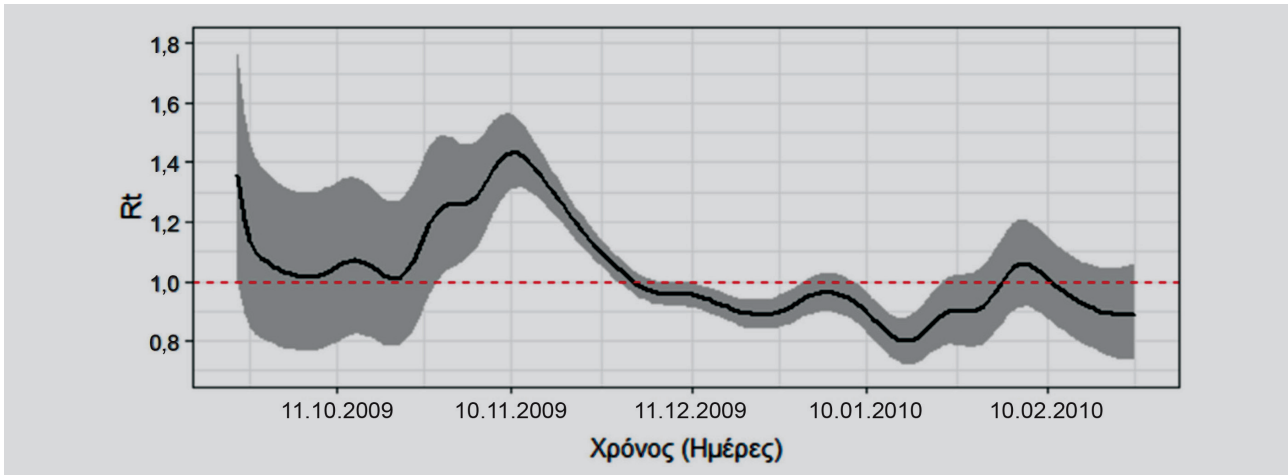
Στη συνέχεια, παρατίθενται τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση ευαισθησίας για τη μεθοδολογία εκτίμησης του δείκτη R_0 . Πιο συγκεκριμένα, εφαρμόζοντας γραμμική παρεμβολή για την εκτίμηση του ημερήσιου αριθμού κρουσμάτων, ο R_0 εκτιμήθηκε ίσος με 1,39 (95% ΔΕ: 1,22–1,58) με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας και χρονικό παράθυρο εκτίμησης από 24 Οκτωβρίου–7 Νοεμβρίου 2009. Επί πλέον, με τη μέθοδο της εκθετικής αύξησης και χρήση των δεδομένων που προέκυψαν από την κυβική παρεμβολή ο R_0 τοποθετήθηκε στο 1,32 (95% ΔΕ: 1,19–1,45), ενώ με την ίδια μέθοδο αλλά χρήση της γραμμικής παρεμβολής τοποθετήθηκε στο 1,44 (95% ΔΕ: 1,41–1,47). Τέλος, με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας και τα δεδομένα από την κυβική παρεμβολή αλλά υποθέτοντας ότι η μέση τιμή του χρόνου γενιάς είναι ίση με 3 ημέρες αντί για 2,3, ο δείκτης εκτιμήθηκε ίσος με 1,46 (95% ΔΕ: 1,26–1,69).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γνώση του βασικού και του ενεργού αριθμού αναπα-



Εικόνα 1. Επιδημική καμπύλη κρουσμάτων εργαστηριακά επιβεβαιωμένων γρίπης Α (H1N1) 2009 (Σεπτέμβριος 2009–Φεβρουάριος 2010). (α) Αριθμός κρουσμάτων ανά εβδομάδα, όπως συλλέχθηκαν κατά την επιδημιολογική επιτήρηση του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ).³ (β) Ημερήσιος αριθμός κρουσμάτων μετά την εξομάλυνση των δεδομένων του ΚΕΕΛΠΝΟ με χρήση κυβικής παρεμβολής.



Εικόνα 2. Εκτίμηση ενεργού αριθμού αναπαραγωγής (έντονη μαύρη γραμμή: μέση τιμή, γκριζα περιοχή: 95% διάστημα εμπιστοσύνης) με βάση τον ημερήσιο αριθμό εργαστηριακά επιβεβαιωμένων κρουσμάτων γρίπης Α (H1N1) 2009, όπως προέκυψε από την κυβική παρεμβολή στα δεδομένα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)³ (Σεπτέμβριος 2009–Φεβρουάριος 2010).

ραγωγής είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση της δυναμικής κάθε μεταδοτικού νοσήματος. Στην παρούσα εργασία εκτιμήθηκε ο δείκτης R_0 για τη γρίπη Α (H1N1) 2009 στην Ελλάδα και ο δείκτης R_t για την περίοδο από τα μέσα Σεπτεμβρίου 2009 έως τα τέλη Φεβρουαρίου 2010. Οι εν λόγω εκτιμήσεις αποτελούν προσθήκη στη βιβλιογραφία, καθώς δεν είχαν εκτιμηθεί στο παρελθόν οι συγκεκριμένοι δείκτες για την πανδημία γρίπης Α (H1N1) 2009 στην Ελλάδα. Οι τιμές για τον βασικό και τον ενεργό αριθμό αναπαραγωγής εξαρτώνται από την υπόθεση για τον χρόνο γενιάς, η οποία βασίστηκε στη βιβλιογραφία.^{9,10} Παρ' όλα αυτά, λόγω του εύρους των εκτιμήσεων που έχουν προκύψει από διάφορες μελέτες για τον χρόνο γενιάς ή το διαδοχικό διάστημα το οποίο χρησιμοποιείται συχνά για να προσεγγίσει τον χρόνο γενιάς (serial interval: χρόνος που μεσολαβεί από την εκδήλωση συμπτωμάτων σε ένα κρούσμα μέχρι να εκδηλώσει συμπτώματα το δευτερογενές του κρούσμα),^{9,13–19} ο δείκτης R_0 εκτιμήθηκε και με τον χρόνο γενιάς που είχε μεγαλύτερη μέση τιμή.

Ο δείκτης R_0 για τη γρίπη Α (H1N1) 2009 στην Ελλάδα εκτιμήθηκε ίσος με 1,35 (95% ΔΕ: 1,16–1,57). Η συγκεκριμένη εκτίμηση συνάδει με εκτιμήσεις για τη γρίπη Α (H1N1) 2009 που έχουν προκύψει από συστηματικές ανασκοπήσεις^{13,14} αλλά είναι λίγο χαμηλότερη από την αρχική εκτίμηση, η οποία προέκυψε από τα πρώτα διαθέσιμα δεδομένα της πανδημίας στο Μεξικό (εύρος: 1,40–1,60).⁷ Επί πλέον, είναι εντός του εύρους των εκτιμήσεων για 8 χώρες του νότιου ημισφαιρίου (εύρος: 1,20–1,80).²⁰ Εκτίμηση η οποία πραγματοποιήθηκε στον Καναδά²¹ τοποθετεί τον R_0 στα ίδια επίπεδα (μέση τιμή [95% ΔΕ]: 1,35 [1,20–1,49]) που τον τοποθετεί και η παρούσα εργασία για την Ελλάδα,

ενώ εκτιμήσεις για την Ιαπωνία²² (μέση τιμή [95% ΔΕ]: 2,30 [2–2,60]) και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής¹⁹ (μεταξύ 2,20–2,30 με βάση τα δεδομένα από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων [CDC]) είναι υψηλότερες. Οι διακυμάνσεις στις τιμές των R_0 ωστόσο είναι αναμενόμενες και μπορεί να οφείλονται σε κοινωνικούς και δημογραφικούς παράγοντες του υπό μελέτη πληθυσμού (π.χ. αριθμός κοινωνικών επαφών, μέγεθος νοικοκυριών).¹³

Οι εκτιμήσεις για τον R_0 οι οποίες προέκυψαν με τη μέθοδο της εκθετικής αύξησης είναι εντός του 95% ΔΕ της εκτίμησης του δείκτη που προέκυψε με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας και τα δεδομένα με βάση την κυβική παρεμβολή. Παρ' όλα αυτά, οι εκτιμήσεις που βασίζονται στη μέθοδο της εκθετικής αύξησης εμπεριέχουν μεγαλύτερη μεροληψία συγκριτικά με εκείνες οι οποίες προκύπτουν από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας.¹⁰ Επί πλέον, η εκτίμηση που προέκυψε από τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας αλλά με εφαρμογή της γραμμικής παρεμβολής είναι λίγο υψηλότερη (1,39) σε σχέση με την αντίστοιχη εκτίμηση με χρήση της κυβικής παρεμβολής (1,35) και εμπεριέχεται στο 95% ΔΕ. Τέλος, υποθέτοντας μεγαλύτερη μέση τιμή για τον χρόνο γενιάς, ο δείκτης R_0 , όπως ήταν αναμενόμενο, αυξήθηκε στο 1,46 από 1,35. Για την εκτίμηση του R_0 με όλες τις μεθόδους αξιοποιήθηκαν ουσιαστικά δεδομένα από το δεύτερο κύμα της επιδημίας στην Ελλάδα (από τον Σεπτέμβριο 2009 και μετά), μιας και τα κρούσματα που παρατηρήθηκαν στη διάρκεια του οφείλονταν κατά κύριο λόγο σε τοπική διασπορά, σε αντίθεση με το πρώτο κύμα στο οποίο ήταν κυρίως εισαγόμενα.²³

Ο δείκτης R_t εκτιμήθηκε στην παρούσα εργασία πλησίον του 1 στα μέσα Οκτωβρίου 2009, ενώ στη συνέχεια αυξήθηκε

και στις αρχές Νοεμβρίου έφθασε σε τιμές γύρω στο 1,4. Στη συνέχεια, ο δείκτης υποχώρησε σε πιο χαμηλά επίπεδα και από τον Δεκέμβριο 2009 έως τα τέλη Φεβρουαρίου 2010 ήταν κατά κύριο λόγο <1. Η μείωση του δείκτη πιθανόν να οφείλεται στο κλείσιμο των σχολείων λόγω των εορτών, σε συνδυασμό με την επίδραση ορισμένων παρεμβάσεων που εφαρμόστηκαν, όπως ο αντιγριπικός εμβολιασμός και γενικότερα η αύξηση του ποσοστού των άνοσων (είτε λόγω εμβολιασμού είτε λόγω μόλυνσης). Μελέτες άλλωστε έχουν επισημάνει την επίδραση του κλεισίματος των σχολείων στον περιορισμό της μετάδοσης της πανδημικής γρίπης Α (H1N1) 2009 και της εποχικής γρίπης.²⁴⁻²⁷ Επί πλέον, μελέτη σε δεδομένα από την Αγγλία και την Ουαλία επιβεβαιώνει τον βασικό ρόλο των παιδιών στη μετάδοση της νόσου και μάλιστα συμπεραίνει ότι η πλέον αποτελεσματική χρήση του αντιγριπικού εμβολίου για τη μείωση της συνολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας από τη γρίπη είναι αυτή που στοχεύει στα παιδιά εκτός από τους ηλικιωμένους.²⁸ Όσον αφορά στην εκτίμηση του R_t με τα δεδομένα μας χρησιμοποιώντας τη γραμμική παρεμβολή, αυτή σχεδόν συμπίπτει με την εκτίμηση που προέκυψε μέσω της κυβικής παρεμβολής.

Επιδημιολογικό ενδιαφέρον έχει η σύγκριση των εκτιμήσεων των δεικτών R₀ και R_t αλλά και της θνησιμότητας της γρίπης Α (H1N1) 2009 με αντίστοιχες εκτιμήσεις για την εποχική γρίπη ή προγενέστερες πανδημίες γρίπης και την πρόσφατη πανδημία COVID-19. Η μεταδοτικότητα της πανδημικής γρίπης Α (H1N1) 2009, όπως προκύπτει από την παρούσα μελέτη αλλά και από συστηματική ανασκόπηση,¹³ είναι υψηλότερη από εκείνη της εποχικής γρίπης και χαμηλότερη από τη μεταδοτικότητα των τριών πανδημιών γρίπης του 20ού αιώνα (πίν. 1). Επί πλέον, η εκτίμηση για τον R₀ της γρίπης Α (H1N1) 2009 είναι αρκετά χαμηλότερη από εκείνη για την πανδημία COVID-19 σε χώρες του εξωτερικού,²⁹⁻³¹ αλλά και στην Ελλάδα⁶ σε χρονικές περιόδους που επικρατούσε το αρχικό στέλεχος του SARS-CoV-2 (πίν. 2). Μεταγενέστερες παραλλαγές, όπως η δέλτα³² και η όμικρον,^{33,34} έχουν ακόμη υψηλότερο δείκτη αναπαραγωγής. Παράλληλα, πολλοί περισσότεροι είναι και οι θάνατοι που έχουν καταγραφεί έως τώρα από τη νόσο COVID-19 σε σχέση με τη γρίπη Α (H1N1) 2009. Πιο συγκεκριμένα, στην Ελλάδα καταγράφηκαν 140 θάνατοι από τη γρίπη Α (H1N1) 2009 την περίοδο 18 Μαΐου 2009–28 Φεβρουαρίου 2010,³ ενώ οι θάνατοι από τη λοίμωξη COVID-19 στη χώρα από την αρχή της πανδημίας έως και τις 31 Ιανουαρίου 2022 ήταν 23.500.³⁵ Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι στη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα, όπως και σε πολλές άλλες χώρες, ελήφθησαν μέτρα κοινωνικής αποστασιοποίησης, όπως το καθολικό απαγορευτικό, η τηλεργασία, η αναστολή λειτουργίας εκπαιδευτικών ιδρυμάτων και χώρων ψυχαγωγίας, το κλείσιμο χώρων εστίασης και η ευ-

Πίνακας 1. Εκτιμήσεις για τους επιδημιολογικούς δείκτες R₀ και R_t των πανδημιών γρίπης, της εποχικής γρίπης και της πανδημίας COVID-19 παγκοσμίως, όπως προέκυψαν από συστηματικές ανασκοπήσεις.

Πανδημία/επιδημία	Χρονική περίοδος	R (R ₀ ή R _t) Διάμεσος (25ο–75ο εκατοστημόριο)
A (H1N1) [ισπανική γρίπη]	1918–1920	1,80 (1,47–2,27) ^{13*}
A (H2N2) [ασιατική γρίπη]	1957–1958	1,65 (1,53–1,70) ^{13*}
A (H3N2) [γρίπη του Hong Kong]	1968–1969	1,80 (1,56–1,85) ^{13*}
A (H1N1) [γρίπη των χοίρων]	2009–2010	1,46 (1,30–1,70) ^{13*}
Εποχική γρίπη	1889–2012**	1,28 (1,19–1,37) ^{13*}
COVID-19	2019–σήμερα	2,79 (1,16***) ^{31†}

* Αριθμός αναπαραγωγής που προέκυψε από εκτιμήσεις μελετών για τον βασικό ή τον ενεργό αριθμό αναπαραγωγής

** Η διάμεση εκτίμηση για τον R (R₀ ή R_t) της εποχικής γρίπης προκύπτει από μελέτες που διεξήχθησαν για τα έτη 1889–2012

*** Αντί για το 25ο–75ο εκατοστημόριο, δίνεται το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range: IQR)

† Αφορά στο αρχικό στέλεχος του SARS-CoV-2 (εκτίμηση για την περίοδο από 1 Ιανουαρίου–7 Φεβρουαρίου 2020)

Πίνακας 2. Εκτιμήσεις για τον βασικό αριθμό αναπαραγωγής (R₀) της πανδημικής γρίπης Α (H1N1) 2009 και της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα.

Πανδημία	R ₀ (95% ΔΕ)
Γρίπη H1N1 2009	1,35 (1,16–1,57)
COVID-19 (2020–σήμερα)	2,38 (2,01–2,80) ^{6*}

* Αφορά στο αρχικό στέλεχος του SARS-CoV-2 στην Ελλάδα (εκτίμηση για την περίοδο Φεβρουαρίου–αρχές Μαρτίου 2020)

95% ΔΕ: 95% διάστημα εμπιστοσύνης

ρεία χρήση της μάσκας. Αντίστοιχα μέτρα δεν είχαν ληφθεί κατά τη διάρκεια της πανδημικής γρίπης Α (H1N1) 2009 ή είχαν ληφθεί σε πολύ πιο περιορισμένο βαθμό και βέβαια συνήθως δεν λαμβάνονται ετησίως για την αντιμετώπιση της εποχικής γρίπης.

Ένας περιορισμός της μελέτης ήταν ότι τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση των επιδημιολογικών δεικτών R₀ και R_t συλλέγονταν σε εβδομαδιαία βάση, οπότε οι εκτιμήσεις προέκυψαν εφαρμόζοντας γραμμική και κυβική παρεμβολή για την εκτίμηση του ημερήσιου αριθμού κρουσμάτων. Ένας άλλος πιθανός περιορισμός ήταν ότι δεν έγινε διάκριση σε εισαγόμενα και εγχώρια κρούσματα, αν και στη συγκεκριμένη περίοδο ο αριθμός των εισαγόμενων κρουσμάτων ήταν αμελητέος σε σχέση με τα κρούσματα από τοπική διασπορά.

Συμπερασματικά, η εκτίμηση για τον βασικό αριθμό αναπαραγωγής της πανδημικής γρίπης Α (H1N1) 2009 στην Ελλάδα συνάδει με τις εκτιμήσεις από δεδομένα

άλλων χωρών και τοποθετεί τον R_0 σε χαμηλότερα επίπεδα σε σχέση με προγενέστερες πανδημίες γρίπης, ενώ απέχει ακόμη περισσότερο από εκτιμήσεις του R_0 για την πρόσφατη πανδημία COVID-19, στην οποία παρατηρείται υψηλή μεταδοτικότητα. Παράλληλα, ο δείκτης R_0 τοποθετείται στα ανώτερα επίπεδα της εποχικής γρίπης. Όσον αφορά στη μετάδοση της πανδημικής γρίπης Α (H1N1)

2009 στην Ελλάδα, αυτή ήταν σχετικά χαμηλής έντασης στα μέσα Οκτωβρίου 2009. Στη συνέχεια όμως αυξήθηκε και κορυφώθηκε τον Νοέμβριο, ενώ τον Δεκέμβριο 2009 περιορίστηκε αισθητά, όπως προέκυψε από την πτώση του ενεργού αριθμού αναπαραγωγής σε επίπεδα <1 . Τέλος, η μετάδοση παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα (R_t πλησίον ή <1) έως τα τέλη Φεβρουαρίου 2010.

ABSTRACT

Estimation of the basic and the effective reproduction numbers for the 2009 influenza A (H1N1) in Greece

V. ENGELI, A. HATZAKIS, V. SYPSA

Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2023, 40(1):69–75

OBJECTIVE To estimate the R_0 and R_t of influenza A (H1N1) 2009 pandemic in Greece and to compare these estimates with those reported in the literature for the influenza A (H1N1) 2009 pandemic in other countries, and with those of past influenza pandemics, seasonal influenza and the COVID-19 pandemic. **METHOD** We used data on the number of laboratory-confirmed influenza A (H1N1) 2009 cases per week for the period from mid-September 2009 to February 2010 in Greece that were collected by the Hellenic Centre for Diseases Control and Prevention. The daily number of cases was obtained, using linear and cubic spline interpolation to estimate the R_t . R_0 was estimated applying the maximum likelihood method on the daily number of cases obtained from cubic spline interpolation. Finally, sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the R_0 estimate. **RESULTS** By the end of October 2009, the number of laboratory-confirmed cases of influenza A (H1N1) 2009 increased exponentially, reaching a peak at the end of November. The estimated basic reproduction number R_0 was 1.35 (95% confidence interval: 1.16–1.57). R_t was close to 1 in mid-October 2009; it increased subsequently and reached close to 1.4 in early November, then in December 2009 it declined below 1 and remained at low levels until the end of February 2010. **CONCLUSIONS** The estimation of the basic reproduction number of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in Greece is in line with estimates provided by other countries, and places R_0 at lower levels compared to R_0 estimates for both previous influenza pandemics and the COVID-19 pandemic. In addition, the estimated 2009 R_0 is similar to the higher estimates for R_0 of seasonal influenza.

Key words: Basic reproduction number, COVID-19 pandemic, Effective reproduction number, Influenza A (H1N1) 2009, Influenza pandemics

Βιβλιογραφία

- FRASER C, DONNELLY CA, CAUCHEMEZ S, HANAGE WP, VAN KERKHOVE MD, HOLLINGSWORTH TD ET AL. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): Early findings. *Science* 2009, 324:1557–1561
- SYPSA V, PAVLOPOULOU I, HATZAKIS A. Use of an inactivated vaccine in mitigating pandemic influenza A (H1N1) spread: A modelling study to assess the impact of vaccination timing and prioritisation strategies. *Euro Surveill* 2009, 14:19356
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Deaths and hospitalizations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Greece, May 2009–February 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010, 59:682–686
- KENTRO ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ. Επιδημιολογία και πρόληψη της γρίπης. Ενημερωτικό Δελτίο ΚΕΕΛΠΝΟ, Αθήνα, 2011. Διαθέσιμο στο: http://www.ish.gr/content/attachements.el/keelpno_newsletter_september2011.pdf
- SYPSA V, BONOVAS S, TSIODRAS S, BAKA A, EFSTATHIOU P, MALLIORI M ET AL. Estimating the disease burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) from surveillance and household surveys in Greece. *PLoS One* 2011, 6:e20593
- SYPSA V, ROUSSOS S, PARASKEVIS D, LYTRAS T, TSIODRAS S, HATZAKIS A. Effects of social distancing measures during the first epidemic wave of severe acute respiratory syndrome infection, Greece. *Emerg Infect Dis* 2021, 27:452–462

7. ZEILEIS A, GROTHENDIECK G. Zoo: S3 infrastructure for regular and irregular time series. *J Stat Softw* 2005, 14:1–27
8. CORI A, FERGUSON NM, FRASER C, CAUCHEMEZ S. A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics. *Am J Epidemiol* 2013, 178:1505–1512
9. CARRAT F, VERGU E, FERGUSON NM, LEMAITRE M, CAUCHEMEZ S, LEACH S ET AL. Time lines of infection and disease in human influenza: A review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008, 167:775–785
10. OBADIA T, HANEEF R, BOËLLE PY. The R₀ package: A toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012, 12:147
11. WHITE LF, PAGANO M. A likelihood-based method for real-time estimation of the serial interval and reproductive number of an epidemic. *Stat Med* 2008, 27:2999–3016
12. WALLINGA J, LIPSITCH M. How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers. *Proc Biol Sci* 2007, 274:599–604
13. BIGGERSTAFF M, CAUCHEMEZ S, REED C, GAMBHIR M, FINELLI L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: A systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2014, 14:480
14. BOËLLE PY, ANSART S, CORI A, VALLERON AJ. Transmission parameters of the A/H1N1 (2009) influenza virus pandemic: A review. *Influenza Other Respir Viruses* 2011, 5:306–316
15. CORI A, VALLERON AJ, CARRAT F, TOMBA SG, THOMAS G, BOËLLE PY. Estimating influenza latency and infectious period durations using viral excretion data. *Epidemics* 2012, 4:132–138
16. COWLING BJ, FANG VJ, RILEY S, PEIRIS JSM, LEUNG GM. Estimation of the serial interval of influenza. *Epidemiology* 2009, 20:344–347
17. HAHNÉ S, DONKER T, MEIJER A, TIMEN A, VAN STEENBERGEN J, OSTERHAUS A ET AL. Epidemiology and control of influenza A (H1N1)v in the Netherlands: The first 115 cases. *Euro Surveill* 2009, 14:19267
18. HENS N, CALATAYUD L, KURKELA S, TAMME T, WALLINGA J. Robust reconstruction and analysis of outbreak data: Influenza A (H1N1)v transmission in a school-based population. *Am J Epidemiol* 2012, 176:196–203
19. WHITE LF, WALLINGA J, FINELLI L, REED C, RILEY S, LIPSITCH M ET AL. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respir Viruses* 2009, 3:267–276
20. OPATOWSKI L, FRASER C, GRIFFIN J, DE SILVA E, VAN KERKHOVE MD, LYONS EJ ET AL. Transmission characteristics of the 2009 H1N1 influenza pandemic: Comparison of 8 Southern hemisphere countries. *PLoS Pathog* 2011, 7:e1002225
21. HSIEH YH, FISMAN DN, WU J. On epidemic modeling in real time: An application to the 2009 novel A (H1N1) influenza outbreak in Canada. *BMC Res Notes* 2010, 3:283
22. NISHIURA H, CASTILLO-CHAVEZ C, SAFAN M, CHOWELL G. Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Euro Surveill* 2009, 14:19227
23. ΓΚΙΟΥΛΑ Γ, ΜΕΛΙΔΟΥ Α, ΕΞΗΝΤΑΡΗ Μ, ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Δ, ΧΑΤΖΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΔΙΖΑ Ε ΚΑΙ ΣΥΝ. Επιδημιολογικά δεδομένα της πανδημίας γρίπης (H1N1) 2009 στη Βόρεια Ελλάδα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2011, 28:103–105
24. SYPSA V, HATZAKIS A. School closure is currently the main strategy to mitigate influenza A (H1N1)v: A modeling study. *Euro Surveill* 2009, 14:19240
25. WU JT, COWLING BJ, LAU EHY, IP DKM, HO LM, TSANG T ET AL. School closure and mitigation of pandemic (H1N1) 2009, Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2010, 16:538–541
26. LITVINOVA M, LIU QH, KULIKOV ES, AJELLI M. Reactive school closure weakens the network of social interactions and reduces the spread of influenza. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019, 116:13174–13181
27. CAUCHEMEZ S, VALLERON AJ, BOELLE PY, FLAHAULT A, FERGUSON NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 2008, 452:750–754
28. BAGUELIN M, FLASCHE S, CAMACHO A, DEMIRIS N, MILLER E, EDMUNDS WJ. Assessing optimal target populations for influenza vaccination programmes: An evidence synthesis and modelling study. *PLoS Med* 2013, 10:e1001527
29. CEREDA D, MANICA M, TIRANI M, ROVIDA F, DEMICHELI V, AJELLI M ET AL. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *Epidemics* 2021, 37:100528
30. LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y ET AL. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020, 382:1199–1207
31. LIU Y, GAYLE AA, WILDER-SMITH A, ROCKLÖV J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020, 27:taaa021
32. LIU Y, ROCKLÖV J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med* 2021, 28:taab124
33. NISHIURA H, ITO K, ANZAI A, KOBAYASHI T, PIANTHAM C, RODRÍGUEZ-MORALES AJ. Relative reproduction number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) compared with Delta variant in South Africa. *J Clin Med* 2021, 11:30
34. ITO K, PIANTHAM C, NISHIURA H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *J Med Virol* 2022, 94:2265–2268
35. ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ. Ημερήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης λοίμωξης από τον νέο κορωνοϊό (COVID-19): Δεδομένα έως 31 Ιανουαρίου 2022, ώρα 15:00. ΕΟΔΥ, Αθήνα, 2022. Διαθέσιμο στο: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2022/01/covid-gr-daily-report-20220131.pdf>

Corresponding author:

V. Sypsa, Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, 75 Mikras Asias street, 115 27 Athens, Greece
e-mail: vsipsa@med.uoa.gr