



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθύντρια Καθηγήτρια Μουχτούρη Βαρβάρα

Διδακτορική Διατριβή

«Κυλιόμενη οροεπιδημιολογική μελέτη COVID-19 στην Ελλάδα»

υπό

της Μπογογιαννίδου Ζαχαρούλας

Ιατρός, άνευ ειδικότητας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2025

[1]

© 2025 ΜΠΟΓΟΓΙΑΝΝΙΔΟΥ ΖΑΧΑΡΟΥΛΑ

[2]

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (09-10-2025
Συνέλευση του Τμήματος):**

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Χατζηχριστοδούλου Χριστάκης Καθηγητής, Υγιεινή και Επιδημιολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Σπελέτας Ματθαίος Καθηγητής, Ιατρική Ανοσολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Πετεινάκη Ευθυμία Καθηγήτρια, Ιατρική Βιοπαθολογία - Κλινική Μικροβιολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
4^{ος} Εξεταστής	Μουχτούρη Βαρβάρα Καθηγήτρια, Υγιεινή και Επιδημιολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
5^{ος} Εξεταστής	Ραχιώτης Γεώργιος Καθηγητής, Επιδημιολογία και Επαγγελματική Υγιεινή, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6^{ος} Εξεταστής	Καλαλά Φανή Επίκουρος Καθηγήτρια, Ιατρική Ανοσολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
7^{ος} Εξεταστής	Σάρρου Στυλιανή Επίκουρος Καθηγήτρια, Ιατρική Ανοσολογία, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί το επιστέγασμα μιας μακρόχρονης πορείας γεμάτης προκλήσεις, κόπο, αλλά και πολύτιμες εμπειρίες. Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη σε όλους και όλες που συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση αυτού του έργου.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου, τον κύριο Χατζηχριστοδούλου Χρήστο, για την αδιάκοπη υποστήριξη, την επιστημονική καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνάς μου. Η συμβολή του υπήρξε καθοριστική όχι μόνο για την ολοκλήρωση της διατριβής αλλά και για την πορεία μου μέχρι τώρα.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω και στα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον κύριο Σπελέτα Ματθαίο και τον κυρία Πετεινάκη Ευθυμία, για τις πολύτιμες παρατηρήσεις, την εποικοδομητική κριτική και την ενθάρρυνσή τους καθ' όλη τη διάρκεια των ετών.

Ευχαριστώ επίσης τους/τις συναδέλφους και συνεργάτες μου στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας για το υποστηρικτικό περιβάλλον συνεργασίας που διαμόρφωσαν, χωρίς το οποίο το παρόν έργο δεν θα ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθεί.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλω στην οικογένειά μου για τη στήριξή της σε όλα τα στάδια της ζωής μου. Στους γονείς μου, για την αμέριστη αγάπη, υποστήριξη και διαρκή ενθάρρυνση, και φυσικά στη σκυλίτσα μου για την κατανόηση, την υπομονή και τη στήριξή της, που ήταν κυριολεκτικά πάντα δίπλα μου κατά τη συγγραφή αυτή της διατριβής.

Τέλος, ευχαριστώ όλους και όλες που, με τον τρόπο τους, άφησαν το αποτύπωμά τους σε αυτή την πορεία, ακόμη κι αν δεν αναφέρονται ονομαστικά. Σε όλους/ες σας, οφείλω ένα μεγάλο "ευχαριστώ".

Μπογογιαννίδου Ζαχαρούλα

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Η Μπογογιαννίδου Ζαχαρούλα αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας τον Σεπτέμβριο του 2019 με βαθμό 7,95/10 (Λίαν Καλώς) και ήταν υποψήφια Διδάκτωρ του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας από τον Ιούλιο 2020 (31.07.2020, Αρ. πρωτ.: 3991).

Με την έναρξη της πανδημίας COVID-19, ως υποψήφια διδάκτορας συμμετείχε ενεργά στη διεξαγωγή οροεπιδημιολογικής μελέτης για την COVID-19. Τον Ιούλιο του 2020, στη συνεδρίαση της Γενικής Συνέλευσης του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας στις 31.07.2020, εγκρίθηκε και ανακοινώθηκε η έναρξη της διδακτορικής διατριβής που εκπονεί με θέμα «Κυλιόμενη οροεπιδημιολογική μελέτη COVID-19 στην Ελλάδα» (Αρ. πρωτ.: 3991). Η υποψία διδάκτωρ έχει συμμετάσχει με τα αποτελέσματα της διδακτορικής διατριβής στη συγγραφή άρθρων που έχουν δημοσιευθεί σε αξιολογημένα ιατρικά περιοδικά και σε ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια.

Σχετικά με την εργασιακή εμπειρία, από τον Οκτώβριο του 2019 είναι ερευνήτρια στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα και δράσεις σχετικά με τη COVID-19, την επιτήρηση-επαγρύπνηση-καταπολέμηση της ελονοσίας σε επιλεγμένες περιοχές της Ελλάδας, τις επιπτώσεις της κλιματικής αλλαγής στην εγκυμοσύνη, τον τρόπο διαχείρισης και τις επιπτώσεις της κακοκαιρίας Daniel και Elias στην περιοχή της Θεσσαλίας, και την αντιμικροβιακή αντοχή. Συμμετέχει επίσης, στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής στα προπτυχιακά μαθήματα «Επιδημιολογία και Εφαρμοσμένη Ιατρική Έρευνα» του χειμερινού εξαμήνου και «Κοινωνική και Προληπτική Ιατρική» του εαρινού εξαμήνου. Επίσης, συμμετέχει στο μάθημα επιλογής «Επιδημιολογία και Πρόληψη Λοιμωδών

Νοσημάτων – Παγκόσμιες Απειλές Δημόσιας Υγείας». Κατά το χρονικό διάστημα από τον Φεβρουάριο του 2021 έως το Φεβρουάριο του 2022 υπηρέτησε στο Κέντρο Υγείας Σκοπέλου στο πλαίσιο εκπλήρωσης της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου. Στη συνέχεια, μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2023, υπηρέτησε ως ειδικευόμενη ιατρός Παιδιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

Από τον Σεπτέμβριο του 2024 είναι εκπαιδευόμενη στο Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στην Επιδημιολογία Πεδίου (EPIET) του ECDC. Από τον Οκτώβριο του 2023 είναι μεταπτυχιακή φοιτήτρια στο “MSc in Public Health and Maritime Transport” του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Έχει λάβει πιστοποιημένη εκπαίδευση για: 1) European Paediatric Advanced Life Support (EPALS) Provider + Instructor Candidate (05/2023), 2) European Paediatric Immediate Life Support (EPILS) Provider + Instructor Candidate (05/2023), 3) Neonatal Life Support (NLS) Provider + Instructor Candidate (10/2022).

«Κυλιόμενη οροεπιδημιολογική μελέτη COVID-19 στην Ελλάδα»

ΜΠΟΓΟΓΙΑΝΝΙΔΟΥ ΖΑΧΑΡΟΥΛΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Χατζηχριστοδούλου Χριστάκης (Επιβλέπων)**, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Σπελέτας Ματθαίος**, Καθηγητής Ιατρικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
3. **Πετεινάκη Ευθυμία**, Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Περίληψη

Η COVID-19, η νόσος δηλαδή που προκαλείται από τον SARS-CoV-2, αποτέλεσε μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία κατά τον 21^ο αιώνα. Στην Ελλάδα, όπως και διεθνώς, η εκτίμηση της πραγματικής διασποράς της λοίμωξης ήταν δυσχερής, καθώς τα επίσημα δηλωμένα κρούσματα βασίζονταν αποκλειστικά στις διαγνώσεις με των θετικών μοριακών ελεγχών, ενώ σημαντικός αριθμός ασυμπτωματικών ή ήπιων περιστατικών δεν ελέγχονταν και επομένως δεν διαγιγνώσκονταν. Ως εκ τούτου, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες αποτελούν πολύτιμο εργαλείο, καθώς επιτρέπουν την αποτύπωση του οροεπιπολασμού στον πληθυσμό και συμβάλλουν στην ακριβέστερη εκτίμηση της κυκλοφορίας του ιού στην κοινότητα.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ως κυλιόμενη συγχρονική οροεπιδημιολογική μελέτη με σκοπό την εκτίμηση του οροεπιπολασμού της λοίμωξης από SARS-CoV-2 στην Ελλάδα κατά την προ-εμβολιαστική περίοδο, Μάρτιος–Δεκέμβριος 2020. Υπολογίστηκε το ελάχιστο απαιτούμενο δείγμα για κάθε περιφερειακή ενότητα και κάθε φύλο και ηλικιακή ομάδα που θα έπρεπε να συλλέγεται. Σε αυτό το πλαίσιο συγκέντρωσης των δειγμάτων, δημιουργήθηκε ένα δίκτυο δημόσιων και ιδιωτικών μικροβιολογικών και βιοχημικών εργαστηρίων τα οποία συνέλεξαν και απέστειλαν εναπομείναντα δείγματα ορού από άτομα τα οποία υποβάλλοντας σε έλεγχο για λογο που δεν σχετίζοταν με την COVID-19. Κατόπιν συνέναισης των ατόμων, το εναπομείαν δείγμα ορού τους συλλεγόταν και αποστελλόταν στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας προκειμένου να ελεγχθεί για παρουσία αντισωμάτων IgG. Ο εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιούνταν με ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας. Υπολογίστηκε ο αδρός μηνιαίος οροεπιπολασμός (S1) καθώς και ο οροεπιπολασμός σταθμισμένος ανά φύλο, ηλικία και περιοχή (S2), διορθωμένος για την

ευαισθησία και την ειδικότητα της μεθόδου (S3), και κατόπιν λαμβάνοντας υπ' όψιν και τα επιβεβαιωμένα κρούσματα που είχαν δηλωθεί στον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (S4).

Συνολικά συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν 55.945 εναπομείναντα δείγματα ορού από 67 Περιφερειακές Ενότητες της χώρας, καλύπτοντας δηλαδή σχεδόν όλη τη επικράτεια. Ο μηνιαίος οροεπιπολασμός S4 εκτιμήθηκε ως εξής: Μάρτιος 0,02%, Απρίλιος 0,25%, Μάιος 0,35%, Ιούνιος 0,19%, Ιούλιος 0,25%, Αύγουστος 0,35%, Σεπτέμβριος 0,51%, Οκτώβριος 0,64%, Νοέμβριος 2,03% και Δεκέμβριος 4,58%. Αν και γενικά ο οροεπιπολασμός κατά τη διάρκεια του 2020 παραμένει σε χαμηλά επίπεδα (<5%), που μπορεί να οφείλεται στην έγκαιρη εφαρμογή περιοριστικών μέτρων, η πορεία του αποτυπώνει μια αυξητική τάση από τον Σεπτέμβριο και έκτοτε, που εντείνεται το Νοέμβριο και ιδίως τον Δεκέμβριο 2020.

Η μελέτη κατέδειξε ότι για κάθε επιβεβαιωμένο COVID-19 κρούσμα αντιστοιχούσαν έως και δέκα λοιμώξεις στην κοινότητα, στοιχείο που υπογραμμίζει την ύπαρξη των «σιωπηλών» λοιμώξεων. Παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις ανά περιοχή, φύλο, και ηλικιακή ομάδα με τους νεαρούς ενήλικες 19- 29 ετών να συμβάλλουν καθοριστικά στη διαμόρφωση της πορείας της COVID-19 στην Ελλάδα, πιθανότατα λόγω του ότι διευκόλυναν την μετάδοση του SARS-CoV-2 μέσω της αυξημένης κοινωνικής δραστηριότητας. Επιπλέον, υπολογίστηκαν οι δείκτες θνητότητας: ο δείκτης θνητότητας ανά κρούσμα (CFR) ήταν συστηματικά υψηλότερος από τον δείκτη θνητότητας ανά λοίμωξη (IFR), επιβεβαιώνοντας ότι οι αρχικές εκτιμήσεις υπερεκτιμούσαν τη σοβαρότητα της λοίμωξης.

Εξετάστηκε επίσης εάν ο τουρισμός επηρέασε την πορεία της πανδημίας στην Ελλάδα, χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα την Κρήτη, που αποτελεί δημοφιλή τουριστικό προορισμό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, παρά την έντονη τουριστική κίνηση μετά την άρση των περιορισμών, ο οροεπιπολασμός στην Κρήτη παρέμεινε χαμηλότερος σε σχέση με την ηπειρωτική Ελλάδα (Κρήτη: S4=2,58%, VS Ηπειρωτική Ελλάδα: S4=10.75%), γεγονός που

υποδηλώνει ότι ο τουρισμός, υπό συνθήκες εφαρμογής στοχευμένων υγειονομικών μέτρων, δεν επέδρασε καθοριστικά στη μακροπρόθεσμη πορεία της πανδημίας.

Συνολικά, η διατριβή παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση της δυναμικής της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα. Αναδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο των οροεπιδημιολογικών μελετών στη συμπλήρωση των δεδομένων επιτήρησης, στην εκτίμηση της πραγματικής επίπτωσης και της θνητότητας, καθώς και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μη φαρμακευτικών μέτρων δημόσιας υγείας. Τα αποτελέσματα μπορούν να αξιοποιηθούν στον σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων για μελλοντικές υγειονομικές απειλές και στη βελτίωση της ετοιμότητας του συστήματος υγείας απέναντι σε νέες επιδημίες/πανδημίες.

Summary

COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2, constituted one of the most significant public health challenges of the 21st century. In Greece, as elsewhere internationally, estimating the true spread of the infection was difficult, since officially reported cases were based exclusively on positive molecular test diagnoses, while a substantial number of asymptomatic or mild cases went untested and therefore undiagnosed. As a result, seroepidemiological studies serve as a valuable tool, as they allow for mapping the seroprevalence in the population and contribute to a more accurate assessment of the circulation of the virus within the community.

This study was designed as a rolling cross-sectional seroepidemiological study, aiming to estimate the seroprevalence of SARS-CoV-2 infection in Greece during the pre-vaccination period, March–December 2020. The minimum required sample size was calculated for each regional unit, as well as for each sex and age group. To collect samples, a network of public and private microbiology and biochemistry laboratories was established. These laboratories collected and sent leftover serum samples from individuals who had undergone testing for reasons unrelated to COVID-19. With the individuals' consent, their residual serum samples were gathered and sent to the Laboratory of Hygiene and Epidemiology of the University of Thessaly for IgG antibody testing. Laboratory analysis was conducted using a chemiluminescence immunoassay. Crude monthly seroprevalence (S1) was calculated, along with seroprevalence weighted by sex, age, and region (S2), corrected for the sensitivity and specificity of the method (S3), and further adjusted by taking into account confirmed cases reported to the National Public Health Organization (S4).

In total, 55,947 leftover serum samples were collected and analyzed from 67 Regional Units across the country, covering almost the entire territory. The monthly S4 seroprevalence was estimated as follows: March 0.02%, April 0.25%, May 0.35%, June 0.19%, July 0.25%, August 0.35%, September 0.51%, October 0.64%, November 2.03%, and December 4.58%. Although seroprevalence during 2020 remained low (<5%), likely due to the timely implementation of restrictive public health measures, the trend showed a steady increase from September onward, rising more sharply in November and especially December 2020.

The study demonstrated that for every confirmed COVID-19 case, there were up to ten infections in the community, highlighting the presence of “silent” infections. Differences were observed by region, sex, and age group, with young adults aged 19–29 playing a decisive role in shaping the course of COVID-19 in Greece—likely because they facilitated SARS-CoV-2 transmission through increased social activity. Furthermore, mortality indices were calculated: the case fatality rate (CFR) was consistently higher than the infection fatality rate (IFR), confirming that initial estimates overestimated the severity of the infection.

The study also examined whether tourism affected the course of the pandemic in Greece, using Crete as an example, since it is a popular tourist destination. The results showed that despite intense tourist activity after the lifting of restrictions, seroprevalence in Crete remained lower than in mainland Greece (Crete: S4=2.58% vs. Mainland Greece: S4=10.75%). This finding suggests that tourism, under conditions of targeted public health measures, did not decisively impact the long-term course of the pandemic.

In conclusion, the dissertation provides important insights into understanding the dynamics of the COVID-19 pandemic in Greece. It highlights the crucial role of

seroepidemiological studies in complementing surveillance data, estimating true incidence and mortality, and evaluating the effectiveness of non-pharmaceutical public health measures. The results can be utilized in designing targeted interventions for future health threats and in improving the preparedness of the healthcare system against new epidemics or pandemics.

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	19
1.1 Ο ιός SARS-CoV-2	19
1.1.1 Γενικές πληροφορίες για τον SARS-CoV-2 και άλλους κορωνοϊούς.....	19
1.1.2 Τρόποι μετάδοσης του SARS-CoV-2	21
1.1.3 Κλινική εικόνα	22
1.1.4 Ανοσολογική απάντηση.....	23
1.1.5 Παθογένεια	24
1.1.6 Εργαστηριακή διάγνωση.....	24
1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα για την COVID-19	24
1.3 Χρονολογική ανασκόπηση της επιδημιολογικής κατάστασης στην Ελλάδα και των εφαρμόσιμων μη-φαρμακευτικών μέτρων δημόσιας υγείας	25
1.4 Περιγραφή του τουριστικού κύματος στην Κρήτη.....	28
1.5 Η σημασία των οροεπιδημιολογικών μελετών	28
1.5.1 Γενικά πλεονεκτήματα των οροεπιδημιολογικών μελετών.....	28
1.5.2 Ο ρόλος των επιδημιολογικών μελετών κατά την περίοδο της πανδημίας.....	30
1.6 Σκοπός της παρούσας μελέτης	32
Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	34
2.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	34
2.2 Πληθυσμός στόχος - Πληθυσμός μελέτης	34

2.3 Συλλογή δεδομένων	35
2.4 Υπολογισμός δείγματος	36
2.5 Αποθήκευση και αποστολή των υπολειπόμενων δειγμάτων ορού	43
2.6 Εργαστηριακή ανάλυση	44
2.7 Έγκριση από Επιτροπή Ηθικής Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας	46
2.8 Στατιστική ανάλυση	47
2.8.1 Σταθμισμένος επιπολασμός (Weighted prevalence)	47
2.8.2 Αποτελεσματικό μέγεθος δείγματος (Effective sample size).....	49
2.8.3 Μελέτη επίδρασης του τουρισμού στο οροεπιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας	50
2.8.4 Συνολική εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων με βάση τα αποτελέσματα οροεπιπολασμού – Περαιτέρω ανάλυση με χρήση παραδοχών	51
Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	55
3.1 Αποτελέσματα Μαρτίου – Απριλίου 2020	55
3.2 Αποτελέσματα Μαΐου – Αυγούστου 2020	65
3.3 Αποτελέσματα Σεπτεμβρίου - Δεκεμβρίου 2020.....	82
3.4 Επίδραση του τουρισμού στο οροεπιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας.....	91
3.4.1 Μηνιαίος οροεπιπολασμός στον πληθυσμό της Κρήτης	91
3.4.2 Οροεπιπολασμός στον πληθυσμό της Κρήτης ανά ηλικιακή ομάδα	106

3.4.3 Οροεπιπολασμός στον πληθυσμό της Κρήτης ανά φύλο	107
3.4.4. Σύγκριση του οροεπιπολασμού στον πληθυσμό της Κρήτης με τον οροεπιπολασμό στον πληθυσμό της ηπειρωτικής Ελλάδας	108
3.4.5. Εκτιμώμενος οροεπιπολασμός, Δείκτης Θνητότητας Κρουσμάτων (CFR) και Δείκτης Θνητότητας Λοιμώξεων (IFR) ανά μήνα στην Κρήτη	109
3.5 Συνολική εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων με βάση τα αποτελέσματα οροεπιπολασμού – Περαιτέρω ανάλυση με χρήση παραδοχών, Μάρτιος- Δεκέμβριος 2020	

111

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση125

4.1 Η αξία των οροεπιδημιολογικών μελετών	125
4.2 Περίοδος Μάρτιος-Απρίλιος 2020	125
4.3 Περίοδος Μάιος-Αύγουστος 2020	127
4.4 Περίοδος Σεπτέμβριος- Δεκέμβριος 2020.....	132
4.5 Επίδραση του τουρισμού στο οροεπιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας.....	133
4.5.1 Υγειονομικά μέτρα ταξιδιού, προφίλ τουριστών και περιορισμένη επαφή με τον τοπικό πληθυσμό.....	134
4.5.2 Θεωρία του «παθογονικού στρες»	134
4.5.3 Παραδείγματα συρροών χωρίς μακροπρόθεσμες επιπτώσεις	135
4.5.4 Εποχικότητα	135
4.5.5 Επιβεβαίωση μέσω μοριακής επιδημιολογίας	136

4.5.6 Προσαρμογή στις τρέχουσες συνθήκες	136
4.5.7 Θέμα που απαιτεί περαιτέρω μελέτη	136
4.6 Συμπεράσματα για την προ-εμβολιαστική περίοδο, Μάρτιος-Δεκέμβριος 2020	137
Κεφάλαιο 5 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα της μελέτης	141
Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα.....	142
Βιβλιογραφία	144

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή

1.1 Ο ιός SARS-CoV-2

1.1.1 Γενικές πληροφορίες για τον SARS-CoV-2 και άλλους κορωνοϊούς

Στις 31 Δεκεμβρίου του 2019 ανακοινώθηκαν από τις κινεζικές αρχές 27 κρούσματα πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας στην πόλη Ουχάν (Wuhan) στην Κίνα (1). Τα περιστατικά αυτά συσχετίζονταν με την ψαραγορά Χουανάν στην οποία, πέρα από ψάρια, ήταν προς

[19]

πώληση και διάφορα άλλα ζώα όπως κοτόπουλα, νυχτερίδες, μαρμότες, φασιανοί, ελάφια, φίδια, κουνέλια και άλλα άγρια ζώα (2). Η συσχέτιση αυτή έθεσε υποψίες για μεταπήδηση (spill over) του αιτιολογικού παράγοντα από κάποιο ζώο στον άνθρωπο.

Στις 7 Ιανουαρίου 2020 απομονώθηκε ο αιτιολογικός παθογόνος μικροοργανισμός για αυτά τα κρούσματα πνευμονίας και στις 12 Ιανουαρίου 2020 διαμοιράστηκε από τις κινεζικές αρχές η γενετική του ακολουθία (3). Αφορούσε έναν καινούριο βήτα κορωνοϊό, ο οποίος ονομάστηκε Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Η ασθένεια που προκαλεί ο SARS-CoV-2 ονομάστηκε νόσος κορωνοϊού 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19). Η επιδημία COVID-19 εξελίχθηκε ραγδαία και χαρακτηρίστηκε σύντομα, στις 11 Μαρτίου 2020, από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως πανδημία (4).

Το όνομα «κορωνοϊός» οφείλεται στο σχήμα κορώνας που έχει ο ιός στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, για το οποίο είναι υπεύθυνη η γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας ακίδας (Spike protein) του ιού. Οι κορωνοϊοί έχουν μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας (5). Χωρίζονται σε τέσσερα (4) γένη: τους άλφα, τους βήτα, τους γάμμα και τους δέλτα κορωνοϊούς (5). Οι κορωνοϊοί είναι γένος της οικογένειας Coronaviridae, που ανήκει στην τάξη Nidovirales (5). Άλλοι κορωνοϊοί που προσβάλλουν τον άνθρωπο και βρέθηκαν στο μικροσκόπιο της δημόσιας υγείας είναι ο κορωνοϊός SARS (πρώτη εμφάνιση: Κίνα, 2003) και ο κορωνοϊός MERS (πρώτη εμφάνιση: Σαουδική Αραβία, 2012), οι οποίοι προκάλεσαν έξαρση αναπνευστικών λοιμώξεων (6). Ο κορωνοϊός SARS μετά το 2004 εξαλείφθηκε, ενώ ο κορωνοϊός MERS συνεχίζει μέχρι και σήμερα να προκαλεί κρούσματα. Επίσης, άλλοι τέσσερις κορωνοϊοί, οι HCoV-229E και HCoV-NL63 (α-κορωνοϊοί), HCoV-OC43 και HCoV-HKU1 (β-κορωνοϊοί) προκαλούν συχνά λοιμώξεις στον άνθρωπο και συγκεκριμένα, προκαλούν κοινό κρυολόγημα (6).

1.1.2 Τρόποι μετάδοσης του SARS-CoV-2

Όπως προαναφέρθηκε, τα πρώτα περιστατικά πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας συσχετίζονταν με την ψαραγορά Χουανάν και θεωρήθηκε ως πιθανό σενάριο η μεταπήδηση (spill-over) του ιού από κάποιο ζώο στον άνθρωπο. Στη συνέχεια όμως, με την εμφάνιση κρουσμάτων που δεν συσχετίζονταν με την ψαραγορά αλλά με επαφή με κρούσματα πνευμονίας, ισχυροποιήθηκε η πιθανότητα μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Ο ιός SARS-CoV-2 μεταδίδεται από άτομο σε άτομο μέσω σταγονιδίων που φέρουν τον ιό (7). Όταν ένα μολυσμένο άτομο αναπνέει, τραγουδάει, μιλάει, βήχει ή φτερνίζεται, απελευθερώνει μολυσματικά σταγονίδια στον αέρα (8). Η έκθεση μπορεί να συμβεί όταν τα σταγονίδια του αναπνευστικού εισπνέονται ή έρχονται σε επαφή με βλεννογόνους επίνουσου ατόμου σε κοντινή απόσταση, μικρότερη από 1,5 μέτρο (για παράδειγμα ρινική κοιλότητα, στοματική κοιλότητα) (8). Σε εσωτερικούς χώρους, τα σταγονίδια μπορούν να παραμείνουν, ακόμα και αφού έχει αποχωρήσει το μεταδοτικό άτομο από το δωμάτιο (8). Ο κίνδυνος μόλυνσης αυξάνεται όσο πιο στενή είναι η επαφή με το μολυσμένο άτομο και όσο μεγαλύτερης διάρκειας η επαφή, ιδιαίτερα σε χώρους με κακό αερισμό ή σε πολυσύχναστα περιβάλλοντα (8). Δραστηριότητες που αυξάνουν την παραγωγή των σταγονιδίων και αερολύματος, όπως το τραγούδι, το ζητωκραύγασμα ή η άσκηση, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο μετάδοσης. Η μόλυνση επίνουσου ατόμου από επιμολυσμένες επιφάνειες ή αντικείμενα είναι δυνατή αλλά δεν συμβάλλει σημαντικά σε νέες λοιμώξεις (9).

Τα άτομα με COVID-19 μπορούν να είναι μολυσματικά από 1–2 ημέρες πριν και έως και 8–10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (8). Η πλειονότητα της μετάδοσης φαίνεται να συμβαίνει κατά τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης, ιδιαίτερα τις 1–2 ημέρες πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων και μέσα στις πρώτες ημέρες από την έναρξή τους. Άτομα που είναι

ασυμπτωματικά μπορούν επίσης να μεταδώσουν τον ιό (8, 10). Ο ρυθμός βασικής αναπαραγωγής (R_0) του αρχικού στελέχους του SARS-CoV-2 υπολογίστηκε στο 2-3, υποδηλώνοντας ότι ένα κρούσμα οδηγεί σε 2-3 νέες λοιμώξεις (11).

Ο σωστός τρόπος χρήσης της μάσκας συγκρατεί τα σταγονίδια και αποτελεί βασικό μέτρο περιορισμού της διασποράς της λοίμωξης στην κοινότητα. Κύριος στόχος της χρήσης της μάσκας είναι η προστασία των επίνοσων ατόμων γύρω από το μολυσματικό άτομο. Οι συνήθεις κατηγορίες масκών που κυκλοφορούν στο εμπόριο είναι: η χειρουργική μάσκα, η μη χειρουργική μάσκα και η μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας με/ή χωρίς βαλβίδα. Η χειρουργική μάσκα χρησιμοποιείται καθημερινά σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, από το υγειονομικό προσωπικό. Καλύπτει το στόμα, τη μύτη και το πηγούνι του προσωπικού, ώστε να μην εκτεθεί σε σταγονίδια που προέρχονται από τους ασθενείς. Η μη χειρουργική μάσκα, είναι συνήθως κατασκευασμένη από ύφασμα και δεν προορίζεται για χρήση σε δομές υγείας ή από επαγγελματίες υγείας. Χρησιμοποιείται από το ευρύ κοινό με στόχο την κάλυψη του προσώπου (μύτη και στόμα) του ατόμου που τη φορά. Η μάσκα υψηλής αναπνευστικής προστασίας με/ή χωρίς βαλβίδα, προορίζεται για χρήση από επαγγελματίες υγείας και δεν συνιστάται για χρήση από το κοινό. Είναι σχεδιασμένη για την προστασία του ατόμου που τη φορά και κατατάσσεται στον εξοπλισμό ατομικής προστασίας του υγειονομικού προσωπικού, καθώς παρεμποδίζει την έκθεσή του σε αερογενώς μεταδιδόμενους μικροοργανισμούς.

1.1.3 Κλινική εικόνα

Το επίνοσο άτομο που είχε εκτεθεί στο αρχικό στέλεχος του SARS-CoV-2 παρουσίαζε μια περίοδο επώασης 5-6 ημερών κατά μέσο όρο (12). Κατά την έναρξη της πανδημίας, είχε εκτιμηθεί ότι το 97,5% των μολυσμένων ατόμων εκδηλώνει συμπτώματα εντός των πρώτων

12 ημερών (13). Στο 81% των περιπτώσεων η COVID-19 εκδηλωνόταν ως λοίμωξη του αναπνευστικού με ήπια συμπτώματα (14). Τα συχνότερα αναφερόμενα συμπτώματα ήταν ο πυρετός, ο ξηρός βήχας, το αίσθημα κόπωσης, η φαρυγγαλγία, οι αρθραλγίες, οι μυαλγίες, η δύσπνοια, η ανοσμία, η αγευσία και τα γαστρεντερικά προβλήματα (π.χ. διάρροια, κοιλιακό άλγος) (12). Το 14% των κρουσμάτων είχε υπολογιστεί ότι νοσούν σοβαρά, με εικόνα βαριάς πνευμονίας, και στο 5% η κατάστασή τους χαρακτηριζόταν ως κρίσιμη (αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτικό σοκ κ.ά.) (14).

Η θνητότητα της COVID-19 διαφέρει σημαντικά ανά ηλικιακή ομάδα και από περιοχή σε περιοχή. Στην έναρξη της πανδημίας, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, είχε υπολογιστεί ότι η συνολική θνητότητα της COVID-19 ήταν 3,4% (15). Ωστόσο, είχε επισημανθεί ότι πιθανώς ήταν μικρότερη καθώς τα ασυμπτωματικά άτομα, όπως και αυτά με ήπια συμπτώματα, δεν διαγιγνώσκονταν αφού δεν αναζητούσαν ιατρική βοήθεια. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, εμφανίστηκαν νέα στελέχη, που διέφεραν στη θνητότητα από το αρχικό στέλεχος (16). Επίσης, η ευρεία χρήση του εμβολίου συνέβαλε στη μείωση της θνητότητας της λοίμωξης από SARS-CoV-2 (17).

1.1.4 Ανοσολογική απάντηση

Εκτιμάται ότι τα αντισώματα IgM ανιχνεύονται συνήθως 5-7 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (18) ενώ τα IgG μετά την 11^η ημέρα και φτάνουν τις μέγιστες τιμές 3-4 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη (18, 19).

Οι έλεγχοι για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στοχεύουν κυρίως στις πρωτεΐνες ακίδας (Spike protein, S) και νουκλεοκαψιδίου (Nucleocapsid, N) (20). Έρευνες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα και τα χαρακτηριστικά αυτών των αντισωμάτων διαφέρουν ανάλογα με το αν το άτομο έχει μολυνθεί ή εμβολιαστεί (21 – 23). Η πρωτεΐνη S, που βρίσκεται

[23]

στον φάκελο του ιού, επιτρέπει τη σύνδεση με τα ανθρώπινα κύτταρα και παρουσιάζει εξουδετερωτική δράση, γεγονός που καθιστά τα αντι-S αντισώματα βασικό δείκτη της ανοσολογικής απόκρισης και της αποτελεσματικότητας των εμβολίων. Αντίθετα, η πρωτεΐνη N, η οποία συνδέεται με το ιικό RNA και συμβάλλει στη συναρμολόγηση και στη μεταγραφή, παράγει αντι-N αντισώματα που χρησιμεύουν ως δείκτες φυσικής λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 (20).

1.1.5 Παθογένεια

Ο κύριος υποδοχέας του SARS-CoV-2 είναι το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, *ACE2*), το οποίο βρίσκεται σε διάφορους ιστούς, όπως στους πνεύμονες, το γαστρεντερικό σύστημα, το ουροποιητικό σύστημα και την καρδιά (24). Ωστόσο, το γεγονός ότι επηρεάζεται και από την έκφραση άλλων ενδοπεπτιδασών, εξηγεί γιατί τα βασικότερα συμπτώματα αφορούν το αναπνευστικό (25).

1.1.6 Εργαστηριακή διάγνωση

Η εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από SARS-CoV-2 επιβεβαιώνεται με τη χρήση της Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).

1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα για την COVID-19

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ μέχρι 1 Ιουνίου του 2025 είχαν επιβεβαιωθεί 778.050.175 κρούσματα και 7.096.935 θάνατοι (26, 27). Στην Ελλάδα είχαν καταγραφεί συνολικά μέχρι το αντίστοιχο χρονικό σημείο 5.772.401 κρούσματα και 40.071 σχετιζόμενοι με την COVID-19 θάνατοι (28, 29).

1.3 Χρονολογική ανασκόπηση της επιδημιολογικής κατάστασης στην Ελλάδα και των εφαρμόσιμων μη-φαρμακευτικών μέτρων δημόσιας υγείας

Το πρώτο COVID-19 κρούσμα στην Ελλάδα διεγνώσθη στις 26 Φεβρουαρίου του 2020. Στις 10 Μαρτίου 2020, με μόλις 89 επιβεβαιωμένα κρούσματα και χωρίς αναφερόμενους θανάτους, η ελληνική κυβέρνηση έλαβε το πρώτο αυστηρό προληπτικό μέτρο δημόσιας υγείας, αναστέλλοντας τη λειτουργία όλων των εκπαιδευτικών ιδρυμάτων της χώρας (30). Σταδιακά, τα περιοριστικά μέτρα επεκτάθηκαν και, στις 23 Μαρτίου 2020, επιβλήθηκε γενικό lockdown, καθώς τα επιβεβαιωμένα κρούσματα είχαν φτάσει τα 649 και οι θάνατοι τους δύο. Το lockdown περιόρισε αυστηρά τις μη αναγκαίες μετακινήσεις του πληθυσμού, με ελάχιστες εξαιρέσεις.

Κατά τη διάρκεια του πρώτου διμήνου της πανδημίας και συγκεκριμένα μέχρι τις 30 Απριλίου 2020, καταγράφηκαν συνολικά 2.310 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα λοίμωξης από SARS-CoV-2 και 140 σχετιζόμενοι θάνατοι (31). Η καταγεγραμμένη αθροιστική επίπτωση της COVID-19 στην Ελλάδα μέχρι τις 30 Απριλίου εκτιμήθηκε σε 24,3 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμό ενώ ο αριθμός των θανάτων εκτιμήθηκε σε 1,3 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμού, ποσοστά που θεωρούνταν χαμηλά σε σύγκριση με άλλες χώρες παγκοσμίως (32).

Το πρώτο πανδημικό κύμα στη χώρα διήρκεσε έως τον Μάιο του 2020. Έως τις 4 Μαΐου είχαν καταγραφεί συνολικά 2.632 κρούσματα. Από τις 4 Μαΐου 2020 ξεκίνησε η σταδιακή άρση του lockdown, με το λιανικό εμπόριο και τα σχολεία να ανοίγουν πρώτα, ξεκινώντας από τις μεγαλύτερες τάξεις. Η χρήση μάσκας ήταν υποχρεωτική σε περιοχές με έντονο συνωστισμό (π.χ. μέσα μαζικής μεταφοράς, σούπερ μάρκετς, νοσοκομεία). Στις 18 Μαΐου 2020 επιτράπηκαν οι

μετακινήσεις μεταξύ Περιφερειακών Ενοτήτων (Π.Ε.), ενώ στα τέλη του ίδιου μήνα άνοιξαν και τα καταστήματα εστίασης.

Στις 15 Ιουνίου 2020 επαναλειτουργήσαν τα δύο μεγαλύτερα αεροδρόμια (Αθήνα και Θεσσαλονίκη), δεχόμενα πτήσεις από συγκεκριμένες χώρες. Η Ελλάδα επαναλειτουργήσε τα σύνορά της για τουρισμό την 1^η Ιουλίου 2020, επιτρέποντας αφίξεις από το εξωτερικό μέσω 41 σημείων εισόδου: 27 αεροδρόμια, 7 λιμάνια και 7 οδικά σημεία. Η είσοδος των ταξιδιωτών γινόταν βάσει της συμπλήρωσης της Φόρμας Εντοπισμού Επιβατών (Passenger Locator Form – PLF), η οποία έπρεπε να υποβληθεί τουλάχιστον 48 ώρες πριν την άφιξη του ταξιδιώτη και ήταν υποχρεωτική για όλους που έφταναν αεροπορικά, δια θαλάσσης ή οδικώς. Μέσω αυτής της φόρμας συλλέγονταν λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη χώρα καταγωγής, τη χώρα αναχώρησης, τη διάρκεια παραμονής σε άλλες χώρες και τη διεύθυνση διαμονής στην Ελλάδα. Η επιδημιολογική εικόνα της COVID-19 στη χώρα καταγωγής ή στις χώρες που είχαν επισκεφθεί προηγουμένως οι ταξιδιώτες, αποτελούσε μεταξύ άλλων ένα από τα βασικά κριτήρια εκτίμησης κινδύνου και κατ' επέκταση της πιθανότητας ελέγχου των ταξιδιωτών κατά την άφιξη του στα σημεία εισόδου της Ελλάδας.

Μετά την συμπλήρωση της PLF, αποστέλλοταν στον ταξιδιώτη ένας προσωπικός κωδικός (Quick Response code, QR code) και, με βάση τις πληροφορίες που είχαν καταχωρηθεί στη φόρμα, οι ταξιδιώτες κατατάσσονταν σε μία από τις ακόλουθες δύο κατηγορίες:

1. υψηλότερου κινδύνου για λοίμωξη από SARS-CoV-2. Ως εκ τούτου, το προσωπικό ελέγχου στο σημείο εισόδου τους κατήθυνε σε σημείο δειγματοληψίας ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος για μοριακό έλεγχο PCR για λοίμωξη από SARS-CoV-2,
2. χαμηλότερου κινδύνου λοίμωξη από SARS-CoV-2, όπου τους επιτρεπόταν η είσοδος στη χώρα άνευ λήψης ρινοφαρυγγικού δείγματος για μοριακό έλεγχο (33).

Η λήψη του ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος γινόταν από εκπαιδευμένο υγειονομικό προσωπικό. Στους ταξιδιώτες από τους οποίους είχε ληφθεί δείγμα γινόταν σύσταση να παραμείνουν σε κατ' οίκον περιορισμό στη δηλωθείσα διεύθυνση διαμονής (όπως είχε καταγραφεί στην PLF) έως ότου γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα του μοριακού ελέγχου. Ο κατ' οίκον περιορισμός έληγε εφόσον το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό για λοίμωξη από SARS-CoV-2.

Κατά τους θερινούς μήνες, ορισμένες τουριστικές περιοχές κατέγραψαν υψηλότερη αύξηση κρουσμάτων λόγω συγκεκριμένων μαζικών συναθροίσεων. Έως τις 31 Αυγούστου 2020, η Ελλάδα είχε καταγράψει 8.986 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 στον γενικό πληθυσμό και 266 σχετιζόμενους θανάτους (34). Η καταγεγραμμένη αθροιστική επίπτωση της COVID-19 στην Ελλάδα έως τις 31 Αυγούστου εκτιμήθηκε σε 87,2 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού και η θνησιμότητα σε 2,6 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμού.

Το δεύτερο πανδημικό κύμα στην Ελλάδα ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2020 και κορυφώθηκε στο τέλος του έτους. Έως τις 31 Δεκεμβρίου 2020, στην Ελλάδα είχαν καταγραφεί 138.850 εργαστηριακά επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 και 4.838 σχετιζόμενοι θάνατοι (35). Η καταγεγραμμένη αθροιστική επίπτωση της COVID-19 στην Ελλάδα έως τις 31 Δεκεμβρίου 2020 εκτιμήθηκε σε 1.334 κρούσματα ανά 100.000 πληθυσμού και η θνησιμότητα σε 46,5 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμού. Κατά τους τελευταίους μήνες του 2020, η Ελλάδα βίωσε το πρώτο σοβαρό επιδημικό κύμα με έναρξη τον Σεπτέμβριο έως το τέλος του έτους, όπου καταγράφηκε εκθετική αύξηση στα κρούσματα, στις νοσηλείες και στους θανάτους. Στην Ελλάδα η εκστρατεία εμβολιασμού ξεκίνησε στις 27 Δεκεμβρίου 2020 (36).

1.4 Περιγραφή του τουριστικού κύματος στην Κρήτη

Από 1 Ιουλίου 2020 και έκτοτε, η Κρήτη λειτούργησε ως σημαντικός τουριστικός προορισμός. Η Κρήτη διαθέτει δύο εθνικά αεροδρόμια, στο Ηράκλειο και στα Χανιά, καθώς και ένα δημοτικό/τοπικό αεροδρόμιο στην Π.Ε. Λασιθίου. Λιμάνια υπάρχουν σε κάθε μία από τις τέσσερις Π.Ε. της Κρήτης.

Από τον Ιανουάριο έως τον Ιούνιο 2020 (περίοδος που περιλαμβάνει το γενικό lockdown που εφαρμόστηκε σαν βασικό μη-φαρμακευτικό μέτρο δημόσιας υγείας), καταγράφηκαν συνολικά 161.736 αφίξεις αεροπορικώς στο Ηράκλειο και 35.304 στα Χανιά. Μετά την επαναλειτουργία των σημείων εισόδου, καταγράφηκαν:

- τον Ιούλιο 2020: 198.868 αφίξεις στο Ηράκλειο και 46.693 στα Χανιά,
- τον Αύγουστο 2020: 249.104 και 61.101,
- τον Σεπτέμβριο 2020: 183.556 και 41.727,
- τον Οκτώβριο 2020: 103.619 και 16.127,
- τον Νοέμβριο 2020: 5.393 και 829, αντίστοιχα.

Επιπλέον, κατά τη θερινή περίοδο, περίπου 1.200.000 τουρίστες έφτασαν ακτοπλοϊκώς μέσω των λιμανιών της Κρήτης.

1.5 Η σημασία των οροεπιδημιολογικών μελετών

1.5.1 Γενικά πλεονεκτήματα των οροεπιδημιολογικών μελετών

Οι οροεπιδημιολογικές μελέτες αποτελούν σημαντικό εργαλείο της Δημόσιας Υγείας για την εκτίμηση του οροεπιπολασμού των λοιμωδών νοσημάτων. Κάποια από τα βασικά οφέλη που παρουσιάζουν είναι:

- Εκτίμηση επίπτωσης του νοσήματος και της έκθεσης του ατόμου/του πληθυσμού σε συγκεκριμένο λοιμογόνο παράγοντα: μέσω του ορολογικού ελέγχου, εκτιμώνται αν και πόσα άτομα έχουν ήδη εκτεθεί σε ένα συγκεκριμένο λοιμογόνο παράγοντα, ακόμη και αν παρέμειναν ασυμπτωματικοί. Ο υπολογισμός της οροθετικότητας συμβάλλει στην παρακολούθηση της εξάπλωσης της νόσου και τον εντοπισμό περιοχών με υψηλό και χαμηλό επιπολασμό.
- Εκτίμηση της παθογονικότητας και της θνητότητας της λοίμωξης από τον λοιμογόνο παράγοντα καθώς πλέον έχει πραγματοποιηθεί πιο αντιπροσωπευτική εκτίμηση της επίπτωσης του νοσήματος.
- Εκτίμηση του επιπέδου ανοσίας του πληθυσμού: εκτιμάται αν έχει επιτευχθεί ή όχι το ποσοστό ανοσίας της αγέλης. Παρέχεται η δυνατότητα εντοπισμού περιοχών όπου υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης κρουσμάτων/έξαρσης λοιμώδους νοσήματος και έτσι, δύναται η έγκαιρη εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης.
- Προσδιορισμός παραγόντων κινδύνου: η συσχέτιση των δημογραφικών δεδομένων με την παρουσία αντισωμάτων μπορεί να συμβάλει στον καθορισμό ομάδων υψηλού κινδύνου μόλυνσης και οδηγεί στην ανάπτυξη στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης λοιμωδών νοσημάτων.
- Παρακολούθηση της οροθετικότητας: οι ερευνητές μπορούν να παρακολουθούν τις αλλαγές στον οροεπιπολασμό συγκεκριμένης νόσου και εκτιμούν την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων Δημόσιας Υγείας.
- Δυνατότητα μοντέλων πρόβλεψης των λοιμωδών νοσημάτων: τα δεδομένα που λαμβάνονται από τις οροεπιδημιολογικές μελέτες μπορούν να συμβάλουν στη δημιουργία μαθηματικών μοντέλων που προβλέπουν την πορεία των λοιμωδών νοσημάτων.

- Έγκαιρη ανίχνευση εξάπλωσης λοιμωδών νοσημάτων: η απότομη αύξηση του οροεπιπολασμού συγκεκριμένου λοιμώδους νοσήματος υποδηλώνει την αυξημένη επίπτωση του στον πληθυσμό. Έτσι, δίνεται η δυνατότητα έγκαιρης ανίχνευσης προειδοποιητικών σημμάτων.

Οι οροεπιδημιολογικές μελέτες επομένως αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της έκθεσης σε συγκεκριμένο παθογόνο/ανοσογόνο παράγοντα. Μέσω αυτών αναπτύσσονται πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου. Οι αρμόδιοι από το χώρο της Δημόσιας Υγείας δύνανται, παράλληλα, να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με τη διαχείριση και την κατανομή των πόρων.

1.5.2 Ο ρόλος των επιδημιολογικών μελετών κατά την περίοδο της πανδημίας

Στο πλαίσιο διαχείρισης της πανδημίας, οι χώρες εφήρμοσαν διαφορετικές στρατηγικές προάσπισης της Δημόσιας Υγείας (37). Η εκτεταμένη διαγνωστική εξέταση θεωρείται απαραίτητη για τον περιορισμό της μετάδοσης του ιού. Από την άλλη, αν και η ορολογική προσέγγιση δεν θεωρείται διαγνωστική, προσέφερε επιπλέον πληροφορίες, κυρίως λόγω του υψηλού ποσοστού ασυμπτωματικών/ήπια συμπτωματικών λοιμώξεων και της περιορισμένης διαθεσιμότητας μοριακών τεστ, ιδίως στους πρώτους μήνες της πανδημίας COVID-19.

Η παθητική επιδημιολογική επιτήρηση μέσω της δήλωσης των διεγνωσμένων κρουσμάτων παραμένει βασική μέθοδο επιτήρησης, η οποία όμως τείνει να υποεκτιμά την πραγματική επίπτωση της νόσου. Η επιτήρηση που βασίζεται στα δηλωμένα κρούσματα δεν έχει τη δυνατότητα να καταγράψει με ακρίβεια τη «σιωπηλή» μετάδοση του SARS-CoV-2 λόγω ασυμπτωματικών περιπτώσεων ή μολυσμένων ατόμων με ήπια συμπτώματα που δεν

διαγιγνώσκονται (38). Επιπλέον, η στρατηγική αυτή επηρεάζεται από τον ρυθμό διενέργειας τεστ και από τη συμπεριφορά των πολιτών ως προς την αναζήτηση υγειονομικής φροντίδας.

Ως σημαντικό εργαλείο για τη βελτίωση των εκτιμήσεων λοίμωξης και μετάδοσης, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπληρωτικά εργαλεία επιτήρησης όσο μια πανδημία/επιδημία εξελίσσεται. Πολλές οροεπιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν παγκοσμίως δείχνουν σχεδόν ομόφωνα ότι οι εκτιμήσεις λοίμωξης με βάση την οροθετικότητα (ανεύρεση θετικού τίτλου αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2) είναι σημαντικά υψηλότερες από τα δηλωμένα κρούσματα COVID-19, αν και οι λόγοι οροθετικότητας προς τον αθροιστικό αριθμό κρουσμάτων ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τη χώρα (39). Στην Ελλάδα αλλά και παγκοσμίως, η πλειονότητα των οροεπιδημιολογικών μελετών που πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική φάση της πανδημίας περιορίστηκε σε ομάδες υψηλού κινδύνου ή/και δεν σχεδιάστηκε για επαναλαμβανόμενη δειγματοληψία με την πάροδο του χρόνου (40).

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) θεωρεί τις εθνικές οροεπιδημιολογικές μελέτες με τυχαιοποιημένη μεθοδολογία δειγματοληψίας ως τον «χρυσό κανόνα» για την παρακολούθηση της ανοσίας του πληθυσμού (41). Επίσης, η περιοδική συλλογή υπολειπόμενων δειγμάτων αίματος, διαστρωματωμένη κατά ηλικιακή ομάδα και γεωγραφική περιοχή, προτείνεται ως πιο πρακτική προσέγγιση (41).

Σε επιστημονικά άρθρα υποστηρίζεται ότι τα αντισώματα μειώνονται και πέφτουν κάτω από το όριο της οροθετικότητας περίπου δύο έως τρεις μήνες μετά τη διάγνωση της COVID-19 (42, 43). Σύμφωνα με το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), περίπου δύο μήνες μετά από ένα τεστ αντισωμάτων, το

28% των οροθετικών ατόμων με ήπια κλινική εικόνα έκαναν οροαναστροφή, επανήλθαν δηλαδή κάτω από το όριο θετικότητας (44). Συνεπώς, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών σημειακού οροεπιπολασμού πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν της και την εξασθένηση του τίτλου των αντισωμάτων με την πάροδο των μηνών μετά την αρχική επαφή με τον ιό.

Καταληκτικά, η μέτρηση της ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 αποτελεί έμμεση μέθοδο εκτίμησης της επέκτασης της COVID-19 πέραν των πρώτων δύο εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων (45). Λαμβάνοντας υπ' όψιν τόσο τον μειωμένο αριθμό μοριακών τεστ που πραγματοποιούνταν στην αρχή της πανδημίας όσο και το γεγονός ότι η πλειονότητα των ατόμων που είχαν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 εμφάνιζαν ήπια ή καθόλου συμπτώματα, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες αποτελούν σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της εξάπλωσης της COVID-19 στην κοινότητα. Επιπλέον, ο ορολογικός έλεγχος επιτρέπει τον εντοπισμό ατόμων που είναι ενδεχομένως ανοσοποιημένα και «προστατευμένα» από μελλοντική μόλυνση για κάποιο διάστημα. Ωστόσο, η διάρκεια της παρουσίας αντισωμάτων, ιδίως σε ασυμπτωματικές ή ήπιες λοιμώξεις, δεν είναι απόλυτα ακριβής.

1.6 Σκοπός της παρούσας μελέτης

Κατά την έναρξη της συγκεκριμένης μελέτης (Μάρτιος 2020), ο SARS-CoV-2 ήταν ένας νέος ιός. Καθώς το πρώτο κρούσμα στην Ελλάδα είχε καταγραφεί στις 26 Φεβρουαρίου 2020, δεν είχε προηγηθεί κάποια άλλη μελέτη που να εκτιμά τον οροεπιπολασμό της νόσου στην Ελλάδα. Το μόνο γνωστό ήταν ο αριθμός των συμπτωματικών κρουσμάτων που διαγιγνώσκονταν επίσημα μέσω των μοριακών ελέγχων (RT-PCR) και όσων περιστατικών στη συνέχεια διαγνώστηκαν μέσω αναζήτησης των επαφών των ήδη επιβεβαιωμένων κρουσμάτων (ιχνηλάτηση επαφών). Τα αρχικά επιδημιολογικά δεδομένα για την COVID-19 υπερεκτιμούσαν

τόσο την πιθανότητα σοβαρής κλινικής εικόνας (νοσηρότητα) όσο και την θνητότητα καθώς από τα καταγεγραμμένα κρούσματα διέφευγαν όσα ήταν ασυμπτωματικά ή είχαν ήπια συμπτωματολογία. Ως εκ τούτου, η επιδημιολογική πυραμίδα της νόσου δεν ήταν γνωστή.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι ο υπολογισμός του οροεπιπολασμού της λοίμωξης από SARS-CoV-2 στον πληθυσμό της Ελλάδας μέσω μέτρησης των IgG αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 κατά την προεμβολιαστική περίοδο, Μάρτιος 2020-Δεκέμβριος 2020, με απώτερους σκοπούς:

- την εκτίμηση της κυκλοφορίας του SARS-CoV-2 στην Ελλάδα,
- την σύγκριση του οροεπιπολασμού στον εξεταζόμενο πληθυσμό με τον αριθμό των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων στην Ελλάδα,
- την πορεία του οροεπιπολασμού κατά την διάρκεια των μηνών της μελέτης (Μάρτιος 2020-Δεκέμβριος 2020),
- την αναζήτηση συσχέτισης του οροεπιπολασμού με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο και την περιοχή διαμονής των οροθετικών συμμετοχόντων,
- την εκτίμηση του δείκτη θνητότητας ανά λοίμωξη (Infection Fatality Ratio, IFR)
- την εκτίμηση του δείκτη θνητότητας ανά καταγεγραμμένο κρούσμα (Case Fatality Ratio, CFR)
- την σύγκριση μεταξύ του IFR και CFR,
- την αξιολόγηση της εξέλιξης της οροθετικότητας των IgG αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 κατά την προ-εμβολιαστική περίοδο,
- την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εφαρμόσιμων μη-φαρμακευτικών μέτρων δημόσιας υγείας για την πρόληψη της μετάδοσης του SARS-CoV-2, και

- να εξετάσει κατά πόσο η παρουσία υψηλού επιπέδου τουριστικής κίνησης και η αλληλεπίδραση με τουρίστες επηρεάζει τη μακροπρόθεσμη πορεία της πανδημίας COVID-19 σε τουριστικές περιοχές.

Η παρούσα μελέτη συνέβαλε στο σχηματισμό μιας πιο ολοκληρωμένης εικόνας για την επιδημιολογία της COVID-19 στην Ελλάδα. Όπως έχει δημοσιευτεί και στο επιστημονικό περιοδικό *The Lancet*, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες πρέπει να γίνονται κατά την διάρκεια των επιδημιών/πανδημιών για να έχουμε όσο γίνεται πιο γρήγορα και ακριβείς απαντήσεις (11).

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία

2.1 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη σχεδιάστηκε ως κυλιόμενη συγχρονική οροεπιδημιολογική μελέτη (repeated cross-sectional serosurvey) και επαναλαμβανόταν μηνιαίως. Η συλλογή των δειγμάτων ξεκίνησε από τον Μάρτιο του 2020 και συνεχίστηκε μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2020. Για τη συλλογή των δειγμάτων ορού χρησιμοποιήσαμε την μεθοδολογία συλλογής εναπομείναντων δειγμάτων ορού (leftover serum samples) από τον πληθυσμό της μελέτης (46).

2.2 Πληθυσμός στόχος - Πληθυσμός μελέτης

Τον πληθυσμό στόχο της μελέτης (target population) αποτελούσε ο γενικός πληθυσμός της Ελλάδας. Ως πληθυσμός της μελέτης (study population) ορίστηκαν τα άτομα που επισκέφτηκαν μικροβιολογικά ή/και βιοχημικά εργαστήρια για αιματολογικό έλεγχο ρουτίνας, όπως ετήσιο check-up, παρακολούθηση χρονίας νόσου κ.ά.. Ως κριτήριο αποκλεισμού από τον πληθυσμό της μελέτης ορίστηκε η εξής κατάσταση: το αίτιο του εργαστηριακού ελέγχου να

συσχετίζεται με την COVID-19. Επίσης, όλα τα άτομα με ιατρικό ιστορικό επιβεβαιωμένης λοίμωξης από SARS-CoV-2 (ενεργά ή προηγούμενα COVID-19 κρούσματα) αποκλείονταν από τη μελέτη.

Τα εναπομείναντα δείγματα ορού που προέρχονταν από άτομα που ανήκαν στον πληθυσμό της μελέτης συλλέχθηκαν μέσω ενός πανελλήνιου δικτύου μικροβιολογικών-βιοχημικών εργαστηρίων. Σε αυτό συμπεριλαμβάνονταν τόσο ιδιωτικά μικροβιολογικά εργαστήρια όσο και μικροβιολογικά και βιοχημικά εργαστήρια δημόσιων νοσοκομείων. Τα εργαστήρια συμμετείχαν στο δίκτυο εθελοντικά.

Αρχικά, πραγματοποιούνταν τηλεφωνική επικοινωνία με τον/την Διευθυντή/Διευθύντρια/Ιδιοκτήτη-Επιστημονικά Υπεύθυνο/η του εργαστηρίου και παρουσιαζόταν τα βασικά στοιχεία της μελέτης. Σε περίπτωση που το προσωπικό του εργαστηρίου ήταν θετικά προσκείμενο στη μελέτη, αποστέλλόταν το Πρωτόκολλο της μελέτης μαζί με όλα τα απαραίτητα συνοδευτικά έντυπα (έγκριση διεξαγωγής της μελέτης, δελτία ενημέρης συγκατάθεσης κ.ά.). Κατόπιν μελέτης του Πρωτοκόλλου από τον/την υπεύθυνο του εργαστηρίου, γινόταν εκ νέου επικοινωνία με το εκάστοτε εργαστήριο για την τελική απάντηση περί συμμετοχής στη μελέτη. Συνολικά, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης συμμετείχαν 69 εργαστήρια καλύπτοντας σχεδόν το σύνολο της ηπειρωτικής και νησιωτικής Ελλάδας.

2.3 Συλλογή δεδομένων

Επί θετικής απάντησης των μικροβιολογικών/βιοχημικών εργαστηρίων για συμμετοχή στη μελέτη, αποστέλλονταν εκτυπωμένα αντίτυπα των δελτίων συγκατάθεσης προς χρήση, αναλώσιμα – σε περίπτωση που ήταν απαραίτητο – και προκαθορισμένοι μοναδικοί κωδικοί συμμετοχής ώστε κάθε συμμετέχων/καθεμία συμμετέχουσα να λαμβάνει μοναδικό κωδικό

κατόπιν συναίνεσης για συμμετοχή στη μελέτη. Επίσης, αποστέλλόταν ηλεκτρονικά υπολογιστικό φύλλο (excel) για την καταχώρηση των απαραίτητων δεδομένων. Για κάθε συμμετέχων/καθεμία συμμετέχουσα συλλέγονταν τα ακόλουθα μη ταυτοποιητικά στοιχεία: ηλικία/ηλικιακή ομάδα, φύλο, Π.Ε. διαμονής, ημερομηνία δειγματοληψίας.

Το προσωπικό του συμμετέχοντος εργαστηρίου ενημέρωνε τα άτομα που το επισκέπτονταν και ανήκαν στον πληθυσμό της μελέτης για την έρευνα, τους σκοπούς της και τον τρόπο προστασίας των προσωπικών τους δεδομένων. Σε περίπτωση που το άτομο επιθυμούσε και συναινούσε να συμμετάσχει στη μελέτη, ελάμβανε έναν μοναδικό κωδικό συμμετοχής. Ο μοναδικός κωδικός καταγραφόταν 1) στο υπολογιστικό φύλλο (excel) μαζί με τα απαραίτητα δεδομένα (ηλικία/ηλικιακή ομάδα, φύλο, Π.Ε. διαμονής, ημερομηνία δειγματοληψίας), 2) στο βιολογικό δείγμα αίματος και στο 3) στο δελτίο ενήμερης συγκατάθεσης του/της συμμετέχοντος/συμμετέχουσας.

2.4 Υπολογισμός δείγματος

Η δειγματοληψία έγινε με διαστρωμάτωση βάσει της Περιφερειακής Ενότητας (NUTS επιπέδου 3), του φύλου, της ακριβούς ηλικίας και της ηλικιακής ομάδας (0–29, 30–49, 50–69, 70+). Λαμβάνοντας υπ' όψιν ένα εκτιμώμενο επιπολασμό 1% στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, ακρίβεια $\pm 1\%$ και επίπεδο σημαντικότητας 5%, υπολογίστηκε το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος μέσω ανάλυσης ακριβείας στο λογισμικό Epi Info 7. Προσδιορίστηκε ότι το απαιτούμενο μέγεθος είναι 380 δείγματα αίματος. Η δειγματοληψία επαναλαμβανόταν ανά μήνα.

Υπολογίσαμε ότι το ελάχιστο απαιτούμενο μέγεθος δείγματος ήταν 380 δείγματα ορού για καθεμία από τις 13 Περιφέρειες (NUTS - Επίπεδο 2). Το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος για

καθεμία Π.Ε. (NUTS - Επίπεδο 3) υπολογίστηκε σύμφωνα με την κατανομή του πληθυσμού ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο στις Π.Ε. της Περιφέρειας. Η κατανομή του υπολογισμένου ελάχιστου απαιτούμενου αριθμού δείγματος ανά Π.Ε. (NUTS - Επίπεδο 3) στην καθεμία Περιφέρεια (NUTS - Επίπεδο 2) κατανεμημένη ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα παρουσιάζεται στους **Πίνακες 1-12**.

Πίνακας 1. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Αττικής.

Σύνολο δείγματος= 380	Περιφέρεια Αττικής													
	Π.Ε. Κεντρικού Τομέα Αθηνών		Π.Ε. Βορείου Τομέα Αθηνών		Π.Ε. Δυτικού Τομέα Αθηνών		Π.Ε. Νοτίου Τομέα Αθηνών		Π.Ε. Ανατολικής Αττικής		Π.Ε. Δυτικής Αττικής		Π.Ε. Πειραιώς και νήσων	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	16	15	9	9	8	8	8	8	9	8	3	3	8	8
30-49	16	16	9	10	8	8	8	9	8	8	3	2	8	8
50-69	11	13	7	8	5	5	6	7	6	6	2	2	6	7
70+	6	9	3	4	2	3	3	4	2	3	1	1	3	4

Πίνακας 2. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Δυτικής Ελλάδας.

Σύνολο δείγματος= 382	Περιφέρεια Δυτικής Ελλάδας					
	Π.Ε. Αχαΐας		Π.Ε. Αιτωλοακαρνανίας		Π.Ε. Ηλείας	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	32	31	20	19	15	13
30-49	25	25	17	15	13	12
50-69	18	19	14	14	11	10
70+	10	13	8	12	7	9

Πίνακας 3. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Ηπείρου.

Σύνολο δείγματος= 380	Περιφέρεια Ηπείρου							
	Π.Ε. Ιωαννίνων		Π.Ε. Άρτας		Π.Ε. Θεσπρωτίας		Π.Ε. Πρέβεζας	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	30	32	11	10	7	7	10	9
30-49	26	25	10	9	6	6	9	8
50-69	23	23	10	10	7	6	9	8
70+	14	18	7	9	4	5	5	7

Πίνακας 4. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Θεσσαλίας.

Σύνολο δείγματος = 380	Περιφέρεια Θεσσαλίας									
	Π.Ε. Λάρισας		Π.Ε. Μαγνησίας		Π.Ε. Τρικάλων		Π.Ε. Καρδίτσας		Π.Ε. Σποράδων	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	25	24	17	16	10	9	8	8	1	1
30-49	21	21	14	14	9	9	8	7	1	1
50-69	17	17	11	12	9	9	8	7	1	1
70+	10	12	6	9	6	7	5	7	1	1

Πίνακας 5. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Κεντρικής Μακεδονίας.

Σύνολο δείγματος= 381	Περιφέρεια Κεντρικής Μακεδονίας													
	Π.Ε. Θεσσαλονίκης		Π.Ε. Ημαθίας		Π.Ε. Κυκλίας		Π.Ε. Πέλλας		Π.Ε. Πιερίας		Π.Ε. Σερρών		Π.Ε. Χαλκιδικής και Αγίου Όρους	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	38	38	5	4	3	2	4	4	4	4	5	5	3	3
30-49	33	35	4	4	2	2	4	4	4	4	5	5	3	3
50-69	24	27	3	4	2	2	3	3	3	3	4	5	3	3
70+	12	17	2	3	2	2	2	3	2	2	3	4	2	2

Πίνακας 6. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Δυτικής Μακεδονίας.

Σύνολο δείγματος= 381	Περιφέρεια Δυτικής Μακεδονίας							
	Π.Ε. Κοζάνης		Π.Ε. Γρεβενών		Π.Ε. Καστοριάς		Π.Ε. Φλώρινας	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	33	31	6	5	10	10	11	12
30-49	29	29	6	5	10	10	10	9
50-69	24	23	5	5	9	8	8	8
70+	14	18	5	5	5	6	5	7

Πίνακας 7. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Πελοποννήσου.

Σύνολο δείγματος= 381	Περιφέρεια Πελοποννήσου									
	Π.Ε. Αρκαδίας		Π.Ε. Αργολίδας		Π.Ε. Κορινθίας		Π.Ε. Λακωνίας		Π.Ε. Μεσσηνίας	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	9	8	10	9	16	14	9	8	16	15
30-49	8	7	10	9	14	14	8	8	15	14
50-69	7	6	8	8	11	12	7	7	13	12
70+	5	6	5	6	7	8	5	6	9	11

Πίνακας 8. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Κρήτης.

Σύνολο δείγματος= 380	Περιφέρεια Κρήτης							
	Π.Ε. Ηρακλείου		Π.Ε. Λασιθίου		Π.Ε. Ρεθύμνου		Π.Ε. Χανίων	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	35	33	8	7	10	10	17	15
30-49	28	28	7	6	8	7	15	15
50-69	19	20	5	5	5	5	10	11
70+	10	13	3	5	3	4	6	7

Πίνακας 9. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης.

Σύνολο δείγματος= 380	Περιφέρεια Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης											
	Π.Ε. Ροδόπης		Π.Ε. Δράμας		Π.Ε. Έβρου		Π.Ε. Θάσου		Π.Ε. Καβάλας		Π.Ε. Ξάνθης	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	12	12	9	9	17	14	1	1	12	11	14	13
30-49	10	9	8	9	12	12	1	1	11	11	10	10
50-69	8	9	7	7	11	11	1	1	9	10	7	8
70+	4	6	5	7	7	9	1	1	6	8	3	5

Πίνακας 10. Κατανομή του δείγματος για κάθε Π.Ε. κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Στερεάς Ελλάδας.

Σύνολο δείγματος= 381	Περιφέρεια Στερεάς Ελλάδας									
	Π.Ε. Φθιώτιδας		Π.Ε. Βοιωτίας		Π.Ε. Εύβοιας		Π.Ε. Ευρυτανίας		Π.Ε. Φωκίδας	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ	Άρρεν	Θήλυ
0-29	17	15	15	12	24	21	2	2	4	4
30-49	16	15	14	11	22	21	2	1	4	3
50-69	13	13	9	9	17	17	2	2	4	4
70+	9	11	5	7	11	13	2	2	3	3

Πίνακας 11. Κατανομή του δείγματος στην Π.Ε. Θήρας κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Νοτίου Αιγαίου.

Σύνολο δείγματος= 24	Περιφέρεια Νοτίου Αιγαίου	
	Π.Ε. Θήρας	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ
0-29	4	4
30-49	4	4
50-69	3	3
70+	1	1

Πίνακας 12. Κατανομή του δείγματος στην Π.Ε. Ζακύνθου κατανεμημένο ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, Περιφέρεια Ιόνιων Νήσων.

Σύνολο δείγματος= 74	Περιφέρεια Ιόνιων Νήσων	
	Π.Ε. Ζακύνθου	
Ηλικιακές ομάδες/φύλο	Άρρεν	Θήλυ
0-29	12	12
30-49	11	11
50-69	9	8
70+	5	6

2.5 Αποθήκευση και αποστολή των υπολειπόμενων δειγμάτων ορού

Όλα τα δείγματα αίματος των συμμετεχόντων στην μελέτη συλλέχθηκαν σε αποστειρωμένο σωληνάριο. Κατόπιν πήξης του ολικού αίματος, το δείγμα φυγοκεντρούταν για να διαχωριστεί ο ορός. Κατόπιν, ο ορός αναρροφούταν προσεκτικά με πιπέτα λεπτής οπής για να αποφευχθεί η εξαγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και μεταφερόταν υπό άσηπτες διαδικασίες σε αποστειρωμένο φιαλίδιο με ετικέτα στην οποία αναγραφόταν ο μοναδικός κωδικός του συμμετέχοντα και η ημερομηνία δειγματοληψίας.

Τα συλλεγμένα δείγματα ορού καταψύχονταν στα εργαστήρια στους -20°C ή χαμηλότερα και αποστέλλονταν στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Για την μεταφορά τους αρχικά τοποθετούνταν σε πλαστικά σακουλάκια που μπορούσαν να σφραγιστούν και περιείχαν απορροφητικά υλικά. Έπειτα, τα σακουλάκια με τα δείγματα τοποθετούνταν σε κλειστά φελιζολένια κουτιά

(isoboxes) με παγωμένες παγοκύστες, ακολουθώντας το πρωτόκολλο μεταφοράς βιολογικών δειγμάτων. Οι παγωμένες παγοκύστες τοποθετούνταν στο κάτω μέρος και κατά μήκος των πλευρών του φελιζολένιου κουτιού. Τα δείγματα τοποθετούνταν στο κέντρο και επιπλέον παγωμένες παγοκύστες τοποθετούνταν άνωθεν των δειγμάτων.

Παράλληλα με την αποστολή των βιολογικών δειγμάτων, πραγματοποιούταν η αποστολή των απαραίτητων συνοδευτικών δεδομένων τους (ηλικία/ηλικιακή ομάδα, φύλο, Π.Ε. διαμονής, ημερομηνία δειγματοληψίας), είτε αποστέλλοντας το εκτυπωμένο υπολογιστικό φύλλο (excel) που περιείχε τα δεδομένα και την αντιστοίχιση τους με τον μοναδικό κωδικό είτε ηλεκτρονικά.

Η ίδια μέθοδος αποθήκευσης συντήρησης και αποστολής των δειγμάτων ακολουθούταν από όλα τα συμμετέχοντα ιδιωτικά και δημόσια μικροβιολογικά/βιοχημικά εργαστήρια. Όλα τα απαραίτητα υλικά για την αποθήκευση, συντήρηση και μεταφορά των δειγμάτων στέλνονταν από το Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας προκειμένου να εξασφαλιστούν οι ίδιες κατάλληλες συνθήκες.

Κατόπιν παραλαβής των φελιζολένιων κουτιών που περιείχαν τα δείγματα από το Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, οι οροί επεξεργάζονταν το συντομότερο δυνατό. Σε περίπτωση μη δυνατότητας άμεσης επεξεργασίας αυτών, φυλάσσονταν σε ειδικά ψυγεία στους -80°C στους χώρους του Εργαστηρίου μέχρι την απόψυξη και την ανάλυσή τους.

2.6 Εργαστηριακή ανάλυση

Ως ελάχιστη ποσότητα εναπομείναντος δείγματος ορού ορίστηκαν τα 0,5 mL. Η παρουσία αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2 προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας τη

δοκιμασία ABBOTT SARS-CoV-2 IgG, μια ανοσοδοκιμασία μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA), με τον αναλυτή ARCHITECT i2000SR (Abbott, Illinois, United States). Η ανοσοδοκιμασία μικροσωματιδίων χημειοφωταύγειας (CMIA) είναι μια μέθοδος εργαστηριακού ανοσοπροσδιορισμού που συνδυάζει την ειδικότητα της αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος με την ευαισθησία της χημειοφωταύγειας. Στην πράξη, η διαδικασία λειτουργεί ως εξής: σε δείγμα (π.χ. αίμα, ορός) προστίθενται μικροσωματίδια που φέρουν στην επιφάνειά τους αντισώματα ή αντιγόνα ειδικά για τον αναλύτη που θέλουμε να ανιχνεύσουμε. Όταν ο αναλυτής είναι παρών στο δείγμα δεσμεύεται στο μικροσωματίδιο. Στη συνέχεια προστίθεται ένα δεύτερο αντίσωμα επισημασμένο με ουσία που μπορεί να προκαλέσει χημειοφωταυγή αντίδραση (όταν ενεργοποιηθεί με ειδικό υπόστρωμα). Το φως που παράγεται μετριέται από έναν ανιχνευτή και η ένταση του είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του αναλυτή.

Ως όριο θετικότητας οριζόταν βάσει παρασκευαστή το 1.40 S/C. Η μέθοδος επικυρώθηκε στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας χρησιμοποιώντας 305 δείγματα που είχαν ληφθεί το 2017 (περίοδος προ της πανδημίας COVID-19) ως αρνητικά δείγματα - μάρτυρες και 94 δείγματα από ασθενείς με θετικό μοριακό έλεγχο (RT-PCR) για SARS-CoV-2 και διαφορετική διάρκεια συμπτωμάτων λόγω αυτού. Το κιτ εμφάνισε 84,0% ευαισθησία (95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval, CI): 76,6–91,5) και 99,7% ειδικότητα (95% CI: 98,2–100).

Όλα τα θετικά δείγματα καθώς και 100 τυχαία επιλεγμένα αρνητικά δείγματα που προέκυψαν κατόπιν της δοκιμασίας της χημειοφωταύγειας επιβεβαιώθηκαν με κιτ ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) όπως το Vircell COVID-19 IgG (Vircell Spain S.L.U., Γρανάδα, Ισπανία) και το Euroimmun SARS-CoV-2 IgG (Euroimmun, Lübeck, Γερμανία). Η ELISA είναι μια εργαστηριακή μέθοδος ανοσοπροσδιορισμού που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση

και ποσοτικοποίηση αντιγόνων ή αντισωμάτων σε βιολογικά δείγματα όπως ορός, πλάσμα ή ούρα. Στη μέθοδο αυτή το αντιγόνο ή το αντίσωμα ακινητοποιείται σε μια επιφάνεια (συνήθως σε πλάκες μικροφρεατίων), και έπειτα έρχεται σε επαφή με το δείγμα που περιέχει τον αναλυτή. Μετά την αντίδραση προστίθεται ένα αντίσωμα επισημασμένο με ένζυμο ή χρησιμοποιείται ένα δευτερεύον αντίσωμα επισημασμένο με ένζυμο, το οποίο συνδέεται με τον αναλυτή. Ακολουθεί πλύση για να αφαιρεθούν μη δεσμευμένα στοιχεία και στη συνέχεια προστίθεται υπόστρωμα που αντιδρά με το ένζυμο προκαλώντας χρωματική αλλαγή, η ένταση της οποίας μετριέται φωτομετρικά και είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του αναλυτή (47).

Δεδομένου ότι τα εμβόλια δεν ήταν διαθέσιμα κατά την περίοδο της μελέτης (Μάιος έως Δεκέμβριος 2020), όλα τα θετικά δείγματα για IgG anti-SARS-CoV-2 προκλήθηκαν από φυσική λοίμωξη.

Οι δοκιμασίες της χημειοφωταύγειας προτείνονται ως μέθοδοι screening στον πληθυσμό λόγω της υψηλότερης ειδικότητας και της χαμηλότερης ευαισθησίας που παρουσιάζουν εν συγκρίσει με τους ελέγχους με ELISA που προτείνονται για παρακολούθηση των επιβεβαιωμένων ασθενών, λόγω της υψηλότερης ευαισθησίας (48).

2.7 Έγκριση από Επιτροπή Ηθικής Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Η μελέτη σε όλα τα στάδια της πραγματοποιούταν υπό τις αρχές του Κώδικα Ηθικής και Δεοντολογίας. Έχει εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Αριθμός πρωτοκόλλου: 2116).

Όπως έχει περιγραφθεί και παραπάνω, κατόπιν λεπτομερούς ενημέρωσης του υποψήφιου συμμετέχοντα περί του τρόπου διεξαγωγής της μελέτης και του σκοπού της – και

εφόσον το άτομο δεν πληρούσε τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη - το άτομο ερωτούταν εάν επιθυμούσε να συμμετάσχει ή όχι στην οροεπιδημιολογική μελέτη με το εναπομείναν δείγμα ορού του. Σε περίπτωση συγκατάθεσης του ατόμου που είχε τη δυνατότητα να συναινέσει, ή του κηδεμόνα ανήλικου ατόμου ή ατόμου που δεν είχε τη δυνατότητα να συναινέσει, το εναπομείναν δείγμα ορού αποθηκευόταν, συντηρούταν και αποστέλλοταν στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με τη διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω. Ο κάθε συμμετέχων/η καθεμία συμμετέχουσα ελάμβανε μοναδικό κωδικό. Τα δεδομένα του συμμετέχοντα/ συμμετέχουσας (φύλο, ηλικία/ηλικιακή ομάδα, Π.Ε. διαμονής, ημερομηνία δειγματοληψίας) ανωνυμοποιούνταν, κωδικοποιούνταν και αποστέλλονταν ηλεκτρονικά ή/και εκτυπωμένα μέσω ειδικής φόρμας στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Ο μοναδικός κωδικός του ατόμου αναγραφόταν επίσης στο φιαλίδιο που περιείχε το δείγμα εναπομείναντος ορού και στο δελτίο ενημέρης συγκατάθεσης.

2.8 Στατιστική ανάλυση

2.8.1 Σταθμισμένος επιπολασμός (Weighted prevalence)

Αρχικά, προσδιορίσαμε τη μη σταθμισμένη σχετική συχνότητα (unweighted relative frequency) οροθετικότητας όλων των χαρακτηριστικών των συμμετοχόντων ανά μήνα (ηλικία, φύλο και Π.Ε. διαμονής): αυτή η συχνότητα αποτελεί τον αδρό οροεπιπολασμό S1 (crude seroprevalence S1). Οι σταθμισμένες συχνότητες της οροθετικότητας στο δείγμα που ελήφθησε βασίστηκαν στην κατανομή ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα της καθεμίας Π.Ε. (NUTS - Επίπεδο 3) και στον πληθυσμό κάθε Π.Ε., σύμφωνα με την απογραφή του 2011 (seroprevalence S2) (49).

Στη συνέχεια, προσαρμόσαμε επιπλέον τον σταθμισμένο οροεπιπολασμό S2 λαμβάνοντας υπ' όψιν την εγκυρότητα της εργαστηριακής μεθόδου, δηλαδή την ευαισθησία (Sensitivity, Se) και την ειδικότητα (Specificity, Sp) της CMIA, και υπολογίσαμε τον σταθμισμένο οροεπιπολασμό S3 μηνιαία (50, 51) .

Δεδομένου ότι τα δηλωμένα στο Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) κρούσματα COVID-19 ήταν εκτός του πληθυσμού μελέτης εξ ορισμού (αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού όπως προαναφέρθηκε), ο υπολογιζόμενος σταθμισμένος οροεπιπολασμός S3 διορθώθηκε λαμβάνοντας υπ' όψιν τον αριθμό των δηλωμένων κρουσμάτων ανά μήνα σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ (S4). Για παράδειγμα, για να υπολογίσουμε τον οροεπιπολασμό S4 για τον Μάρτιο 2020 προσθέσαμε στον εκτιμώμενο οροεπιπολασμό S3 τα κρούσματα που δηλώθηκαν στον ΕΟΔΥ τον Μάρτιο 2020. Για τον υπολογισμό του οροεπιπολασμού S4 για τον Απρίλιο 2020, προσθέσαμε τον αριθμό των COVID-19 κρουσμάτων που δηλώθηκαν στον ΕΟΔΥ τον Μάρτιο 2020 και τον Απριλίου 2020. Η συγκεκριμένη προσέγγιση πραγματοποιήθηκε για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μέχρι και για τον Δεκέμβριο 2020. Η σύγκριση μεταξύ δύο ποσοστών γινόταν μέσω χ^2 τεστ ('N-1' chi-squared test) (52).

Υπολογίσαμε τους οροεπιπολασμούς (S1, S2, S3 και S4) των IgG αντισωμάτων ανά μήνα, καθώς και τον Δείκτη Θνητότητας των κρουσμάτων (Case Fatality Rate, CFR) και τον Δείκτη Θνητότητας της λοίμωξης (Infection Fatality Rate, IFR). Ο CFR είναι ο λόγος του αριθμού των θανάτων που αποδίδονται στη COVID-19 και αναφέρονται στον ΕΟΔΥ, διαιρούμενος με τον αριθμό των δηλωμένων COVID-19 κρουσμάτων. Ο IFR είναι ο λόγος των θανάτων που αποδίδονται στη COVID-19 προς τον αριθμό των εκτιμώμενων ατόμων που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2. Η εκτίμηση των μολυνθέντων ατόμων έγινε πολλαπλασιάζοντας τον

υπολογισμένο οροεπιπολασμό με τον πληθυσμό της Π.Ε., όπου είχαν εντοπιστεί επιβεβαιωμένα κρούσματα σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ (52, 53).

Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Internal, CI) για τα σταθμισμένα δεδομένα υπολογίστηκαν με κανονική προσέγγιση της διωνυμικής κατανομής (binomial distribution) και με χρήση του αποτελεσματικού μεγέθους δείγματος αντί του πραγματικού μεγέθους δείγματος, όπως εξηγείται παρακάτω. Πρέπει να σημειωθεί ότι συρροές περιστατικών από προσφυγικούς καταυλισμούς και από επιβατικά πλοία, που δεν θεωρήθηκαν περιστατικά της κοινότητας (σύνολο 302 περιστατικά), εξαιρέθηκαν από την ανάλυση των CFR και IFR.

Τα 95% CI για το CFR υπολογίστηκαν με κανονική προσέγγιση της διωνυμικής κατανομής. Τα 95% CI για το IFR υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα 95% CI των S1, S2, S3 και S4. Η σύγκριση δύο αναλογιών πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία χ^2 τεστ ('N-1' chi-squared test) (52). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του IBM SPSS Statistics V22.0 και για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε επίπεδο σημαντικότητας 5%, έτσι αποτελέσματα με $p\text{-value} \leq 0,05$ κρίθηκαν στατιστικά σημαντικά (54).

2.8.2 Αποτελεσματικό μέγεθος δείγματος (Effective sample size)

Ο τελικός αριθμός των συλλεχθέντων δειγμάτων από κάθε Π.Ε. δεν ήταν ο προκαθορισμένος αριθμός που είχε υπολογιστεί εξ αρχής βάσει του μεγέθους και των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της Π.Ε. Ως εκ τούτου, υπολογίστηκε ένα αποτελεσματικό μέγεθος δείγματος βασισμένο στην πληθυσμιακή αναλογία κάθε Π.Ε, σύμφωνα με τα στοιχεία της απογραφής του 2011. Αυτό έγινε χρησιμοποιώντας στοχευμένη στάθμιση (target weighting).

Το προκαθορισμένο μέγεθος δείγματος για την Π.Ε i είναι t_i , και το πραγματικό μέγεθος δείγματος για την ίδια Π.Ε είναι a_i . Ο συντελεστής στάθμισης f_i για την Π.Ε i υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο:

$$f_i = t_i / a_i \quad (\text{Τύπος 1})$$

Το σταθμισμένο μέγεθος δείγματος (w_i) για την Π.Ε i υπολογίζεται ως εξής:

$$w_i = t_i \times f_i \quad (\text{Τύπος 2})$$

Για k Π.Ε και συνολικό προκαθορισμένο μέγεθος δείγματος n_t , το πανελλαδικό αποτελεσματικό μέγεθος δείγματος n_e υπολογίζεται με τον παρακάτω τύπο:

$$n_e = n_t^2 / \sum(w_i) \quad (\text{Τύπος 3})$$

Αυτό μπορεί επίσης να γραφτεί ως:

$$n_e = (\sum t_i)^2 / \sum(t_i^2 / a_i) \quad (\text{Τύπος 4})$$

2.8.3 Μελέτη επίδρασης του τουρισμού στο οροεπιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας

Προκειμένου να εκτιμηθεί εάν το άνοιγμα του τουρισμού συνέβαλε στην μετάδοση του SARS-CoV-2, μελετήσαμε το προφίλ των οροθετικών δειγμάτων στην Κρήτη για τους μήνες Ιούνιος - Δεκέμβριος 2020 και συγκρίναμε τον οροεπιπολασμό της Κρήτης με τον οροεπιπολασμό της ηπειρωτικής Ελλάδας για τους αντίστοιχους μήνες. Υπενθυμίζεται ότι τον Ιούνιο 2020 άνοιξαν τα σύνορα για τους τουρίστες υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις -

2.8.4 Συνολική εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων με βάση τα αποτελέσματα οροεπιπολασμού – Περαιτέρω ανάλυση με χρήση παραδοχών

Πέρα από τον τρόπο υπολογισμού του οροεπιπολασμού που περιεγράφηκε στην ενότητα 2.8.1, έγινε περαιτέρω εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων ανά μήνα στην κοινότητα με τη χρήση κάποιων παραδοχών. Συγκεκριμένα, έγιναν οι εξής δύο κρίσιμες παραδοχές:

- θεωρήθηκε ότι ο εκτιμώμενος μηνιαίος οροεπιπολασμός (%) αντιστοιχεί στη μέση ημέρα του μήνα (15^η ημέρα), και
- θεωρήθηκε ότι ο εκτιμώμενος οροεπιπολασμός αντανakλά τα πραγματικά κρούσματα σε χρονικό σημείο 11 ημέρες νωρίτερα (4^η ημέρα κάθε μήνα).

Η πρώτη παραδοχή βασίζεται στην τυχαία κατανομή των ημερομηνιών δειγματοληψίας εντός του μήνα, ενώ η δεύτερη βασίζεται σε ενδείξεις που δείχνουν ότι τα εξουδετερωτικά αντισώματα - με ικανότητα περιορισμού της ανάπτυξης του ιού *in vitro* - είναι ανιχνεύσιμα εντός 7 έως 15 ημερών από την έναρξη της νόσου (55).

Για την εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων από τον SARS-CoV-2, ορίζονται οι ακόλουθες παράμετροι:

- **S_i**: Οροεπιπολασμός (%) τον μήνα *i*
- **S_{mi}**: Σύνολο νέων λοιμώξεων (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) τον μήνα *i*
- **Sp_{1i}**: Σύνολο προηγούμενων λοιμώξεων (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) που παραμένουν IgG θετικές κατά τη διάρκεια του μήνα *i* της μελέτης

- **Sp_{2i}**: Σύνολο προηγούμενων λοιμώξεων (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) που έχουν ορομετατραπεί σε οροαρνητικά δείγματα (οροαναστροφή) κατά τη διάρκεια του μήνα *i* της μελέτης
- **P_{1(n)}**: Η πιθανότητα να παραμένει κάποιος IgG θετικός *n* μήνες μετά τη ορομετατροπή σε οροθετικό δείγμα
- **P_{2(n)}**: Η πιθανότητα οροαναστροφής *n* μήνες μετά την αρχική ορομετατροπή
- **I_i**: Πραγματικά αθροιστικά κρούσματα (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) τον μήνα *i*

Τα πραγματικά αθροιστικά κρούσματα (ως % του συνολικού πληθυσμού) για έναν συγκεκριμένο μήνα θεωρούνται ίσα με τον οροεπιπολασμό (%) συν το ποσοστό των προηγούμενων λοιμώξεων (%) που έχουν υποστεί οροαναστροφή έως τον μήνα *i* (Τύπος 5). Το σύνολο των νέων λοιμώξεων (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) για τον μήνα *i* ισούται με τον οροεπιπολασμό του μήνα *i* μείον το ποσοστό των προηγούμενων λοιμώξεων που παρέμειναν θετικές κατά τον μήνα *i* (Τύπος 6):

$$I_i = S_i + Sp_{2i} \text{ (Τύπος 5)}$$

$$S_{ni} = S_i - Sp_{1i} \text{ (Τύπος 6)}$$

Το σύνολο των προηγούμενων λοιμώξεων (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) που παραμένουν IgG θετικές κατά τον μήνα *i* ισούται με το άθροισμα των γινομένων των νέων λοιμώξεων (%) κάθε προηγούμενου μήνα επί την πιθανότητα παραμονής θετικού έως τον μήνα *i* (Τύπος 7):

$$Sp_{1i} = S_{ni-1} * P_{11} + S_{ni-2} * P_{12} + \dots + S_{n1} * P_{1(i-1)} \text{ (Τύπος 7)}$$

Το σύνολο των προηγούμενων λοιμώξεων (ως ποσοστό [%] του συνολικού πληθυσμού) που έχουν υποστεί οροαναστροφή κατά τον μήνα i ισούται με το άθροισμα των γινομένων των νέων λοιμώξεων (%) κάθε προηγούμενου μήνα επί την πιθανότητα οροαναστροφής έως τον μήνα i (Τύπος 8):

$$Sp2_i = Sn_{i-1} * P2_1 + Sn_{i-2} * P2_2 + \dots + Sn_1 * P2_{(i-1)} \text{ (Τύπος 8)}$$

Οι πιθανότητες **P1** και **P2** εκτιμήθηκαν με την παραδοχή ότι το 15,26% των οροθετικών υφίσταται οροαναστροφή εντός ενός μήνα. Η παραδοχή αυτή βασίζεται σε μελέτη οροθετικού ιατρικού προσωπικού από 13 νοσοκομεία, η οποία διαπίστωσε ότι το 28,2% υπέστη οροαναστροφή εντός 60 ημερών (56). Το υποθετικό πρότυπο οροαναστροφής παρουσιάζεται στον **Πίνακα 13**.

Πίνακας 13. Εκτιμώμενες πιθανότητες διατήρησης IgG οροθετικότητας (P1) και οροαναστροφής (P2) η μήνες μετά την ορομετατροπή.

Πιθανότητα παραμονής της οροθετικότητας των IgG (μήνες από την ορομετατροπή)		Πιθανότητα οροαναστροφής των IgG (μήνες από την ορομετατροπή)	
P1(0)	100,0%	P2(0)	0,0%
P1(1)	84,7%	P2(1)	15,3%
P1(2)	71,8%	P2(2)	28,2%
P1(3)	60,9%	P2(3)	39,1%
P1(4)	51,6%	P2(4)	48,4%
P1(5)	43,7%	P2(5)	56,3%

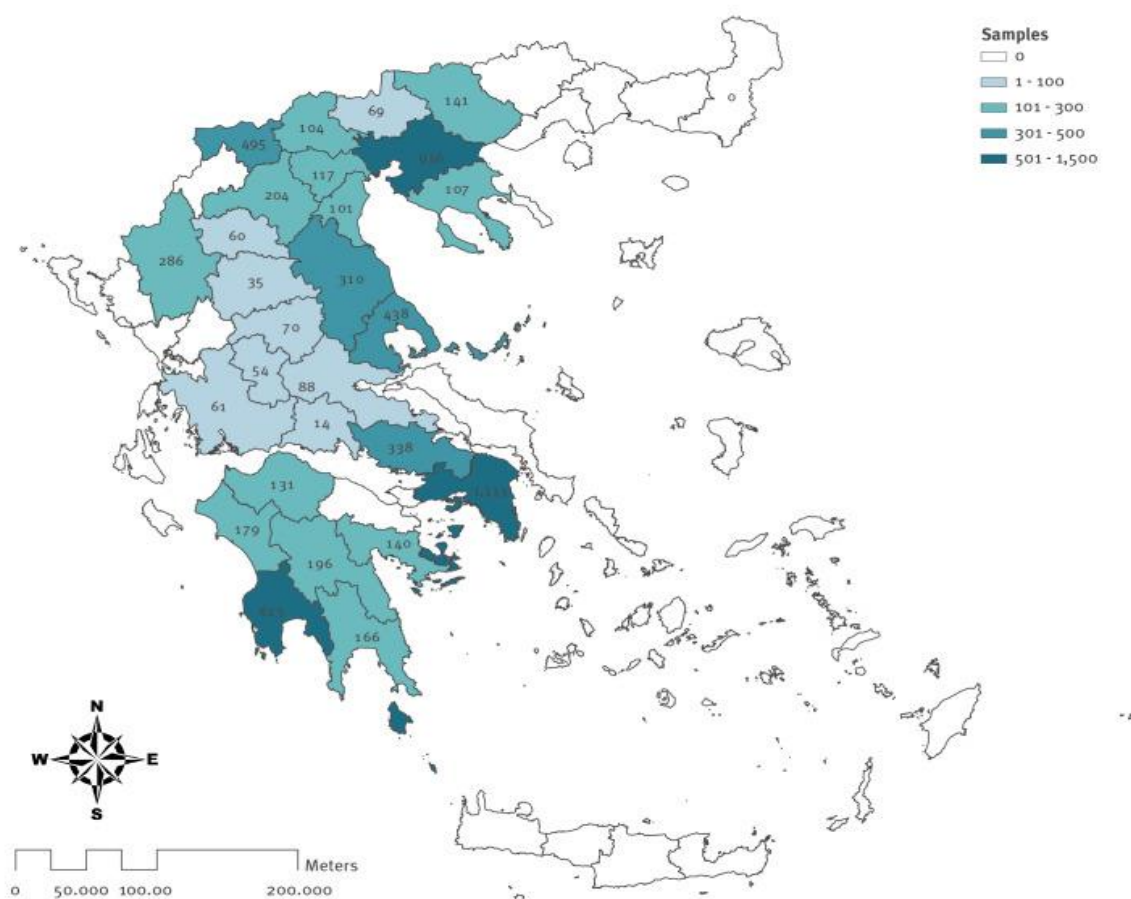
P1(6)	37,0%	P2(6)	63,0%
P1(7)	31,4%	P2(7)	68,6%
P1(8)	26,6%	P2(8)	73,4%

Με την παραπάνω προσέγγιση εκτιμήθηκε ο αριθμός των αθροιστικών λοιμώξεων σε οκτώ διαφορετικά χρονικά σημεία, από τον Απρίλιο του 2020 έως τον Δεκέμβριο του 2020 μέσω επίλυσης των Τύπων 5 έως 8.

Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα

3.1 Αποτελέσματα Μαρτίου – Απριλίου 2020

Συνολικά, συλλέχθηκαν 6.586 υπολειπόμενα δείγματα ορού. Η γεωγραφική κατανομή των δειγμάτων που συλλέχθηκαν κατά τους μήνες Μάρτιος, Απρίλιος, παρουσιάζεται στον **Χάρτη 1**. Από το σύνολο των συλλεχθέντων δειγμάτων, 1.575 δείγματα συλλέχθηκαν από την Κεντρική Μακεδονία, 1.133 από την Αττική, 1.115 από την Πελοπόννησο, 853 από τη Θεσσαλία, 759 από τη Δυτική Μακεδονία, 494 από τη Στερεά Ελλάδα, 371 από τη Δυτική Ελλάδα και 286 από την Ήπειρο.



Χάρτης 1. Γεωγραφική κατανομή των υπολειπόμενων δειγμάτων που συλλέχθηκαν για την κυλιόμενη οροεπιδημιολογική μελέτη COVID-19, Ελλάδα, Μάρτιος-Απρίλιος 2020 (n = 6.586)

Για την περίοδο Μάρτιος – Απρίλιος 2020, 24 από τα 6.586 (0,36%) συλλεχθέντα δείγματα βρέθηκαν θετικά για αντισώματα IgG έναντι του SARS-CoV-2. Όσον αφορά τα δείγματα του Μαρτίου, πέντε (5) από τα 2.075 ($S1 = 0,24\%$) ήταν θετικά (**Πίνακας 2**), ενώ 19 από τα 4.511 ($S1 = 0,42\%$) δείγματα του Απριλίου ήταν θετικά για IgG (**Πίνακας 3**). Όπως φαίνεται στους **Πίνακες 2** και **3**, οι S2 και S3 οροεπιπολασμοί ήταν υψηλότεροι τον Απρίλιο σε σύγκριση με τον Μάρτιο: S2 = 0,49% και S3 = 0,23% τον Απρίλιο έναντι S2 = 0,27% και S3 = 0% τον Μάρτιο. Ο οροεπιπολασμός S2 και S3 στις γυναίκες ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με τους άνδρες και για τους δύο μήνες, με υψηλότερα ποσοστά οροθετικότητας να εμφανίζονται τον Απρίλιο (γυναίκες: S2 = 0,94%, S3 = 0,76% έναντι ανδρών: S2 = 0,46%, S3 = 0,19%). Επιπλέον, τον Απρίλιο, ο οροεπιπολασμός S2 και S3 ήταν υψηλότερος σε μεγάλες αστικές περιοχές (Περιφέρεια Αττικής και Π.Ε. Θεσσαλονίκης) συγκριτικά με την υπόλοιπη χώρα: μεγάλες αστικές περιοχές S2=0,99% και S3=0,83%, υπόλοιπη χώρα S2=0,27% και S3=0%. Μια σταδιακή αύξηση του S4 ανά ηλικιακή ομάδα ήταν εμφανής τον Απρίλιο, από 0,02% στην ηλικιακή ομάδα 0–29 ετών έως 1,17% στην ηλικιακή ομάδα ≥ 70 ετών.

Πίνακας 2. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Μάρτιος 2020 (n = 2.075).

Μάρτιος	Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1:Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)
Σύνολο	5/2.075	0,24	0,03–0,45	0,27	0,05–0,49	0	0–0,23	0,02	0–0,25
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	0/490	0	0	0	0	0	0,01	0–0,09
	30–49	0/695	0	0	0	0	0	0,01	0–0,10
	50–69	3/533	0,56	0–1,20	0,75	0,02–1,48	0,54	0–1,41	0,56

Φύλο	≥ 70	2/357	0,56	0–1,33	0,55	0–1,31	0,29	0–1,21	0,30	0,01–1,22
	Άρρεν	1/928	0,11	0–0,32	0,15	0–0,39	0	0–0,11	0,01	0–0,12
	Θήλυ	4/1.147	0,35	0,01–0,69	0,40	0,03–0,76	0,12	0–0,55	0,14	0–0,32
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0,24% p = 0,269		Difference = 0,25% p = 0,291		Difference = 0,12% p = 0,291		Difference = 0,13% p = 0,303	
Μεγάλα αστικά κέντρα		4/1.072	0,37	0,01–0,74	0,35	0–0,71	0	0–0,37	0,02	0–0,36
Υπόλοιπο χώρας		1/1.003	0,10	0–0,3	0,13	0–0,35	0	0–0,05	0,01	0–0,06

χ^2 τεστ – διαφορά μεταξύ των μεγάλων αστικών κέντρων και του υπολοίπου της χώρας		Difference = 0,27% p = 0,209		Difference = 0,22% p = 0,310		NA		Difference = 0,01% p = 0,853	
IFR (S1-S4)									
CFR (%)	95% CI	S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
3.61	2,63–4,59	0,22	0,12– 1,77	0,20	0,11–1,14	NA		2,66	0,64-NA

Πίνακας 3. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Απρίλιος 2020 (n = 4.511).

Απρίλιος	Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
	n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο	19/4.511	0,42	0,23– 0,61	0,49	0,29– 0,70	0,23	0–0,48	0,25	0,02– 0,50
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29 ^b	4/974	0,41	0,01– 0,81	0,23	0–0,54	0	0–0,28	0,02– 0,29
	30– 49	2/1.371	0,15	0–0,35	0,09	0–0,25	0	0–0,01	0,02– 0,04
	50– 69	5/1.229	0,41	0,05– 0,76	0,86	0,34– 1,38	0,67	0,05– 1,29	0,09– 1,32

[61]

	≥ 70	8/937	0,85	0,26– 1,44	1,26	0,55– 1,98	1,15	0,30– 2,00	1,17	0,32– 2,02
Φύλο	Άρρεν	6/2.073	0,29	0,06– 0,53	0,46	0,17– 0,76	0,19	0–0,54	0,22	0,03– 0,57
	Θήλυ	13/2.474	0,53	0,24– 0,81	0,94	0,56– 1,32	0,76	0,31– 1,21	0,78	0,33– 1,23
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0.24% p = 0.213		Difference = 0.48% p = 0.057		Difference = 0.57% p = 0.007		Difference = 0.56% p = 0.009	
Μεγάλα αστικά κέντρα		9/997	0,90	0,32– 1,49	0,99	0,38– 1,61	0,83	0,09– 1,56	0,85	0,11– 1,58
Υπόλοιπο χώρας		10/3.514	0,28	0,11– 0,46	0,27	0,10– 0,45	0	0–0,18	0,01	0–0,19
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των μεγάλων αστικών κέντρων και του υπολοίπου της χώρας			Difference = 0.62% p = 0,007		Difference = 0.72% p = 0,021		Difference = 0.83% p < 0,001		Difference = 0.83% p < 0,001	
CFR (%)	95% CI		IFR (S1-S4)							

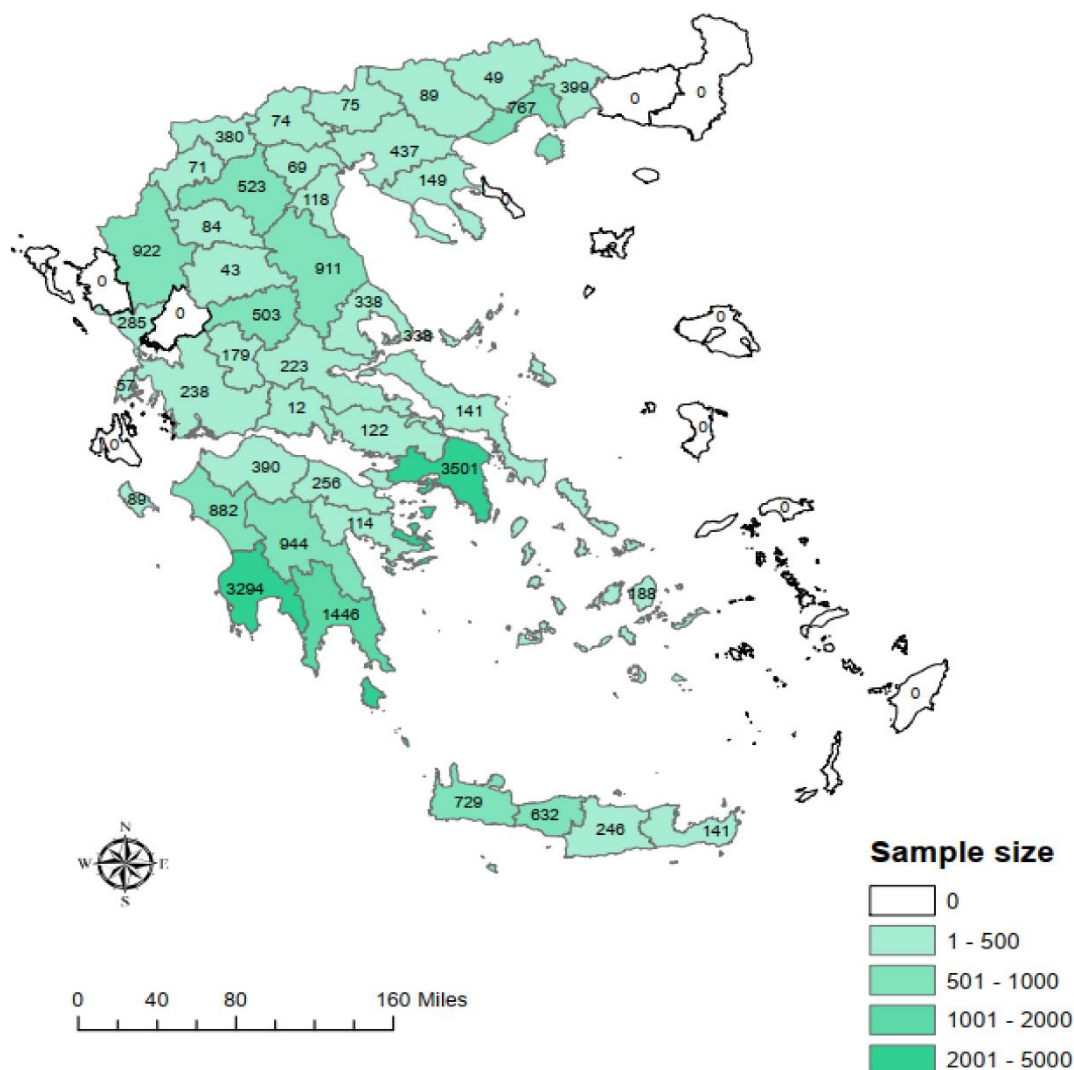
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
6,06	5,09–7,03	0,33	0,22–0,59	0,28	0,20–0,47	0,59	0,29–NA	0,54	0,27–6,85

Χρησιμοποιώντας το συνολικό αριθμό των δηλωμένων COVID-19 κρουσμάτων (2.310) μέχρι τις 30 Απριλίου 2020 και τον S3 οροεπιπολασμό, εκτιμήσαμε ότι την περίοδο Μάρτιος-Απρίλιος 2020 για κάθε επιβεβαιωμένο κρούσμα μέσω RT-PCR αντιστοιχούσαν 10.2 (95% CI: 0–21.2) λοιμώξεις από SARS-CoV-2 στην κοινότητα του ελληνικού πληθυσμού.

Τέλος, σύμφωνα με τα δηλωμένα COVID-19 κρούσματα στον ΕΟΔΥ και τα αποτελέσματά μας, η θνητότητα επί των καταγεγραμμένων κρουσμάτων (CFR) για τον Μάρτιο υπολογίστηκε στο 3,61% και η θνητότητα επί του συνόλου των λοιμώξεων (IFR) στο 2,66% (**Πίνακας 2**). Για τον Απρίλιο, οι αντίστοιχες τιμές ήταν 6,06% και 0,54% για το CFR και το IFR αντίστοιχα (**Πίνακας 3**).

3.2 Αποτελέσματα Μαΐου – Αυγούστου 2020

Συνολικά 20.110 δείγματα συλλέχθηκαν κατά την τετράμηνη περίοδο από τον Μάιο έως τον Αύγουστο του 2020. Για κάθε δείγμα καταγράφηκαν η ηλικία, το φύλο, ο τόπος διαμονής και η ημερομηνία λήψης του δείγματος αίματος. Στον **Χάρτη 2** παρουσιάζεται η γεωγραφική κατανομή των συλλεχθέντων υπολειπόμενων δειγμάτων ορού. Συνολικά 6.054 δείγματα συλλέχθηκαν από την Περιφέρεια Πελοποννήσου, ακολουθούμενα από 3.501 από την Αττική, 1.795 από τη Θεσσαλία, 1.748 από την Κρήτη, 1.510 από τη Δυτική Ελλάδα, 1.215 από την Ανατολική Μακεδονία και Θράκη, 1.207 από την Ήπειρο, 1.058 από τη Δυτική Μακεδονία, 1.011 από την Κεντρική Μακεδονία, 677 από τη Στερεά Ελλάδα, 188 από το Νότιο Αιγαίο και 146 από τα Ιόνια Νησιά. Από το σύνολο των δειγμάτων, τα 11.481 (57%) προέρχονταν από γυναίκες και 4.375 (21,8%) ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα «0–29 ετών», 5.957 (29,6%) στην ομάδα «30–49 ετών», 5.328 (26,5%) στην ομάδα «50–69 ετών» και 4.547 (22,6%) σε άτομα ηλικίας «άνω των 70 ετών».



Χάρτης 2: Γεωγραφική κατανομή των υπολειπόμενων δειγμάτων που συλλέχθηκαν για την οροεπιδημιολογική μελέτη COVID-19, Ελλάδα, Μάιος–Αύγουστος 2020 (n =20.110).

Από τα 20.110 συλλεχθέντα δείγματα ορού κατά το χρονικό διάστημα Μάιος-Αύγουστος, 89 (0,44%) βρέθηκαν θετικά για αντισώματα IgG έναντι του SARS-CoV-2. Σύμφωνα με τη μηνιαία κατανομή των δειγμάτων, η οροθετικότητα S1 για τα αντισώματα IgG έναντι του SARS-CoV-2 ήταν ως εξής: 0,44% τον Μάιο, 0,37% τον Ιούνιο, 0,49% τον Ιούλιο και 0,52% τον Αύγουστο (**Πίνακας 4, Πίνακας 5, Πίνακας 6, Πίνακας 7**). Τα σταθμισμένα αποτελέσματα του οροεπιπολασμού ως προς την ηλικία, το φύλο, και τον πληθυσμό (S2), καθώς και επιπλέον ως προς την εγκυρότητα του εργαστηριακού ελέγχου

– ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου - (S3), παρουσιάζονται στους **Πίνακες 4-7**. Λαμβάνοντας υπ’ όψιν και τον αριθμό των δηλωμένων κρουσμάτων στον ΕΟΔΥ, ο οροεπιπολασμός S4 υπολογίζεται 0,35% τον Μάιο, 0,19% τον Ιούνιο, 0,25% τον Ιούλιο και 0,35% τον Αύγουστο (**Πίνακες 4- 7**).

Πίνακας 4. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Μάιος 2020 (n = 5.718).

Μάιος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και σταθμίση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		25/5.718	0,44	0,27– 0,61	0,59	0,28– 0,89	0,35	0– 0,71	0,35	0– 0,71
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	7/1.181	0,59	0,15– 1,03	0,98	0– 2,05	0,82	0– 2,09	0,82	0– 2,09
	30– 49	9/1.657	0,54	0,19– 0,90	0,47	0– 0,97	0,21	0– 0,80	0,21	0– 0,80
	50– 69	5/1.608	0,31	0,04– 0,58	0,31	0– 0,72	0,02	0– 0,50	0,02	0– 0,50
	≥70	4/1.272	0,31	0,01– 0,62	0,41	0– 1,03	0,13	0– 0,87	0,13	0– 0,87
Φύλο	Άρρεν	8/2.428	0,33	0,10– 0,56	0,39	0– 0,81	0,10	0– 0,61	0,10	0– 0,87
	Θήλυ	17/3.290	0,52	0,27– 0,76	0,78	0,33– 1,23	0,58	0,04– 1,12	0,58	0,04– 1,12

χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων		Difference = 0,19% <i>p</i> = 0,283		Difference = 0,39% <i>p</i> = 0,062		Difference = 0,48% <i>p</i> = 0,003		Difference = 0,48% <i>p</i> = 0,003	
Μεγάλα αστικά κέντρα	7/1.372	0,51	0,13–0,89	0,69	0,25–1,14	0,47	0–1,00	0,47	0–1,00
Υπόλοιπο χώρας	16/4.346	0,41	0,22–0,61	0,43	0,04–0,82	0,16	0–0,62	0,16	0–0,62
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των μεγάλων αστικών κέντρων και του υπολοίπου της χώρας		Difference = 0,10% <i>p</i> = 0,623		Difference = 0,26% <i>p</i> = 0,230		Difference = 0,31% <i>p</i> = 0,039		Difference = 0,31% <i>p</i> = 0,039	
CFR (%)	95% CI	IFR (S1-S4)							
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
10,74	9,11–12,37	0,08	0,06–0,13	0,06	0,04–0,12	0,10	0,05–NA ³	0,10	0,05–NA

Πίνακας 5. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Ιούνιος 2020 (n =6.135).

Ιούνιος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και σταθμίση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
			n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	n/N	Οροεπιπολασμός (%)
Σύνολο		23/6.135	0,37	0,22– 0,53	0,46	0,17– 0,74	0,19	0– 0,53	0,19	0–0,53
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	4/1.366	0,29	0,01– 0,58	0,22	0–0,64	0	0– 0,40	0	0–0,40
	30– 49	10/1.885	0,53	0,20– 0,86	1,16	0,32– 1,99	1,02	0,02– 2,02	1,02	0,02– 2,02
	50– 69	6/1.625	0,37	0,07– 0,66	0,13	0–0,45	0	0– 0,18	0	0–0,18
	≥70	3/1.259	0,24	0– 0,51	0,04	0–0,28	0	0– 0,01	0	0–0,01
Φύλο	Άρρεν	12/2.785	0,43	0,19– 0,67	0,31	0–0,67	0,02	0– 0,44	0,02	0–0,44
	Θήλυ	11/3.350	0,33	0,13– 0,52	0,59	0,13– 1,04	0,34	0– 0,88	0,34	0–0,88

χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων		Difference = 0,17% p = 0,366		Difference = 0,54% p < 0,001		Difference = 0,46% p < 0,001		Difference = 0,46% p < 0,001	
Μεγάλα αστικά κέντρα	7/1.375	0,51	0,13–0,89	0,68	0,19–1,18	0,46	0–1,05	0,46	0–1,05
Υπόλοιπο χώρας	16/4.760	0,34	0,17–0,50	0,14	0–0,36	0	0–0,07	0	0–0,07
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των μεγάλων αστικών κέντρων και του υπολοίπου της χώρας		Difference = 0,17% p = 0,366		Difference = 0,54% p < 0,001		Difference = 0,46% p < 0,001		Difference = 0,46% p < 0,001	
CFR (%)	95% CI	IFR (S1-S4)							
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
4,51	3,42–5,60	0,04	0,03–0,07	0,04	0,02–0,10	0,09	0,03–NA	0,09	0,03–NA

Πίνακας 6. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Ιούλιος 2020 (n =5.959).

Ιούλιος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και σταθμίση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		29/5.959	0,49	0,31– 0,66	0,50	0,24– 0,76	0,24	0–0,55	0,25	0,01– 0,56
Ηλικιακές ομάδες (έτη))	0–29	6/1.221	0,49	0,10– 0,88	0,32	0– 0,74	0,02	0–0,52	0,02	0–0,52
	30– 49	8/1.645	0,49	0,15– 0,82	0,69	0,13– 1,25	0,46	0–1,13	0,47	0,01– 1,14
	50– 69	9/1.586	0,57	0,20– 0,94	0,56	0,03– 1,09	0,31	0–0,95	0,32	0,01– 0,96
	≥70	6/1.507	0,40	0,08– 0,72	0,44	0– 1,01	0,16	0–0,84	0,17	0,01– 0,85
Φύλο	Άρρεν	17/2.442	0,70	0,37– 1,03	0,52	0,11– 0,93	0,26	0–0,75	0,27	0,01– 0,76
	Θήλυ	12/3.517	0,34	0,15– 0,53	0,48	0,15– 0,82	0,22	0–0,62	0,23	0,01– 0,63

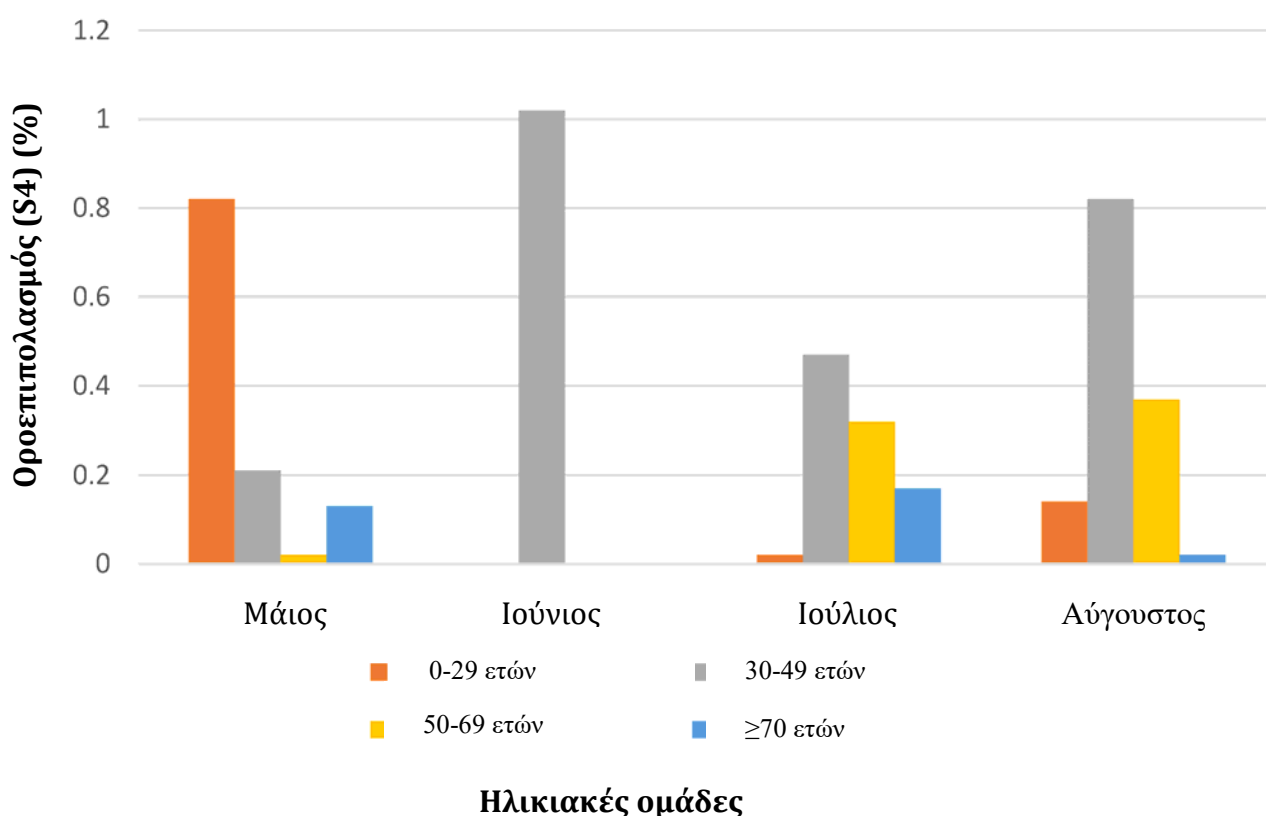
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων		Difference = 0.36% <i>p</i> = 0.050		Difference = 0,04% <i>p</i> = 0,829		Difference = 0,04% <i>p</i> = 0,755		Difference = 0,04% <i>p</i> = 0,759	
Μεγάλα αστικά κέντρα	10/1.593	0,63	0,24–1,02	0,53	0,15–0,91	0,28	0–0,73	0,29	0,01–0,74
Υπόλοιπο χώρας	19/4.366	0,44	0,24–0,63	0,47	0,13–0,81	0,20	0–0,61	0,21	0,01–0,62
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των μεγάλων αστικών κέντρων και του υπολοίπου της χώρας		Difference = 0,19% <i>p</i> = 0,353		Difference = 0,06% <i>p</i> = 0,768		Difference = 0,08% <i>p</i> = 0,561		Difference = 0,08% <i>p</i> = 0,570	
CFR (%)		IFR (S1-S4)							
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
2,00	1,26–0,38	0,03	0,02–0,04	0,03	0,02–0,06	0,06	0,02–NA	0,05	0,02–1,36

Πίνακας 7. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Αύγουστος 2020 (n =2.298).

Αύγουστος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και σταθμίση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		12/2.298	0,52	0,23– 0,82	0,55	0,25– 0,86	0,30	0– 0,66	0,35	0,05– 0,71
Ηλικιακές ομάδες (έτη))	0–29	2/607	0,33	0– 0,79	0,37	0– 0,86	0,09	0– 0,67	0,14	0,05– 0,72
	30– 49	6/770	0,78	0,16– 1,40	0,84	0,20– 1,49	0,65	0– 1,42	0,82	0,17– 1,59
	50– 69	3/509	0,59	0– 1,25	0,58	0– 1,29	0,33	0– 1,12	0,37	0,04– 1,16
	≥70	1/412	0,24	0– 0,72	0,27	0– 0,77	0,00	0– 0,56	0,02	0–0,58
Φύλο	Άρρεν	7/974	0,72	0,19– 1,25	0,74	0,20– 1,28	0,53	0– 1,17	0,58	0,05– 1,22
	Θήλυ	5/1324	0,38	0,05– 0,71	0,36	0,04– 0,68	0,07	0– 0,46	0,12	0,05– 0,51

χ^2 τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων		Difference = 0,34% $p = 0,265$		Difference = 0,38% $p = 0,211$		Difference = 0,46% $p = 0,034$		Difference = 0,46% $p = 0,052$	
CFR (%)	95% CI	IFR (S1-S4)							
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
1,14	0,58–1,70	0,11	0,07–0,26	0,11	0,07–0,23	0,19	0,09–NA	0,17	0,08–1,16

Κατά το χρονικό διάστημα Μάιος- Αύγουστος 2020, οι δύο νεότερες ηλικιακές ομάδες (0-29, 30-49 ετών) παρουσίασαν την υψηλότερη οροθετικότητα. Συγκεκριμένα, τον Μάιο 2020, ο υψηλότερος οροεπιπολασμός παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 0-29 ετών, $S_4 = 0,82\%$, ενώ τους μήνες Ιούνιο, Ιούλιο και Αύγουστο 2020, ο υψηλότερος οροεπιπολασμός εκτιμήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 30-49 ετών, $S_4 = 1,02\%$, $S_4 = 0,47\%$ και $S_4 = 0,82\%$, αντίστοιχα (**Πίνακες 4-7, Σχήμα 2**).



Σχήμα 2. Οροεπιπολασμός S_4 (%) ανά ηλικιακή ομάδα κατά την περίοδο Μαΐου-Αυγούστου 2020.

Τον Μάιο και τον Ιούνιο, η οροθετικότητα ήταν υψηλότερη στις μεγάλες αστικές περιοχές (Περιφέρεια Αττικής και Π.Ε. Θεσσαλονίκης) σε σύγκριση με την υπόλοιπη χώρα. Συγκεκριμένα, στις μεγάλες αστικές περιοχές, ο S_4 υπολογίστηκε 0,47% τον Μάιο και 0,46% τον Ιούνιο, ενώ στην υπόλοιπη χώρα ο S_4 υπολογίστηκε σε 0,16% και 0,0% , αντίστοιχα, με τη διαφορά μεταξύ των περιοχών να υπολογίζεται 0,31% τον Μάιο ($p = 0,039$) και 0,46% τον Ιούνιο ($p < 0,001$) (**Πίνακας 4, Πίνακας 5**).

Ωστόσο, τον Ιούλιο 2020 ο S4 υπολογίστηκε σε 0,29% στις μεγάλες αστικές περιοχές και 0,21% στην υπόλοιπη χώρα, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p = 0,570$) (**Πίνακας 6**). Λόγω ανεπαρκούς αριθμού δειγμάτων που συλλέχθηκαν από μεγάλες αστικές περιοχές τον Αύγουστο 2020, ο οροεπιπολασμός δεν ήταν δυνατό να υπολογιστεί χωριστά ανά περιοχή βάσει της πληθυσμιακής πυκνότητας.

Ο οροεπιπολασμός S4 ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες τον Μάιο και τον Ιούνιο (Μάιος: γυναίκες: S4 = 0,58% έναντι ανδρών: S4 = 0,10%, $p=0,003$, Ιούνιος: γυναίκες: S4 = 0,34% έναντι ανδρών: S4 = 0,02%, $p < 0,001$) (**Πίνακας 4, Πίνακας 5**). Ωστόσο, αυτή η διαφορά αντιστράφηκε κατά τους μήνες Ιούλιο και Αύγουστο (Ιούλιος: γυναίκες: S4 = 0,23% έναντι ανδρών: S4 = 0,27%, $p = 0,759$, Αύγουστος: γυναίκες: S4 = 0,12% έναντι ανδρών: S4 = 0,58%, $p = 0,052$) (**Πίνακας 6, Πίνακας 7**).

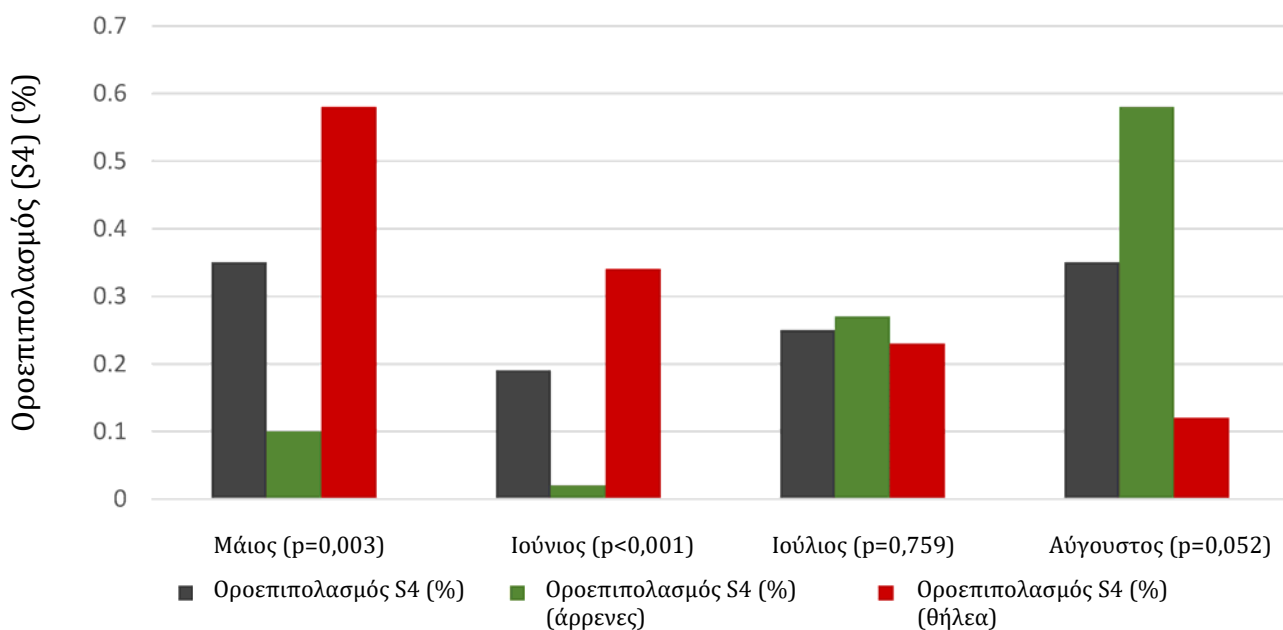
Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζεται ο οροεπιπολασμός S1 και ο οροεπιπολασμός S1 σταθμισμένος για την ευαισθησία (Se) και την ειδικότητα (Sp) της εργαστηριακής μεθόδου για κάθε ηλικιακή ομάδα ανά φύλο. Στο **Σχήμα 3** παρουσιάζεται ο συνολικός οροεπιπολασμός S4(%) και ο οροεπιπολασμός ανά φύλο για τους μήνες Μάιος, Ιούνιος, Ιούλιος και Αύγουστος 2020.

Πίνακας 8. Οροεπιπολασμός S1 και οροεπιπολασμός S1 σταθμισμένος ως προς την ευαισθησία (Se) και ειδικότητα (Sp) της εργαστηριακής μεθόδου ανά ηλικιακή ομάδα ανά φύλο, Ελλάδα, Μάιος-Αύγουστος 2020.

Φύλο	Μήνας	Ηλ. ομάδα	Θετικά	Σύνολο	S1 (%)	95% CI (%)	S1 σταθμισμένο για Se & Sp (%)	95% CI (%)
Άρρεν	Μάιος	0-29	1	526	0,19%	0.00% - 0.56%	0.00%	0.00%- 0.31%

Θήλυ		30-49	3	620	0,48%	0.00% - 1.03%	0.22%	0.00%-0.87%
		50-69	1	697	0,14%	0.00% - 0.42%	0.00%	0.00%-0.15%
		≥70	3	585	0,51%	0.00% - 1.09%	0.25%	0.00%-0.95%
		0-29	1	688	0,15%	0.00% - 0.43%	0.00%	0.00%-0.16%
	Ιούνιος	30-49	5	800	0,63%	0.08% - 1.17%	0.39%	0.00%-1.04%
		50-69	5	720	0,69%	0.09% - 1.30%	0.47%	0.00%-1.20%
		≥70	1	577	0,17%	0.00% - 0.51%	0.00%	0.00%-0.25%
		0-29	3	513	0,58%	0.00% - 1.24%	0.34%	0.00%-1.13%
	Ιούλιος	30-49	5	538	0,93%	0.12% - 1.74%	0.75%	0.00%-1.72%
		50-69	5	708	0,71%	0.09% - 1.32%	0.49%	0.00%-1.22%
		≥70	4	683	0,59%	0.01% - 1.16%	0.34%	0.00%-1.02%
		0-29	2	267	0,75%	0.00% - 1.78%	0.54%	0.00%-1.77%
	Αύγουστος	30-49	3	280	1,07%	0.00% - 2.28%	0.92%	0.00%-2.36%
		50-69	1	240	0,42%	0.00% - 1.23%	0.14%	0.00%-1.11%
		≥70	1	187	0,53%	0.00% - 1.58%	0.28%	0.00%-1.53%
		0-29	6	655	0,92%	0.19% - 1.65%	0.74%	0.00%-1.61%
	Μάιος	30-49	6	1037	0,58%	0.12% - 1.04%	0.33%	0.00%-0.88%
		50-69	4	911	0,44%	0.01% - 0.87%	0.17%	0.00% - 0.68%
		≥70	1	687	0,15%	0.00% - 0.43%	0.00%	0.00%-0.16%
		0-29	3	678	0,44%	0.00% - 0.94%	0.17%	0.00%-0.77%
	Ιούνιος	30-49	5	1085	0,46%	0.06% - 0.86%	0.19%	0.00%-0.67%
		50-69	1	905	0,11%	0.00% - 0.33%	0.00%	0.00%-0.03%
		≥70	5	682	0,29%	0.00% - 0.70%	0.00%	0.00%-0.48%
	Ιούλιος	0-29	3	708	0,42%	0.00% - 0.90%	0.15%	0.00%-0.72%
		30-49	3	1.107	0,27%	0.00% - 0.58%	0.00%	0.00%-0.33%

Αύγουστος	50-69	4	878	0,46%	0.01% - 0.90%	0.19%	0.00%-0.72%
	≥70	2	824	0,24%	0.00% - 0.58%	0.00%	0.00%-0.33%
	0-29	0	340	0,00%	0.00% - 0.00%	0.00%	0.00%-0.00%
	30-49	3	490	0,61%	0.00% - 1.30%	0.37%	0.00%-1.20%
	50-69	2	269	0,74%	0.00% - 1.77%	0.53%	0.00%-1.76%
	≥70	0	225	0,00%	0.00% - 0.00%	0.00%	0.00%-0.00%



Σχήμα 3. Συνολικός οροεπιπολασμός S4 και οροεπιπολασμός ανά φύλο για τους μήνες Μάιος, Ιούνιος, Ιούλιος και Αύγουστος 2020.

– το *p-value* αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των δύο φύλων.

Οι Πίνακες 4- 7 παρουσιάζουν τη μηνιαία θνητότητα επί των καταγεγραμμένων COVID-19 κρουσμάτων (CFR) και τη θνητότητα επί του συνόλου των εκτιμώμενων λοιμώξεων (IFR) από τον SARS-CoV-2 για την περίοδο Μάιος-Αύγουστος 2020 . Παρατηρήθηκε σταδιακή μείωση του CFR, ενώ το IFR παρέμεινε κάτω από 0,2% για κάθε μήνα, παρουσιάζοντας μικρές διακυμάνσεις από μήνα σε

μήνα. Από τον Μάιο έως τον Αύγουστο του 2020, καταγράφηκαν 126 θάνατοι σύμφωνα με τα δεδομένα του ΕΟΔΥ. Συνεπώς, το CFR για το τετράμηνο αυτό υπολογίστηκε στο 1,89% και το αντίστοιχο IFR στο 0,47% (Πίνακας 9).

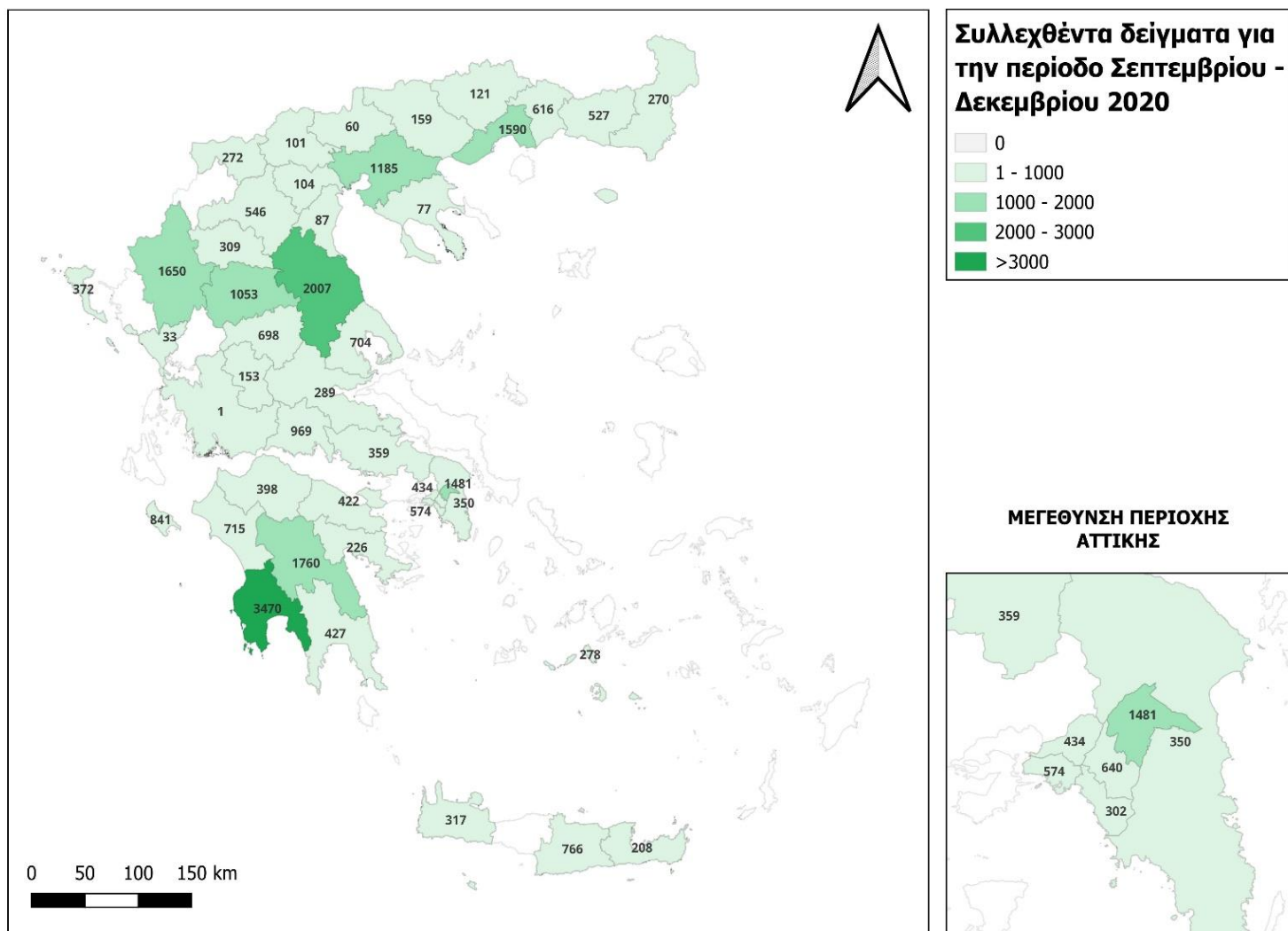
Πίνακας 9. Συνολικός οροεπιπολασμός αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, θνητότητα επί των καταγεγραμμένων κρουσμάτων (CFR) COVID-19 και θνητότητα επί του συνόλου των εκτιμώμενων λοιμώξεων (IFR) από τον SARS-CoV-2, Ελλάδα, Μάιος–Αύγουστος 2020.

Μάιος- Αύγουστος	Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
	n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο	89/20.110	0,44	0,35– 0,53	0,46	0,37– 0,55	0,19	0,08– 0,30	0,26	0,15–0,37
IFR (S1-S4)									
CFR (%)	95% CI	S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
1,89	1,56–2,21	0,28	0,23– 0,35	0,27	0,22– 0,33	0,63	0,40– 1,51	0,47	0,33–0,84

Χρησιμοποιώντας τη μέση οροθετικότητα S3 για το χρονικό αυτό διάστημα και αυξάνοντάς την κατά 28% (ποσοστό οροθετικών που ορομετατρέπονται), σύμφωνα με τα δεδομένα του CDC (57), εκτιμήθηκε ότι για κάθε κρούσμα που δηλώθηκε στον ΕΟΔΥ κατά τη συγκεκριμένη περίοδο (Μάιος-Αύγουστος 2020) αντιστοιχούσαν 4,9 λοιμώξεις από SARS-CoV-2 στον γενικό ελληνικό πληθυσμό (95% ΔΕ: 2,1-7,8).

3.3 Αποτελέσματα Σεπτεμβρίου - Δεκεμβρίου 2020

Συνολικά, κατά την περίοδο Σεπτέμβριος έως Δεκέμβριος 2020 συλλέχθηκαν 29.249 δείγματα. Η κατανομή των συλλεχθέντων δειγμάτων απεικονίζεται στον **Χάρτη 3**. Τα αναλυτικά αποτελέσματα για τους μήνες Σεπτέμβριο, Οκτώβριο, Νοέμβριο και Δεκέμβριο 2020 παρουσιάζονται στους **Πίνακες 10-13**, αντίστοιχα.



Χάρτης 3. Γεωγραφική κατανομή των υπολειπόμενων δειγμάτων που συλλέχθηκαν για την οροεπιδημιολογική μελέτη COVID-19, Ελλάδα, Σεπτέμβριος- Δεκέμβριος 2020 (n =29.249).

Πίνακας 10. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Σεπτέμβριος 2020 (n =7.789).

Σεπτέμβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		59/7.789	0,76	0,56- 0,95	1,11	0,75- 1,48	0,97	0,53- 1,41	1,15	0,71-1,59
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0-29	13/1.935	0,67	0,31- 1,04	1,06	0,38- 1,75	0,91	0,09- 1,73	1,06	0,24-1,88
	30- 49	20/2.186	0,91	0,52 - 1,31	1,1	0,42- 1,77	0,95	0,14- 1,76	1,16	0,35-1,97
	50- 69	12/2.121	0,57	0,25- 0,88	0,84	0,21- 1,47	0,65	0,00- 1,40	0,83	0,18-1,58
	≥ 70	14/1.547	0,9	0,43- 1,38	1,69	0,48- 2,90	1,67	0,22- 3,11	1,78	0,33-3,22
Φύλο	Άρρεν	25/3.043	0,82	0,50- 1,14	1,05	0,49- 1,61	0,89	0,22- 1,57	1,09	0,41-1,76
	Θήλυ	35/4.746	0,72	0,48- 0,96	1,17	0,68- 1,67	1,04	0,46- 1,63	1,19	0,60-1,78

χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων	Difference = 0,10%	Difference = 0,12%	Difference = 0,15%	Difference = 0,10%
	p = 0,620	p = 0,624	p = 0,512	p = 0,686

Πίνακας 11. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Οκτώβριος 2020 (n =8.160).

Οκτώβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων ν/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων ν	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)
Σύνολο		78/8.160	0,96	0,74-1,17	1,81	1,37-2,25	1,80	1,28-2,33	2,16
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0-29	13/1.630	0,80	0,37-1,23	2,87	1,76-3,98	3,07	1,74-4,40	3,40
	30-49	30/2.342	1,28	0,83-1,74	1,64	0,87-2,41	1,60	0,68-2,52	2,04
	50-69	25/2.292	1,09	0,67-1,52	1,59	0,76-2,41	1,54	0,56-2,52	1,91

	≥ 70	10/1.896	0,53	0,20-0,85	0,19	0-0,56	0,00	0,00-0,31	0,08
Φύλο	Άρρεν	41/3.401	1,21	0,84-1,57	2,92	2,08-3,75	3,12	2,13-4,12	3,51
	Θήλυ	37/4.759	0,78	0,53-1,03	0,75	0,38-1,13	0,54	0,09-1,00	0,86
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0,43%		Difference = 2,17%		Difference = 2,58%		Difference = 2,65%
			p = 0,05		p <0,001		p <0,001		p <0,001

Πίνακας 12. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Νοέμβριος 2020 (n =7.069).

Νοέμβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		164/7.069	2,32	1,97–2,67	3,06	2,40–3,72	3,30	2,51–4,09	4,28	3,49–5,07
	0–29	40/1.456	2,75	1,91–3,59	2,37	1,06–3,68	2,47	0,90–4,04	3,25	1,68–4,82

Ηλικιακές ομάδες (έτη)	30–49	58/2.108	2,75	2,05-3,45	4,03	2,59-5,47	4,45	2,73-6,17	5,61	3,89-7,33
	50–69	44/2.057	2,14	1,51-2,76	3,37	2,17-4,57	3,67	2,23-5,10	4,82	3,38-6,26
	≥ 70	22/1.448	1,52	0,89-2,15	2,11	0,73-3,48	2,16	0,52-3,80	2,95	1,31-4,59
Φύλο	Άρρεν	78/2.975	2,62	2,05-3,20	3,62	2,50-4,73	3,96	2,63-5,30	5,02	3,69-6,35
	Θήλυ	86/4.094	2,10	1,66-2,54	2,52	1,73-3,31	2,65	1,70-3,60	3,59	2,64-4,54
‘χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0,52% p = 0,152		Difference = 1,10% p = 0,007		Difference = 1,31% p = 0,002		Difference = 1,43% p = 0,003	

Πίνακας 13. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Ελλάδα, Δεκέμβριος 2020 (n =6.231).

Δεκέμβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Συνολικός αριθμός δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		321/6.231	5,15	4,60- 5,70	7,91	6,70- 9,13	9,09	7,64- 10,55	10,75	8,95- 11,85
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0-29	79/1.336	5,91	4,65- 7,18	10,9	7,46- 12,73	11,70	8,56- 14,85	12,67	9,52- 15,81
	30- 49	108/1.847	5,85	4,78 -6,92	8,05	5,76- 10,34	9,26	6,52- 12,00	10,77	8,03- 13,50
	50- 69	98/1.729	5,67	4,58- 6,76	7,11	4,93- 9,30	8,14	5,54- 10,75	9,72	7,11- 12,32
	≥ 70	36/1.319	2,73	1,85- 3,61	4,13	1,74- 6,51	4,57	1,72- 7,42	5,75	2,90- 8,61
Φύλο	Άρρεν	130/2.671	4,87	4,05- 5,68	7,56	5,65- 9,46	8,67	6,39- 10,94	10,05	7,78- 12,33
	Θήλυ	191/3.560	5,37	4,62- 6,11	8,24	6,64- 9,85	9,49	7,58- 11,41	10,76	8,85- 12,68

[88]

χ^2 τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων	Difference = 0,50% p = 0,377	Difference = 0,68% p =0,326	Difference = 0,82% p =0,226	Difference = 0,71% p =0,365
--	---------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Για τον μήνα Σεπτέμβριο 2020, το ποσοστό οροεπιπολασμού, με βάση τα 59 θετικά δείγματα σε σύνολο 7.789, κυμαίνεται από 0,76% έως 1,15%, ανάλογα με τις μεθόδους σταθμίσεων που εφαρμόστηκαν (από απλό υπολογισμό έως και προσαρμογή σε δημογραφικά χαρακτηριστικά, ευαισθησία/ειδικότητα μεθόδου και δηλωμένα κρούσματα) (**Πίνακας 10**). Ο υψηλότερος οροεπιπολασμός S4 παρατηρείται στα άτομα ≥ 70 ετών (S4= 1,78%), ενώ το χαμηλότερο σε άτομα 50–69 ετών (S4= 0,83%). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ($p > 0,5$).

Τον Οκτώβριο 2020, σε σύνολο 8.160 δειγμάτων, εντοπίστηκαν 78 θετικά για IgG αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 (**Πίνακας 11**). Ο οροεπιπολασμός κυμάνθηκε από S1=0,96% (αδρός) έως S4=2,16% μετά από τις σταθμίσεις (ηλικία, φύλο, πληθυσμός, ευαισθησία/ειδικότητα μεθόδου, δηλωμένα κρούσματα). Τα υψηλότερα ποσοστά οροεπιπολασμού S4 εμφανίζονται στην ομάδα 0–29 ετών (S4= 3,40%), ενώ τα χαμηλότερα στους ≥ 70 ετών (S4=0,08%). Οι άνδρες παρουσιάζουν σαφώς υψηλότερο οροεπιπολασμό (S4= 3,51%) σε σχέση με τις γυναίκες (S4=0,86%) με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p < 0,001$).

Τον Νοέμβριο 2020, σε 7.069 δείγματα, ανιχνεύθηκαν 164 θετικά για IgG αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2. Ο συνολικός οροεπιπολασμός κυμάνθηκε από S1= 2,32% (αδρός) έως S4= 4,28%. Υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στις ηλικίες 30–49 ετών (S4= 5,61%) και 50–69 ετών (S4= 4,82%). Οι νέοι 0–29 ετών εμφανίζουν σταθερό αλλά ελαφρώς χαμηλότερο ποσοστό (S4= 3,25%). Οι ηλικιωμένοι (≥ 70 ετών) διατηρούν τον χαμηλότερο οροεπιπολασμό (S4= 2,95%). Οι άνδρες συνεχίζουν να εμφανίζουν υψηλότερο οροεπιπολασμό (S4= 5,02%) από τις γυναίκες (S4= 3,59%), με στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p = 0.003$).

Τον Δεκέμβριο 2020, σε 6.231 δείγματα, βρέθηκαν 321 θετικά για IgG αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2. Ο οροεπιπολασμός κυμάνθηκε από S1= 5,15% (αδρός) έως S4= 10,75%. Τα υψηλότερα

ποσοστά παρατηρούνται στους 0–29 ετών (S4= 12,67%) και ακολουθούν οι 30–49 ετών (S4=10,77%) και οι 50–69 ετών (S4= 9,72%). Η ηλικιακή ομάδα ≥ 70 ετών εμφανίζει χαμηλότερο οροεπιπολασμό (S4= 5,75%). Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων: γυναίκες S4= 10,76%, άνδρες S4= 10,05%, $p=0,365$.

3.4 Επίδραση του τουρισμού στο οροεπιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας

3.4.1 Μηνιαίος οροεπιπολασμός στον πληθυσμό της Κρήτης

Από το σύνολο των 55.945 δειγμάτων που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης μελέτης, 3.785 προέρχονταν από την Κρήτη και είχαν συλλεχθεί κατά την περίοδο Ιούνιος–Δεκέμβριος 2020. Από το σύνολο των δειγμάτων που συλλέχθηκαν από την Κρήτη, 2.170 (57,33%) ήταν από γυναίκες. Συνολικά, 39 δείγματα (1,03%) βρέθηκαν θετικά για αντισώματα IgG έναντι του SARS-CoV-2. Ο μηνιαίος οροεπιπολασμός S1 ήταν 0,23% τον Ιούνιο, 0,53% τον Ιούλιο, 0,32% τον Αύγουστο, 0,72% τον Σεπτέμβριο, 0,96% τον Οκτώβριο, 1,89% το Νοέμβριο και 2,41% το Δεκέμβριο (**Πίνακες 14 – 20**). Τα σταθμισμένα αποτελέσματα για την ηλικία, το φύλο, τον πληθυσμό (S2) και την εγκυρότητα της εργαστηριακής μεθόδου (S3) για τους μήνες Ιούνιος – Δεκέμβριος 2020 παρουσιάζονται στους **Πίνακες 14 - 20**. Με την προσθήκη των δεδομένων του ΕΟΔΥ, ο οροεπιπολασμός S4 στην Κρήτη εκτιμήθηκε στο 0% τον Ιούνιο, 0,09% τον Ιούλιο, 0,03% τον Αύγουστο, 1,22% τον Σεπτέμβριο, 1,41% τον Οκτώβριο, 1,45% τον Νοέμβριο και 2,58% τον Δεκέμβριο (**Πίνακες 14 – 20**). Επομένως, κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, ο οροεπιπολασμός S4 παρέμεινε κάτω του 1%, ενώ από τον Σεπτέμβριο και έπειτα παρατηρήθηκε μία συνεχής αύξηση.

Πίνακας 14. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Ιούνιος 2020 (n =863).

Ιούνιος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και στάθμιση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		2/863	0.23	0-0.55	0.07	0-0.24	0	0-0.01	0	0-0.01
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0-29	1/234	0.43	0-1.26	0.09	0-0.46	0	0-0.19	0	0-0.19
	30-49	1/259	0.39	0-1.14	0.13	0-0.56	0	0-0.31	0	0-0.31
	50-69	0/225	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥ 70	0/145	0	0	0	0	0	0	0	0
Φύλο	Άρρεν	1/332	0.30	0-0.89	0.08	0-0.38	0	0-0.09	0	0-0.09
	Θήλυ	1/531	0.19	0-0.56	0.06	0-0.27	0	0-0.01	0	0-0.01
χ^2 τεστ - διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0.11% p = 0.744		Difference = 0.02% p = 0.913		NA*		NA	

CFR	95% CI	IFR (S1-S4)							
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
	0	0		0		0		0	

* NA= not applicable

Πίνακας 15. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Ιούλιος 2020 (n =568).

Ιούλιος	Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων		S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και σταθμίση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
	n/N		Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο	3/568		0.53	0–1.12	0.37	0–0.88	0.09	0–0.69	0.09	0–0.69
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	0/173	0		0		0		0	
	30–49	1/183	0.55	0–1.61	0.41	0–1.33	0.13	0–1.23	0.13	0–1.23
	50–69	1/129	0.78	0–2.29	0.92	0–2.56	0.74	0–2.70	0.74	0–2.70
	≥ 70	1/83	1.20	0–3.55	0.43	0–1.83	0.15	0–1.83	0.15	0–1.83

Φύλο	Άρρεν	2/267	0.75	0-1.78	0.64	0-1.60	0.41	0-1.55	0.41	0-1.55
	Θήλυ	1/301	0.33	0-0.98	0.11	0-0.50	0	0-0.24	0	0-0.24
χ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0.42% p = 0.491		Difference = 0.53% p = 0.292		Difference = 0.41% p = 0.267		Difference = 0.41% p = 0.267	
IFR (S1-S4)										
CFR (%)	95% CI	S1		S2		S3		S4		
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	
		0		0		0		0		

Πίνακας 16. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Αύγουστος 2020 (n =317).

Αύγουστος	Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων		S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 + και σταθμίση στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
	n/N		Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο	1/317		0.32	0-0.93	0.16	0-0.59	0	0-0.35	0.03	0-0.35
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0-29	0/103	0		0		0		0.03	
	30-49	1/106	0.94	0-2.78	0.52	0-1.89	0.27	0-1.91	0.31	0-2.03
	50-69	0/65	0		0		0		0.03	
	≥ 70	0/43	0		0		0		0.02	
Φύλο	Άρρεν	0/150	0		0		0		0.03	

Θήλυ	1/167	0.60	0- 1.77	0.31	0- 1.15	0.01	0- 1.02	0.04	0- 1.06
χ^2 τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων		Difference = 0.60% p = 0.343		Difference = 0.31% p = 0.496		Difference = 0.01% p = 0.903		Difference = 0.01% p = 0.962	
CFR (%)	95% CI	IFR (S1-S4)							
		S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
0.49	(0-1.45)	0.02	(0.01-NA)	0.03	(0.01-NA)	0.08	(0.02-NA)	0.08	(0.02-NA)

Πίνακας 17. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Σεπτέμβριος 2020 (n =554).

Σεπτέμβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 σταθμισμένο στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		4/554	0.72	0.02– 1.43	1.30	0.36– 2.25	1.20	0.07– 2.33	1.22	0.09- 2.35
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	1/136	0.74	0- 2.17	0.90	0-2.49	0.72	0-2.62	0.73	0-2.63
	30–49	2/183	1.09	0 - 2.60	0.19	0-0.83	0	0-0.63	0.03	0-0.66
	50–69	1/148	0.68	0- 2.00	4.36	1.07- 7.65	4.85	0.92- 8.78	4.87	0.94- 8.80
	≥ 70	0/87	0		0		0		0	

Φύλο	Άρρεν	1/210	0.48	0-1.41	1.85	0.03-3.67	1.85	0-4.03	1.87	0-4.05
	Θήλυ	3/344	0.87	0-1.85	0.75	0-1.65	0.53	0-1.62	0.55	0-1.64
χ ² τεστ - διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0.39% p = 0.599		Difference = 1.10% p = 0.243		Difference = 1.32% p = 0.136		Difference = 1.32% p = 0.140	
IFR (S1-S4)										
CFR (%)	95% CI	S1		S2		S3		S4		
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	
0.84	(0-2.48)	0.01	(0.01-0.80)	0.01	(0.005-0.04)	0.01	(0.006-0.23)	0.01	(0.006-0.18)	

Πίνακας 18. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Οκτώβριος 2020 (n =312).

Οκτώβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 σταθμισμένο στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		3/312	0.96	0– 2.04	1.44	0.12– 2.77	1.37	0– 2.95	1.41	0.04– 3.01
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	1/82	1.22	0-3.60	2.47	0-5.83	2.59	0-6.60	2.63	0.04– 6.64
	30–49	2/104	1.92	0 - 4.56	1.90	0-4.53	1.92	0-5.05	1.97	0.05– 5.10
	50–69	0/76	0		0		0		0.04	
	≥ 70	0/50	0		0		0		0.02	
Φύλο	Άρρεν	2/135	1.48	0-3.65	2.28	0.4.80	2.37	0– 5.38	2.41	0.04– 5.42

[100]

Θήλυ	1/177	0.56	0-1.67	0.62	0–1.77	0.38	0–1.76	0.42	0–1.80
χ^2 τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων		Difference = 0.98%		Difference = 3.44%		Difference = 1.99%		Difference = 4.11%	
		p = 0.391		p = 0.038		p = 0.014		p = 0.015	
IFR (S1-S4)									
CFR (%)	95% CI	S1		S2		S3		S4	
		IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
1.29	(0-2.74)	0.03	(0.01-NA)	0.02	(0.01-0.20)	0.02	(0.01-NA)	0.02	(0.01-0.68)

Πίνακας 19. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Νοέμβριος 2020 (n =424).

Νοέμβριος	Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 σταθμισμένο στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ		
		n/N	Οροεπιπολασμός e (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο	8/424	1.89	0.59– 3.18	1.35	0.25– 2.45	1.26	0– 2.57	1.45	0.19– 2.76	
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0–29	3/110	2.73	0– 5.77	1.19	0– 3.22	1.07	0– 3.49	1.24	0.17– 3.66
	30–49	4/154	2.60	0.09 - 5.11	2.91	0.26– 5.56	3.12	0– 6.29	3.32	0.20– 6.49
	50–69	0/103	0		0		0		0.22	
	≥ 70	1/57	1.75	0– 5.16	0.44	0– 2.17	0.17	0– 2.23	0.31	0.14– 2.37

Φύλο	Άρρεν	2/156	1.28	0-3.05	1.65	0-3.64	1.61	0-3.99	1.80	0.19-4.18		
	Θήλυ	6/268	2.24	0.47-4.01	1.06	0-2.29	0.91	0-2.38	1.10	0.19-2.57		
χ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0.96%		Difference = 0.59%		Difference = 0.70%		Difference = 0.70%			
			p = 0.484		p = 0.602		p = 0.518		p = 0.549			
CFR (%)			IFR (S1-S4)									
			S1		S2		S3		S4			
			IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI		
			1.37	(0.70-2.04)	0.09	(0.05-0.43)	0.10	(0.06-0.64)	0.11	(0.06-NA)	0.10	(0.06-1.11)

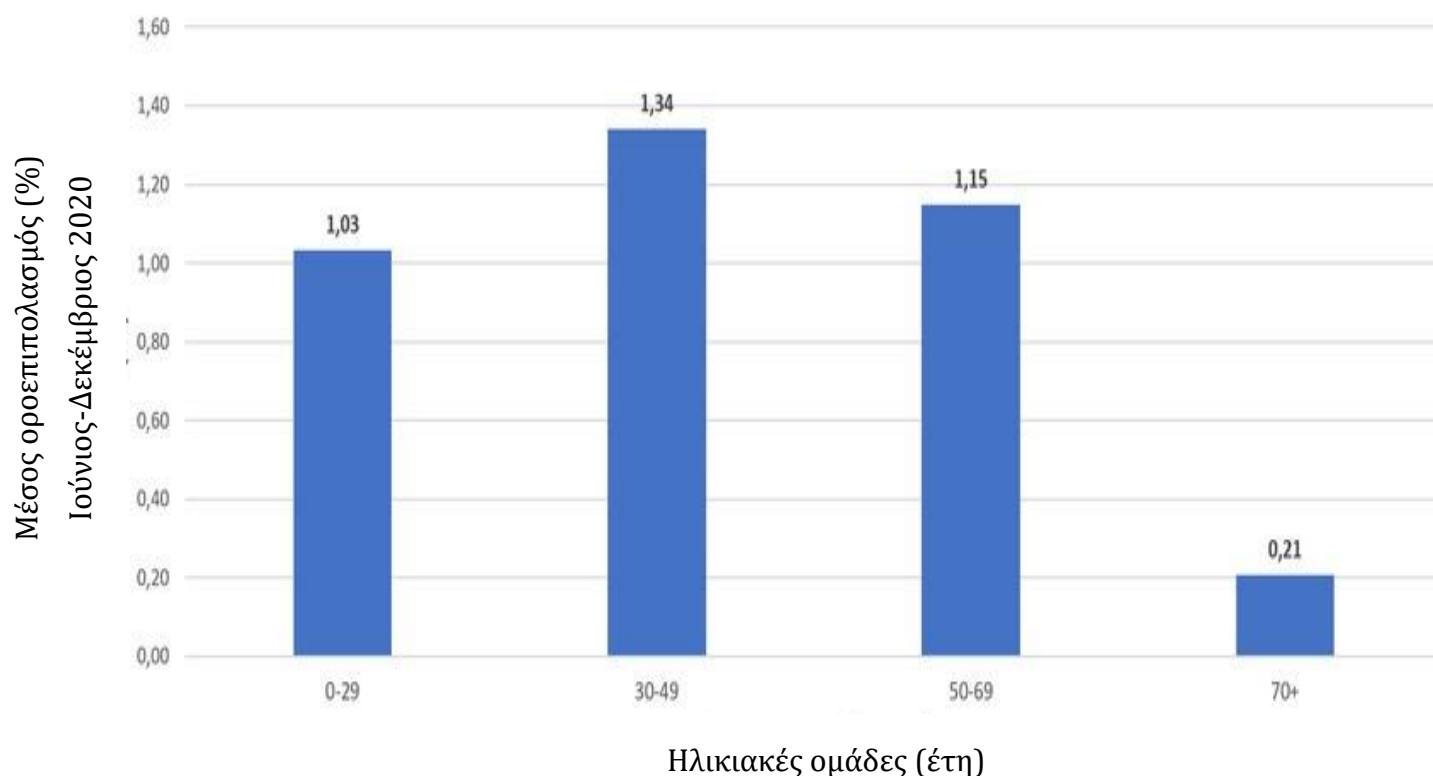
Πίνακας 20. Οροεπιπολασμός των αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2, Κρήτη, Δεκέμβριος 2020 (n =747).

Δεκέμβριος		Αριθμός θετικών δειγμάτων/ Σύνολο δειγμάτων	S1: Αδρός οροεπιπολασμός		S2: Οροεπιπολασμός σταθμισμένος σε ηλικία, φύλο και πληθυσμό		S3: S2 σταθμισμένο στην ευαισθησία και στην ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου		S4: S3 + δηλωμένα κρούσματα στον ΕΟΔΥ	
		n/N	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI	Οροεπιπολασμός (%)	95% CI
Σύνολο		18/747	2,41	1,31- 3,51	2,42	1,42- 3,41	2,53	1,34- 3,72	2,58	1,38- 3,77
Ηλικιακές ομάδες (έτη)	0-29	5/246	2,03	0,27- 3,80	2,44	0,74- 4,15	2,56	0,53- 4,59	2,59	0,55- 4,62
	30-49	7/221	3,17	0,86 - 5,48	3,28	1,19- 5,38	3,57	1,06- 6,07	3,62	1,11- 6,12
	50-69	4/157	2,55	0,08- 5,01	2,02	0-4,27	2,05	0-4,74	2,13	0,08- 4,82
	≥ 70	2/123	1,63	0-3,86	1,04	0-2,91	0,88	0-3,12	0,94	0,06- 3,18

Φύλο	Άρρεν	8/365	2,19	0,69-3,69	1,80	0,49-3,10	1,79	0,23-3,35	1,85	0,29-3,41
	Θήλυ	10/382	2,62	1,02-4,22	3,02	1,50-4,53	3,25	1,44-5,06	3,30	1,49-5,11
χ ² τεστ – διαφορά μεταξύ των φύλων			Difference = 0,43%		Difference = 1,22%		Difference = 1,46%		Difference = 1,45%	
			p = 0,702		p = 0,279		p = 0,205		p = 0,213	
CFR (%)			IFR (S1-S4)							
			S1		S2		S3		S4	
			IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI	IFR (%)	95% CI
7,77		(1,52-4,78)	0,09	(0,06-0,25)	0,09	(0,06-0,23)	0,10	(0,06-0,28)	0,09	(0,06-0,26)

3.4.2 Οροεπιπολασμός στον πληθυσμό της Κρήτης ανά ηλικιακή ομάδα

Στην Κρήτη, κατά τον Ιούνιο 2020 έως τον Αύγουστο 2020, οι διαφορές μεταξύ ηλικιακών ομάδων ήταν πολύ μικρές (**Πίνακες 14-16**). Από τον Σεπτέμβριο και μετά, οι διαφορές αυτές αυξήθηκαν (**Πίνακες 17-20**). Τον Σεπτέμβριο, η ηλικιακή ομάδα “50–69” εμφάνισε τον υψηλότερο οροεπιπολασμό, $S_4 = 4,87\%$ (**Πίνακας 17**). Τους επόμενους δύο μήνες, οι δύο νεότερες ηλικιακές ομάδες παρουσίασαν υψηλότερες τιμές: τον Οκτώβριο η ομάδα “0–29” παρουσίασε $S_4 = 2,63\%$ και η “30–49” $S_4 = 1,97\%$, ενώ τον Νοέμβριο οι ίδιες ηλικιακές ομάδες εμφάνισαν $S_4 = 1,24\%$ και $S_4 = 3,32\%$, αντίστοιχα (**Πίνακας 18, Πίνακας 19**). Τον Δεκέμβριο ο οροεπιπολασμός κυμάνθηκε μεταξύ $S_4 = 2,13\%$ και $S_4 = 3,62\%$ για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με εξαίρεση την ομάδα των ηλικιωμένων (“70+”) που παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερη τιμή ($S_4 = 0,94\%$) (**Πίνακας 20**). Για να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ποια ηλικιακή ομάδα επηρεάστηκε περισσότερο, υπολογίστηκε ο μέσος οροεπιπολασμός για την περίοδο Ιούνιος-Δεκέμβριος 2020 ανά ηλικιακή ομάδα (**Σχήμα 9**), με την ηλικιακή ομάδα “30–49” να παρουσιάζει τον υψηλότερο οροεπιπολασμό, $S_4 = 1,34\%$.



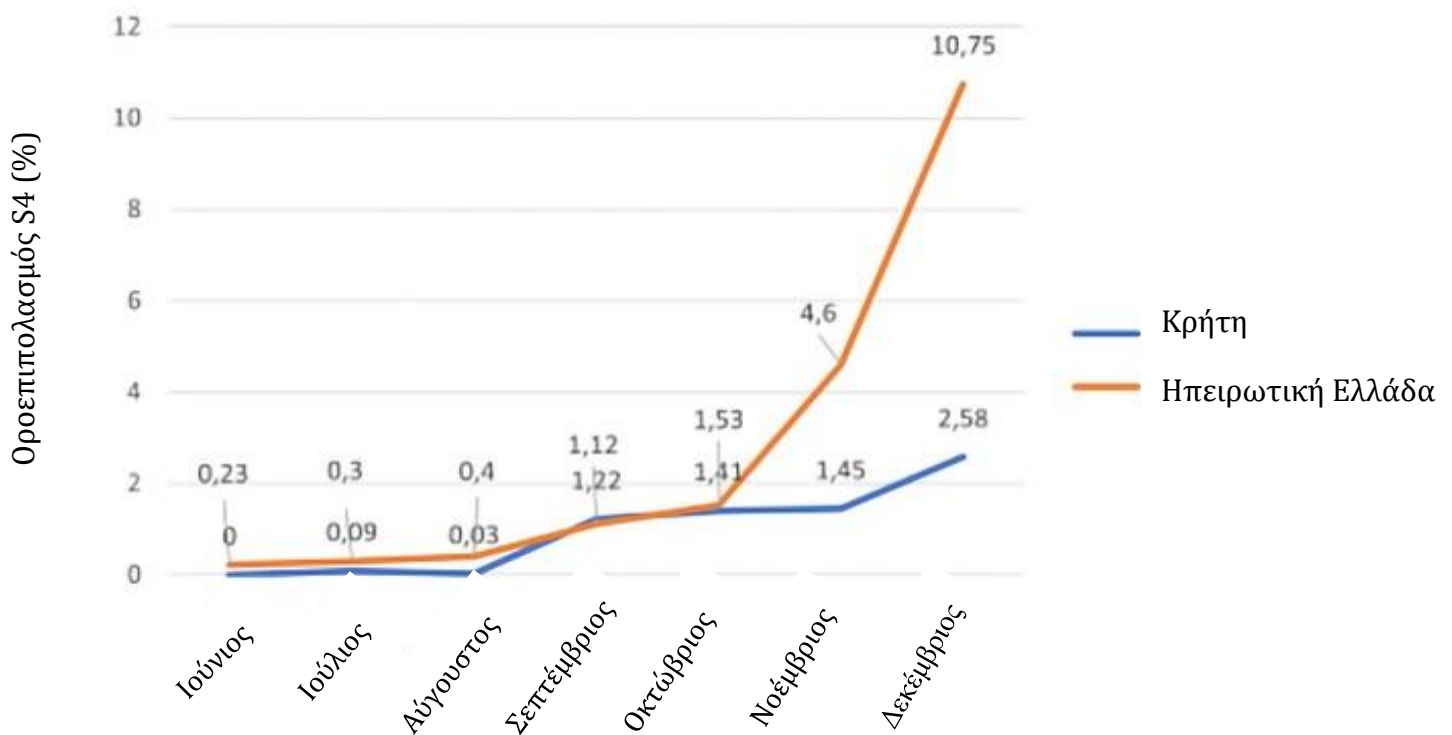
Σχήμα 9. Μέσος οροεπιπολασμός αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2 κατά την περίοδο Ιούνιος–Δεκέμβριος 2020 ανά ηλικιακή ομάδα (0-29, 30-49, 50-69, 70+), Κρήτη.

3.4.3 Οροεπιπολασμός στον πληθυσμό της Κρήτης ανά φύλο

Αν και οι άνδρες παρουσίασαν γενικά υψηλότερο οροεπιπολασμό κατά τη διάρκεια της μελέτης στην Κρήτη (Ιούνιος-Δεκέμβριος 2020), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων (**Πίνακες 14-17, Πίνακας 19, Πίνακας 20**), με εξαίρεση τον μήνα Οκτώβριο 2020 όπου η διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ήταν στατιστικά σημαντική: άνδρες $S4 = 2.41\%$ και γυναίκες $S4 = 0.42\%$ ($p = 0,015$) (**Πίνακας 18**).

3.4.4. Σύγκριση του οροεπιπολασμού στον πληθυσμό της Κρήτης με τον οροεπιπολασμό στον πληθυσμό της ηπειρωτικής Ελλάδας

Στο **Σχήμα 10** παρουσιάζεται ο υπολογιζόμενος οροεπιπολασμός S4 στην Κρήτη και στην ηπειρωτική Ελλάδα. Παρατηρείται αύξηση του οροεπιπολασμού από τον Σεπτέμβριο και μετά τόσο στην ηπειρωτική Ελλάδα όσο και στην Κρήτη. Ωστόσο, ο οροεπιπολασμός στην ηπειρωτική Ελλάδα είναι 4,16 φορές υψηλότερος σε σχέση με τον οροεπιπολασμό στην Κρήτη: 10,75% έναντι 2,58%, αντίστοιχα.



Σχήμα 10. Μηνιαίος οροεπιπολασμός S4 αντισωμάτων IgG έναντι του SARS-CoV-2 στην Κρήτη και την ηπειρωτική Ελλάδα, Ιούνιος–Δεκέμβριος 2020.

3.4.5. Εκτιμώμενος οροεπιπολασμός, Δείκτης Θνητότητας Κρουσμάτων (CFR) και Δείκτης Θνητότητας Λοιμώξεων (IFR) ανά μήνα στην Κρήτη

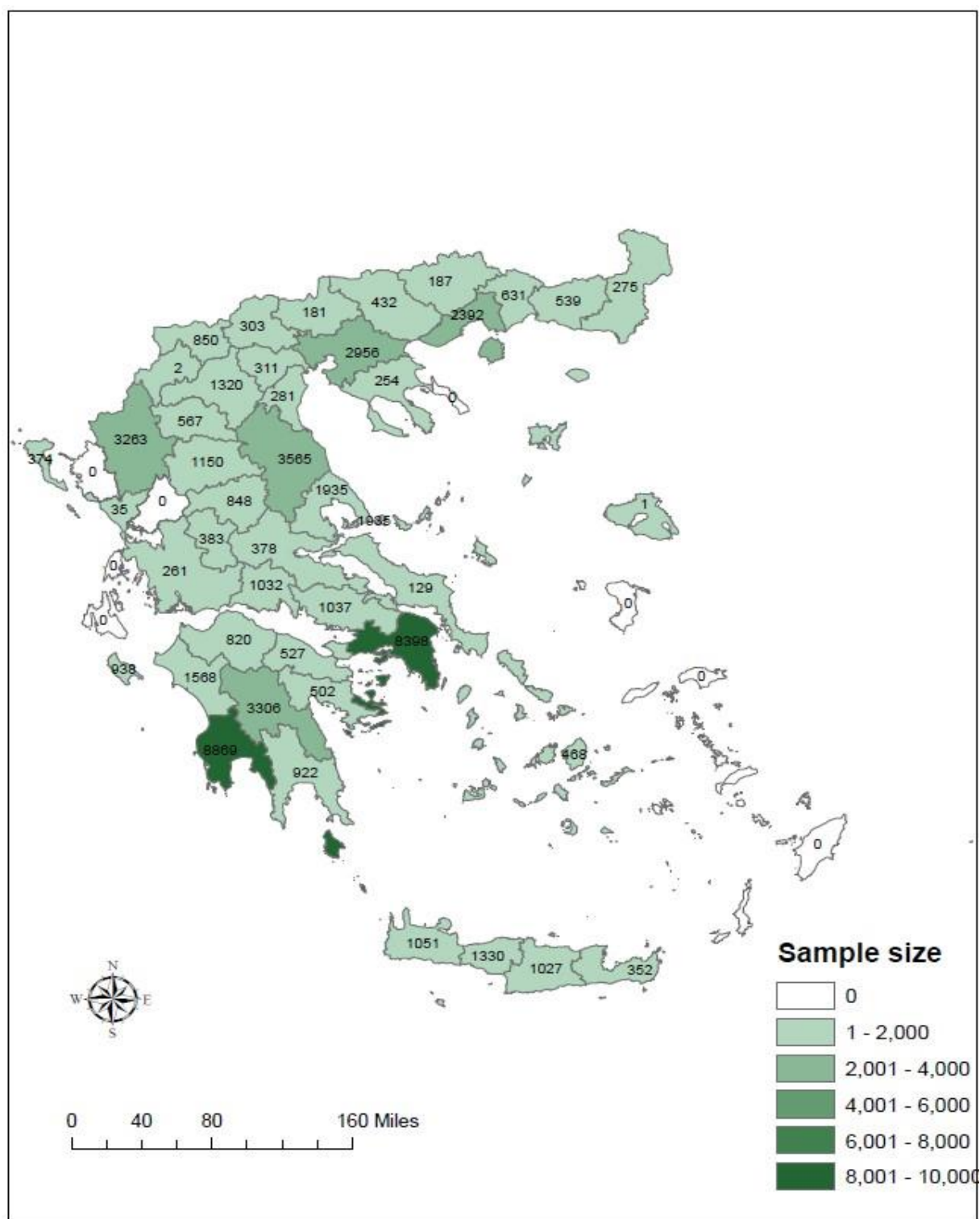
Στους **Πίνακες 14-20** παρουσιάζονται επίσης ο δείκτης θνητότητας των κρουσμάτων (CFR) COVID-19 και ο δείκτης θνητότητας των λοιμώξεων (IFR) από SARS-CoV-2 στην Κρήτη. Και οι δύο δείκτες παρέμειναν χαμηλοί, κάτω του 1%, κατά τους μήνες Ιούνιος έως Σεπτέμβριος 2020(**Πίνακες 14-17**). Από τον Οκτώβριο και μετά, παρατηρήθηκε μία συνεχής αύξηση στον δείκτη CFR, ο οποίος κυμάνθηκε από 1,29% έως και 7,77% (**Πίνακες 18-20**). Αντίθετα, ο δείκτης IFR παρέμεινε χαμηλός, με τιμές από 0,00% έως 0,10%(**Πίνακες 18-20**). Στον **Πίνακα 21** συνοψίζονται τα αποτελέσματα για τον μηνιαίο οροεπιπολασμό S4, το δείκτη CFR και IFR (S4) για την Κρήτη και την ηπειρωτική Ελλάδα κατά την περίοδο της μελέτης.

Πίνακας 21. Ο μηνιαίος οροεπιπολασμός S4, ο δείκτης θνητότητας κρουσμάτων (CFR) COVID-19 και ο δείκτης θνητότητας λοιμώξεων (IFR) από τον SARS-CoV-2 στην Κρήτη και την ηπειρωτική Ελλάδα, Ιούνιος–Δεκέμβριος 2020.

Περιοχή		Ιούνιος	Ιούλιος	Αύγουστος	Σεπτέμβριος	Οκτώβριος	Νοέμβριος	Δεκέμβριος
Κρήτη	Οροεπιπολασμός S4 (%)	0	0,09	0,03	1,22	1,41	1,45	2,58
	Οροεπιπολασμός S4 ανά ηλικιακή ομάδα (%)	0-29	0	0	0,03	0,73	2,63	1,24
		30-49	0,13	0,13	0,31	0,03	1,97	3,32
		50-69	0,74	0,74	0,03	4,87	0,04	2,13
		≥ 70	0,15	0,15	0,02	0	0,02	0,31
	CFR (%)	0	0	0,49	0,84	1,29	1,37	7,77
	IFR (%)	0	0	0,08	0,01	0,02	0,10	0,09
Ηπειρωτική Ελλάδα	Οροεπιπολασμός S4(%)	0,23	0,30	0,40	1,12	1,53	4,60	10,75
	Οροεπιπολασμός S4 ανά ηλικιακή ομάδα (%)	0-29	0,02	0,07	0,17	1,07	3,26	12,98
		30-49	1,10	0,53	0,73	1,22	5,53	11,09
		50-69	0,05	0,33	0,42	0,54	5,04	10,10
		≥ 70	0,02	0,18	0,08	1,89	0,09	5,98
	CFR (%)	4,51	2,03	1,16	1,54	1,03	2,72	7,24
	IFR (%)	0,04	0,03	0,10	0,09	0,09	0,39	0,21

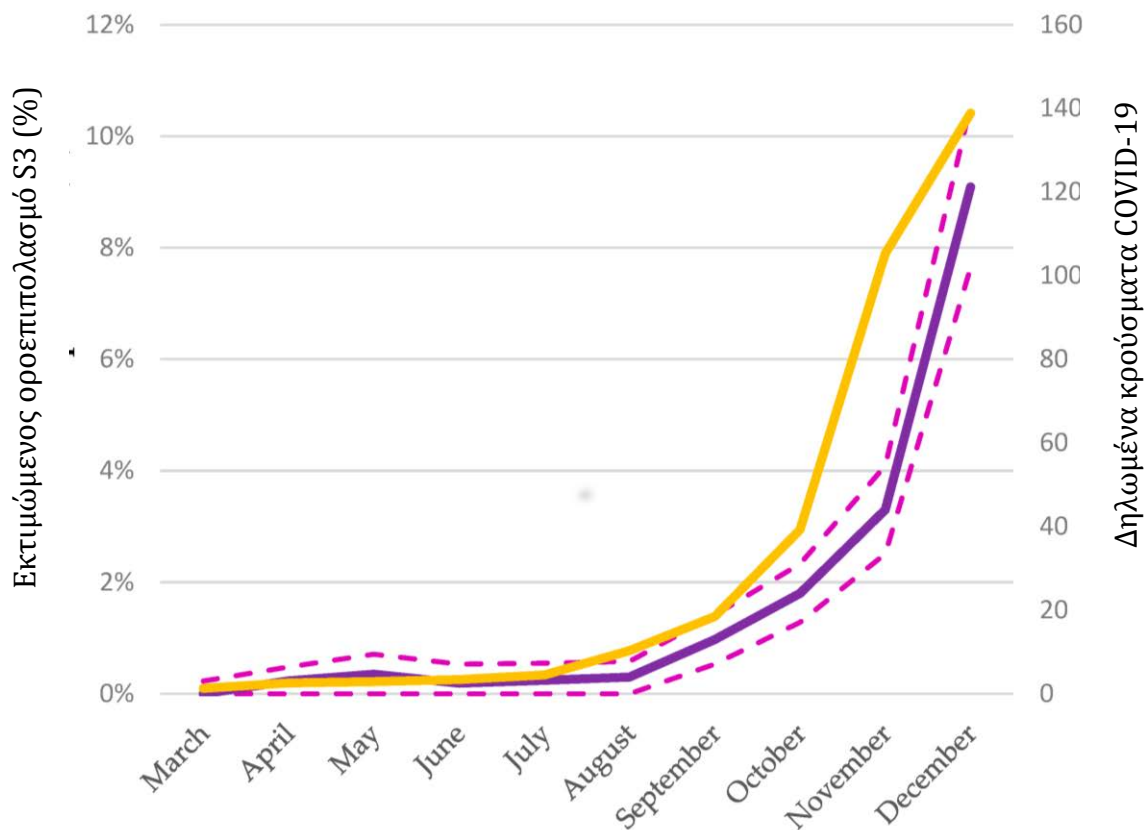
3.5 Συνολική εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων με βάση τα αποτελέσματα οροεπιπολασμού – Περαιτέρω ανάλυση με χρήση παραδοχών, Μάρτιος- Δεκέμβριος 2020

Κατά την περίοδο της μελέτης από τον Μάρτιο έως τον Δεκέμβριο του 2020, συνολικά συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν 55.945 εναπομείναντα δείγματα ορού. Η γεωγραφική κατανομή του συνόλου των εναπομείναντων δειγμάτων παρουσιάζεται στον **Χάρτη 4**. Από το σύνολο των 55.945 δειγμάτων, τα 32.207 (57,57%) προέρχονταν από γυναίκες. Όσον αφορά την κατανομή ηλικίας του δείγματος της μελέτης, 10.850 (19,39%) ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα “0–29”, 15.686 (28,04%) στην ομάδα “30–49”, 14.682 (26,24%) στην ομάδα “50–69” και 11.441 (20,45%) στην ομάδα “70+”. Συνολικά, 705 δείγματα βρέθηκαν θετικά για αντισώματα IgG έναντι του SARS-CoV-2 (1,27%).



Χάρτης 4. Κατανομή του συνόλου των συλλεχθέντων εναπομείναντων δειγμάτων ορού, Ελλάδα, Μάρτιος- Δεκέμβριος 2020 (n=55.945).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν την μεθοδολογία που περιγράφεται στην ενότητα 2.8.4 «Συνολική εκτίμηση των πραγματικών λοιμώξεων με βάση τα αποτελέσματα οροεπιπολασμού – Περαιτέρω ανάλυση με χρήση παραδοχών» υπολογίσαμε τον οροεπιπολασμό σταθμισμένο ως προς την ευαισθησία και ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου (S3), καθώς και τον οροεπιπολασμό τροποποιημένο με βάση τα δηλωμένα κρούσματα σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ (S4), για κάθε μήνα, κατά φύλο και ηλικιακή ομάδα. Στο **Σχήμα 5** παρουσιάζεται ο μηνιαίος οροεπιπολασμός S3 (% , 95% ΔΕ) παράλληλα με τα αθροιστικά δηλωμένα κρούσματα COVID-19 για κάθε μήνα, από τον Μάρτιο 2020 έως και τον Δεκέμβριο του 2020. Παρατηρείται σημαντική αύξηση του οροεπιπολασμού αρχής γενομένης από τον Σεπτέμβριο του 2020, ακολουθούμενη από μία απότομη αύξηση κατά το χρονικό διάστημα Οκτώβριος – Δεκέμβριος του 2020, όπου τον Δεκέμβριο 2020 υπολογίστηκε ο υψηλότερος οροεπιπολασμός στο S3=9,09% (95% CI: 7,58–11,41%). Αντίστοιχα, τα αθροιστικά δηλωμένα κρούσματα αυξήθηκαν ραγδαία· ωστόσο, η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρείται νωρίτερα, το Νοέμβριο του 2020.



Σχήμα 5. Η πορεία του εκτιμώμενου μηνιαίου οροεπιπολασμού (S3) από τον Μάρτιο έως τον Δεκέμβριο του 2020, σε σύγκριση με τα αθροιστικά δηλωμένα κρούσματα COVID-19.

- Η μωβ γραμμή απεικονίζει τον εκτιμώμενο οροεπιπολασμό S3 (%).
- Οι διακεκομμένες ροζ γραμμές αντιπροσωπεύουν τα ανώτερα και κατώτερα όρια του 95% Διαστήματος Εμπιστοσύνης (ΔΕ, *Confidence interval: CI*).
- Η κίτρινη γραμμή απεικονίζει τα αθροιστικά δηλωμένα κρούσματα ως ποσοστό επί του συνολικού πληθυσμού.

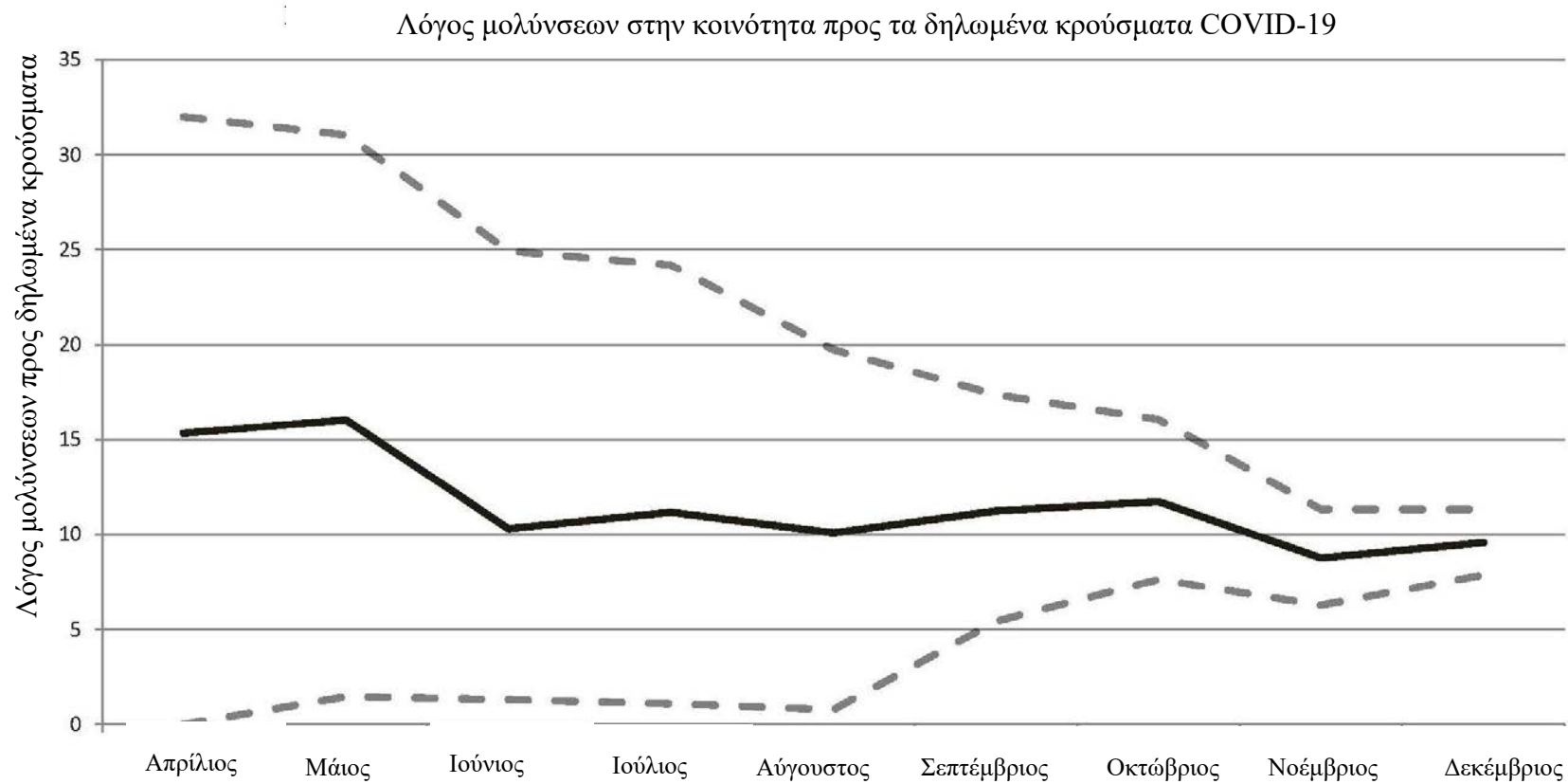
Βάσει του μηνιαίου οροεπιπολασμού, εκτιμήθηκε ότι το 10,04% του ελληνικού πληθυσμού είχε μολυνθεί από τον SARS-CoV-2 από την αρχή της πανδημίας έως τις 4 Δεκεμβρίου 2020. Από τα άτομα αυτά, μόνο το 1,05% είχε διαγνωστεί και δηλωθεί στον ΕΟΔΥ, με τον λόγο των λοιμώξεων στην κοινότητα προς τα δηλωμένα κρούσματα να ανέρχεται σε 9,59 (95% CI: 7,88–11,33). Ο **Πίνακας 22** παρουσιάζει μηνιαία τις εκτιμώμενες αναλογίες των οροθετικών, νεομολυνθέντων, προηγουμένως μολυνθέντων που παραμένουν οροθετικοί, όσων έχουν αντιστρέψει την οροθετικότητά τους, και του συνολικού (αθροιστικού) ποσοστού μολυνθέντων – όλα ως ποσοστά του συνολικού πληθυσμού με τα αντίστοιχα 95% CI. Οι τιμές αυτές αντιστοιχούν στην 4η ημέρα κάθε μήνα, σύμφωνα με τις παραδοχές της Ενότητας 2.8.4. Κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας, όπου η κυκλοφορία του ιού ήταν περιορισμένη, υπήρξε μεγάλη αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις, με τα 95% ΔΕ να περιλαμβάνουν συχνά το μηδέν. Από τον Σεπτέμβριο του 2020 και έπειτα, η αυξημένη επίπτωση οδήγησε σε πιο ακριβείς εκτιμήσεις, με παράλληλη φθίνουσα τάση στον λόγο μολυσμένων προς τα δηλωμένα κρούσματα (**Σχήμα 6**). Ο δείκτης θνητότητας κρουσμάτων (CFR) αυξήθηκε από 2,12% (95% CI: 1,91–2,32%) τον Σεπτέμβριο σε 3,48% (95% CI: 3,39–3,58%) τον Δεκέμβριο, ενώ ο δείκτης θνητότητας λοιμώξεων (IFR) εκτιμήθηκε συνολικά στο 0,451% (95% CI: 0,382–0,549%) βάσει της οροεπιπολασμού S3 και των αθροιστικών δεδομένων έως τον Δεκέμβριο. Η εξέλιξη του IFR στην Ελλάδα παρουσιάζεται στον **Πίνακα 23** με χρήση των εκτιμήσεων S1, S2, S3 και S4.

Πίνακας 22. Εκτιμώμενη αναλογία (% , 95% CI) των οροθετικών, νεομολυνθέντων, προηγούμενως μολυνθέντων που παραμένουν οροθετικοί, όσων έχουν αντιστρέψει την οροθετικότητά τους, του συνολικού (αθροιστικού) αριθμού των λοιμώξεων ανά μήνα, χρησιμοποιώντας τον δεδομένων οροεπιπολασμό S3, Ελλάδα, Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2020.

Μήνας	Οροεπιπολασμός	Νέες μολύνσεις	Προηγούμενες μολύνσεις (IgG θετικοί)	Προηγούμενες μολύνσεις (αρνητική ορομετατροπή)	Σύνολο μολύνσεων	Αθροιστικά κρούσματα *	Λόγος (Σύνολο μολύνσεων/Αθροιστικά κρούσματα)
Σεπτέμβριος	0,97 (0,53–1,41)	0,72 (0,53– 0,92)	0,57 (0,10–1,18)	0,20 (0,04–0,40)	1,17 (0,57– 1,81)	0,104	11,25 (5,43–17,37)
Οκτώβριος	1,80 (1,28–2,33)	0,98 (0,83– 1,14)	0,82 (0,45–1,19)	0,35 (0,12–0,61)	2,15 (1,40– 2,94)	0,183	11,74 (7,63–16,08)
Νοέμβριος	3,30 (2,51–4,09)	1,77 (1,43– 2,12)	1,53 (1,08–1,97)	0,51 (0,22–0,83)	3,81 (2,73– 4,92)	0,434	8,77 (6,28–11,33)

Μήνας	Οροεπιπολασμός	Νέες μολύνσεις	Προηγούμενες μολύνσεις (IgG θετικοί)	Προηγούμενες μολύνσεις (αρνητική ορομετατροπή)	Σύνολο μολύνσεων	Αθροιστικά κρούσματα *	Λόγος (Σύνολο μολύνσεων/Αθροιστικά κρούσματα)
Δεκέμβριος	9,09 (7,64–10,55)	6,29 (5,51– 7,08)	2,80 (2,13–3,47)	0,95 (0,61–1,32)	10,04 (8,25– 11,87)	1,047	9,59 (7,88–11,33)

**Τα αθροιστικά κρούσματα αντιστοιχούν στην 4^η ημέρα κάθε μήνα.*



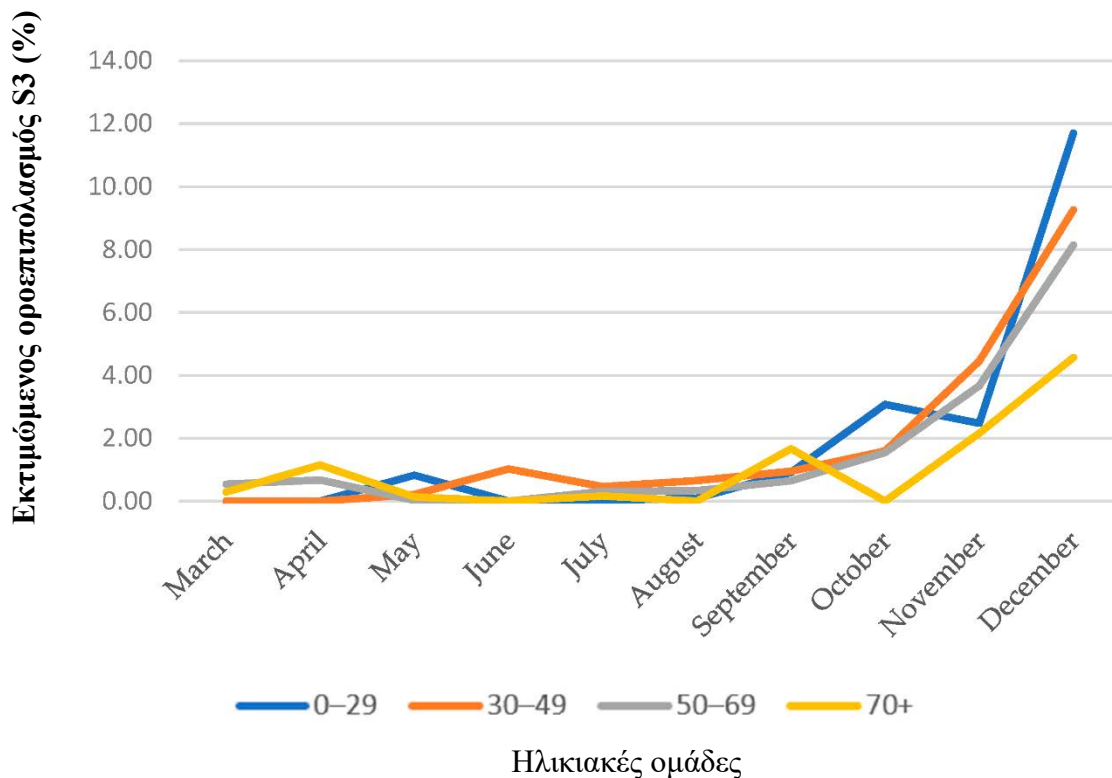
Σχήμα 6. Η πορεία του λόγου μολύνσεων στην κοινότητα προς τα δηλωμένα κρούσματα (95% ΔΕ), Απρίλιος – Δεκέμβριος 2020.

Οι διακεκομμένες γραμμές απεικονίζουν το κατώτερο και ανώτερο όριο 95% ΔΕ.

Πίνακας 23. Ποσοστά θνητότητας λοιμώξεων (IFR, 95% ΔΕ) (θάνατοι ανά 1.000 λοιμώξεις) για κάθε μήνα, υπολογισμένα με τη χρήση των διαφορετικών εκτιμήσεων οροεπιπολασμού S1, S2, S3 και S4, Ελλάδα, Απρίλιος-Δεκέμβριος 2020.

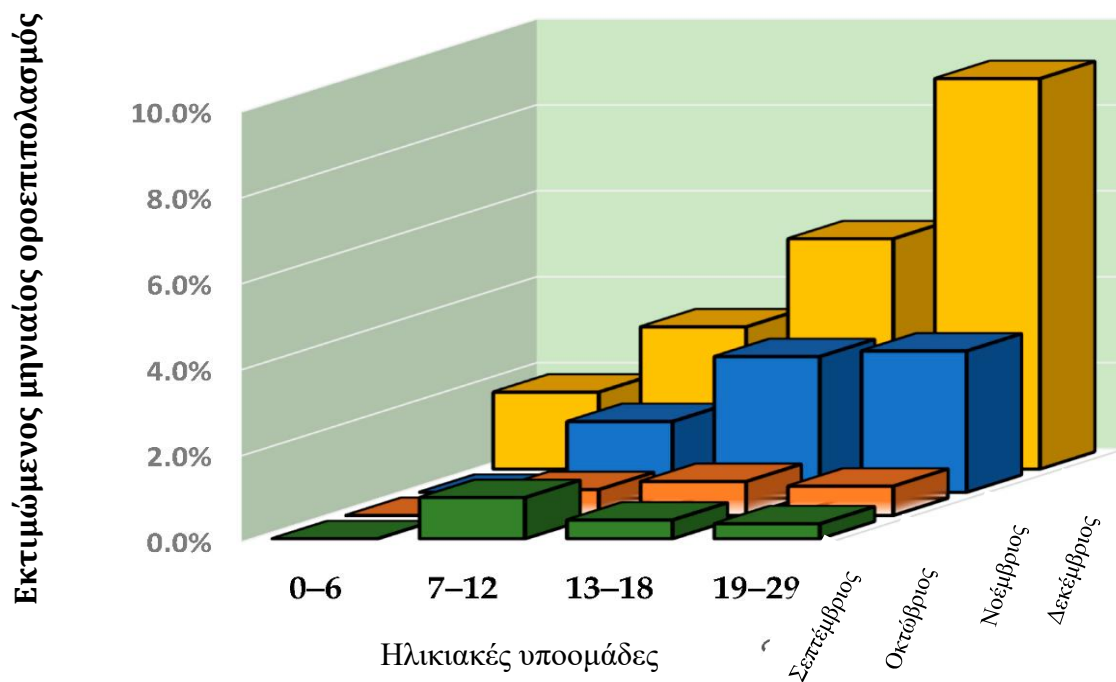
	S1			S2			S3			S4		
	IFR	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	IFR	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	IFR	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο	IFR	Κατώτερο όριο	Ανώτερο όριο
Απρίλιος	3,10	2,13	5,65	2,65	1,86	4,48	5,65	2,71	-	5,20	2,60	65,00
Μάιος	2,75	2,32	4,60	2,11	1,65	4,47	4,15	2,15	45,59	3,68	2,03	20,46
Ιούνιος	2,78	2,23	4,71	2,22	1,62	5,37	6,46	2,67	51,28	4,67	2,14	25,61
Ιούλιος	2,18	1,74	3,56	1,94	1,41	4,22	5,31	2,45	54,13	3,85	1,86	24,88
Αύγουστος	2,39	1,73	4,57	2,13	1,50	4,71	5,51	2,81	71,23	3,75	1,88	20,94
Σεπτέμβριος	2,57	2,03	3,94	1,96	1,46	4,34	3,16	2,05	6,55	2,36	1,53	4,66
Οκτώβριος	3,16	2,54	4,56	2,01	1,57	3,14	2,75	2,01	4,23	2,00	1,37	3,02
Νοέμβριος	6,54	5,53	8,33	5,07	4,03	7,32	5,91	4,58	8,25	4,20	3,32	5,60
Δεκέμβριος	6,38	5,70	7,39	4,45	3,80	5,55	4,51	3,82	5,49	3,67	3,13	4,40

Κατόπιν σύγκρισης του οροεπιπολασμού μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά διαπιστώθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ ηλικιακών ομάδων και φύλων. Τα ηλικιωμένα άτομα ("70+") παρουσίαζαν σταθερά χαμηλότερα επίπεδα οροθετικότητας από τον Μάιο του 2020 και έπειτα, σε σύγκριση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Το **Σχήμα 7** παρουσιάζει την εξέλιξη του οροεπιπολασμού ανά ηλικιακή ομάδα. Η ηλικιακή ομάδα "0-29" παρουσίασε τη μεγαλύτερη και ταχύτερη αύξηση - σχεδόν πενταπλάσια - από $S3=2,47\%$ το Νοέμβριο σε $S3=11,70\%$ το Δεκέμβριο, η οποία ήταν και η υψηλότερη τιμή μεταξύ όλων των ηλικιακών ομάδων για τον μήνα αυτόν.



Σχήμα 7. Εξέλιξη του εκτιμώμενου μηνιαίου οροεπιπολασμού (S3) ανά ηλικιακή ομάδα, Ελλάδα, Μάρτιος- Δεκέμβριος 2020.

Για την περαιτέρω διερεύνηση του οροεπιπολασμού ανά ηλικιακή ομάδα, ο οροεπιπολασμός S1, σταθμισμένος ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου, της ηλικιακής ομάδας “0–29” χωρίστηκε σε τέσσερις υποομάδες για τους μήνες Σεπτέμβριος-Δεκέμβριος 2020. Συγκεκριμένα χωρίστηκε σε: 0–6 ετών, 7–12 ετών, 13–18 ετών και 19–29 ετών (Σχήμα 8). Βάσει αυτής της ανάλυσης, καθώς η πανδημία εξελισσόταν, οι νεαροί ενήλικες (ηλικίας 19–29 ετών) εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά οροεπιπολασμού. Τον Νοέμβριο και τον Δεκέμβριο του 2020, οι μεγαλύτερες ηλικιακές υποομάδες εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά οροεπιπολασμού (Σχήμα 8).



Σχήμα 8. Εκτιμώμενη μηνιαίος οροεπιπολασμός (S1, σταθμισμένος ως προς την ευαισθησία και την ειδικότητα της εργαστηριακής μεθόδου) ανά ηλικιακή ομάδα σε άτομα ηλικίας κάτω των 29 ετών, Ελλάδα, Σεπτέμβριος - Δεκέμβριος 2020.

Ο **Πίνακας 24** παρουσιάζει τον οροεπιπολασμό S3 για πέντε κύριες γεωγραφικές περιοχές καλύπτοντας ολόκληρη την Ελλάδα. Τον Δεκέμβριο του 2020, η Αττική εμφάνισε τον υψηλότερο οροεπιπολασμό (11,92%), ακολουθούμενη από τη βόρεια Ελλάδα (10,34%) και την κεντρική Ελλάδα (5,81%). Η νότια Ελλάδα και τα νησιά παρουσίασαν χαμηλότερο οροεπιπολασμό (2,53% και 1,74%, αντίστοιχα). Οι συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές (νησιά, νότια Ελλάδα) δεν ακολουθούν το πανελλαδικό πρότυπο της απότομης αύξησης του οροεπιπολασμού τον Δεκέμβριο 2020. Συγκεκριμένα, σε αυτές τις περιοχές ο οροεπιπολασμός αυξήθηκε το Νοέμβριο 2020 (νησιά: 1,69%, 0,58-2,80%, νότια Ελλάδα: 2,76%, 1,76% - 3,77%), αλλά παρέμεινε σχετικά σταθερός τον Δεκέμβριο (νησιά: 1,74%, 0,85% - 2,63%, νότια Ελλάδα: 2,53%, 1,42% - 3,64%). Αντίθετα, στην Αττική, τη βόρεια Ελλάδα και την κεντρική Ελλάδα, η σημαντική αύξηση σημειώθηκε τον Δεκέμβριο 2020 (Αττική: 11,92%, 8,69% - 15,15%, βόρεια Ελλάδα: 10,34%, 8,32% - 12,37%, κεντρική Ελλάδα: 5,81%, 4,57% - 7,05%).

Πίνακας 24. Μηνιαίος οροεπιπολασμός (S3) σε πέντε κύριες γεωγραφικές περιοχές.

Κεντρική Ελλάδα (Θεσσαλία & Στερεά Ελλάδα)				Νησιά			Βόρεια Ελλάδα (Μακεδονία, Θράκη & Ήπειρος)			Νότια Ελλάδα (Δυτική Ελλάδα & Πελοπόννησος)			Αττική		
Μήνας	Οροεπιπολ ασμός (S3)	95% CI		Οροεπιπολ ασμός (S3)	95% CI		Οροεπιπολ ασμός (S3)	95% CI		Οροεπιπολ ασμός (S3)	95% CI		Οροεπιπολ ασμός (S3)	95% CI	
Σεπτέμβ ριος	0,31%	0,00	0,97	0,56%	0,00	1,29	0,77%	0,27	1,28	0,06%	0,00	0,32	1,54%	0,72	2,35
		%	%		%	%		%	%		%	%		%	%
Οκτώβρ ιος	0,44%	0,00	0,90	0,47%	0,00	1,22	0,78%	0,30	1,25	0,00%	0,00	0,21	2,29%	1,35	3,23
		%	%		%	%		%	%		%	%		%	%
Νοέμβρι ος	1,30%	0,67	1,94	1,69%	0,58	2,80	3,68%	2,76	4,60	2,76%	1,76	3,77	3,40%	1,70	5,09
		%	%		%	%		%	%		%	%		%	%
Δεκέμβρ ιος	5,81%	4,57	7,05	1,74%	0,85	2,63	10,34%	8,32	12,3	2,53%	1,42	3,64	11,92%	8,69	15,1
		%	%		%	%		%	7%		%	%		%	5%

Δεδομένου ότι ένα μεγάλο ποσοστό του ελληνικού πληθυσμού κατοικεί στις πυκνοκατοικημένες μητροπολιτικές περιοχές της Αττικής και της Θεσσαλονίκης, πραγματοποιήθηκε σύγκριση της οροθετικότητας (S3) στις περιοχές αυτές με την υπόλοιπη χώρα για τους μήνες Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2020 (**Πίνακας 17**). Διαπιστώθηκε ότι τον Δεκέμβριο 2020 σε αυτές τις πυκνοκατοικημένες περιοχές, ο οροεπιπολασμός ήταν περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με την υπόλοιπη χώρα.

Πίνακας 17. Μηνιαίος οροεπιπολασμός (S3) στις Π.Ε. Αττικής και Θεσσαλονίκης και στην υπόλοιπη χώρα, Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2020.

Υπόλοιπο χώρας						Αττική					Θεσσαλονίκη				
	Θετικά δείγματα	Σύνολο δειγμάτων	S3 (%)	95% CI		Θετικά δείγματα	Σύνολο δειγμάτων	S3 (%)	95% CI		Θετικά δείγματα	Σύνολο δειγμάτων	S3 (%)	95% CI	
Σεπτέμβριος	39	6.283	0,65	0,16	1,14	19	1.288	1,54	0,72	2,35	1	218	0,19	0,00	1,26
Οκτώβριος	46	6.520	1,80	1,12	2,47	31	1.413	2,29	1,37	3,21	1	227	0,12	0,00	1,10
Νοέμβριος	123	5.797	3,08	2,27	3,88	20	620	3,40	1,76	5,04	21	652	3,76	2,09	5,44
Δεκέμβριος	247	5.503	5,90	4,56	7,24	60	603	11,92	9,03	14,82	14	125	12,76	6,21	19,30

Κεφάλαιο 4 Συζήτηση

4.1 Η αξία των οροεπιδημιολογικών μελετών

Οι οροεπιδημιολογικές μελέτες αποτέλεσαν σημαντικό εργαλείο για την εκτίμηση της εξάπλωσης του SARS-CoV-2. Σε αντίθεση με την παθητική αναζήτηση κρουσμάτων, που βασίζεται στον αριθμό των κρουσμάτων που δηλώνονται από τους αρμόδιους φορείς, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες καταγράφουν και τις «σιωπηλές» λοιμώξεις, δηλαδή τα άτομα που έχουν εκτεθεί στον ιό χωρίς όμως να εμφανίσουν συμπτώματα ή έχουν εμφανίσει ήπια συμπτωματολογία, και έτσι δεν έχουν αναζητήσει ιατρική βοήθεια με αποτέλεσμα να μην έχει γίνει η διάγνωση της λοίμωξης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, ειδικά στην περίπτωση της πανδημίας COVID-19, όπου μέρος των ατόμων που εκτέθηκαν στον ιό παρέμεναν ασυμπτωματικά αλλά μπορούσαν να μεταδώσουν τον ιό (8, 10). Ως εκ τούτου, οι οροεπιδημιολογικές μελέτες παρείχαν μια πιο αντιπροσωπευτική εκτίμηση της επίπτωσης και του πραγματικού αριθμού λοιμώξεων στον πληθυσμό, συμβάλλοντας κατ' επέκταση και στην καλύτερη εκτίμηση της θνητότητας και της αποτελεσματικότητας των μέτρων δημόσιας υγείας.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ως κυλιόμενη συγχρονική οροεπιδημιολογική μελέτη. Συλλέγονταν εναπομείναντα δειγμάτων ορού από τον γενικό πληθυσμό και ελέγχονταν για παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2, προκειμένου να εκτιμηθεί η έκταση της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 στην Ελλάδα κατά την προ-εμβολιαστική περίοδο, Μάρτιος–Δεκέμβριος 2020. Επίσης, μελετώνταν οι διακυμάνσεις του οροεπιπολασμού ανά ηλικιακή ομάδα, φύλο και Π.Ε. της Ελλάδας.

4.2 Περίοδος Μάρτιος-Απρίλιος 2020

Κατά τη διάρκεια του Μαρτίου - Απριλίου 2020, η αναφερόμενη επίπτωση και θνητότητα της COVID-19 στην Ελλάδα ήταν χαμηλή. Πραγματοποιήθηκαν 75.170 τεστ RT-PCR (που αντιστοιχούσαν

[125]

σε κυλιόμενο μέσο όρο 7 ημερών 0,22 / 1.000 πληθυσμό για το διάστημα 23–30 Απριλίου), κυρίως σε άτομα με μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα συμβατά με COVID-19 (31, 34). Καθώς το ποσοστό θετικότητας των τεστ ήταν σχετικά χαμηλό, υπήρχαν ανησυχίες σχετικά με τον πραγματικό αριθμό των κρουσμάτων στην Ελλάδα και κατά επέκταση, την πιθανή υπερεκτίμηση του δείκτη θνητότητας ανά καταγεγραμμένο κρούσμα (CFR) της νόσου (58).

Μέσω της παρούσας μελέτης εκτιμήθηκε ότι ο οροεπιπολασμός του SARS-CoV-2 στον πληθυσμό της Ελλάδας κατά τους πρώτους δύο μήνες της πανδημίας COVID-19 ήταν χαμηλός (0,02% για τον Μάρτιο και 0,25% για τον Απρίλιο). Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει την υπόθεση ότι η έγκαιρη εφαρμογή των μέτρων δημόσιας υγείας στην Ελλάδα συνέβαλε στη χαμηλή επίπτωση της COVID-19. Ωστόσο, η αντιστοίχιση του ενός δηλωμένου COVID-19 κρούσματος σε δεκαπλάσιο αριθμό λοιμώξεων από SARS-CoV-2 στην κοινότητα κατά τον Απρίλιο 2020 υποστηρίζει ότι η κυκλοφορία του ιού στην κοινότητα είχε αυξηθεί εκείνο τον μήνα ενώ παράλληλα η διαθεσιμότητα των διαγνωστικών ελέγχων παρέμενε χαμηλή.

Για τον Απρίλιο 2020 βρέθηκε υψηλότερος οροεπιπολασμός στις γυναίκες, 0,78% έναντι 0,22% στους άνδρες. Αυτό το εύρημα έρχεται σε αντίθεση με τις αναφορές του ΕΟΔΥ, σύμφωνα με τις οποίες το 56% των κρουσμάτων έως τις 30 Απριλίου 2020 αφορούσε άνδρες (31). Στην αρχή της πανδημίας, μόνο άτομα με μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα υποβάλλονταν σε μοριακό έλεγχο για τον SARS-CoV-2, σύμφωνα με τη στρατηγική ελέγχου της χώρας. Καθώς οι άνδρες ήταν πιο ευάλωτοι για σοβαρή νόσηση και επιπλοκές της COVID-19 - το 73,6% των θανάτων και το 73,7% των νοσηλειών σε ΜΕΘ στην Ελλάδα αφορούσαν άνδρες σύμφωνα με τον ΕΟΔΥ (31) - ήταν πιο πιθανό να υποβληθούν σε διαγνωστικό έλεγχο για SARS-CoV-2. Η εκτίμηση της οροθετικότητας από την άλλη αποτελεί εργαλείο εκτίμησης της έκθεσης στον ιό και δεν συσχετίζεται απαραίτητα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.

Σε άλλες οροεπιδημιολογικές έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη δεν βρέθηκε διαφορά στον οροεπιπολασμό μεταξύ γυναικών και ανδρών (59, 60).

Κατά τον ίδιο μήνα, εκτιμήθηκε επίσης υψηλότερος οροεπιπολασμός σε άτομα ηλικίας 70 ετών και άνω (1,17%), γεγονός που υποδηλώνει ότι ίσως αυτή η ηλικιακή ομάδα είχε τη μεγαλύτερη έκθεση στον ιό. Σύμφωνα με την χαρακτηριστική ηλικιακή κατανομή των κρουσμάτων COVID-19 παρατηρήθηκε αυξημένη οροθετικότητα με την αύξηση της ηλικίας (61). Επιπλέον, υψηλότερος οροεπιπολασμός (0,85%) παρατηρήθηκε στις μεγάλες αστικές περιοχές σε σύγκριση με την υπόλοιπη χώρα (0,01%), κάτι που μπορεί να εξηγηθεί από τον μεγαλύτερο πληθυσμό, τις συνθήκες συγχρωτισμού και την πρόωπη εισαγωγή κρουσμάτων COVID-19 από το εξωτερικό. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με οροεπιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία σε αντίστοιχη χρονική περίοδο (59).

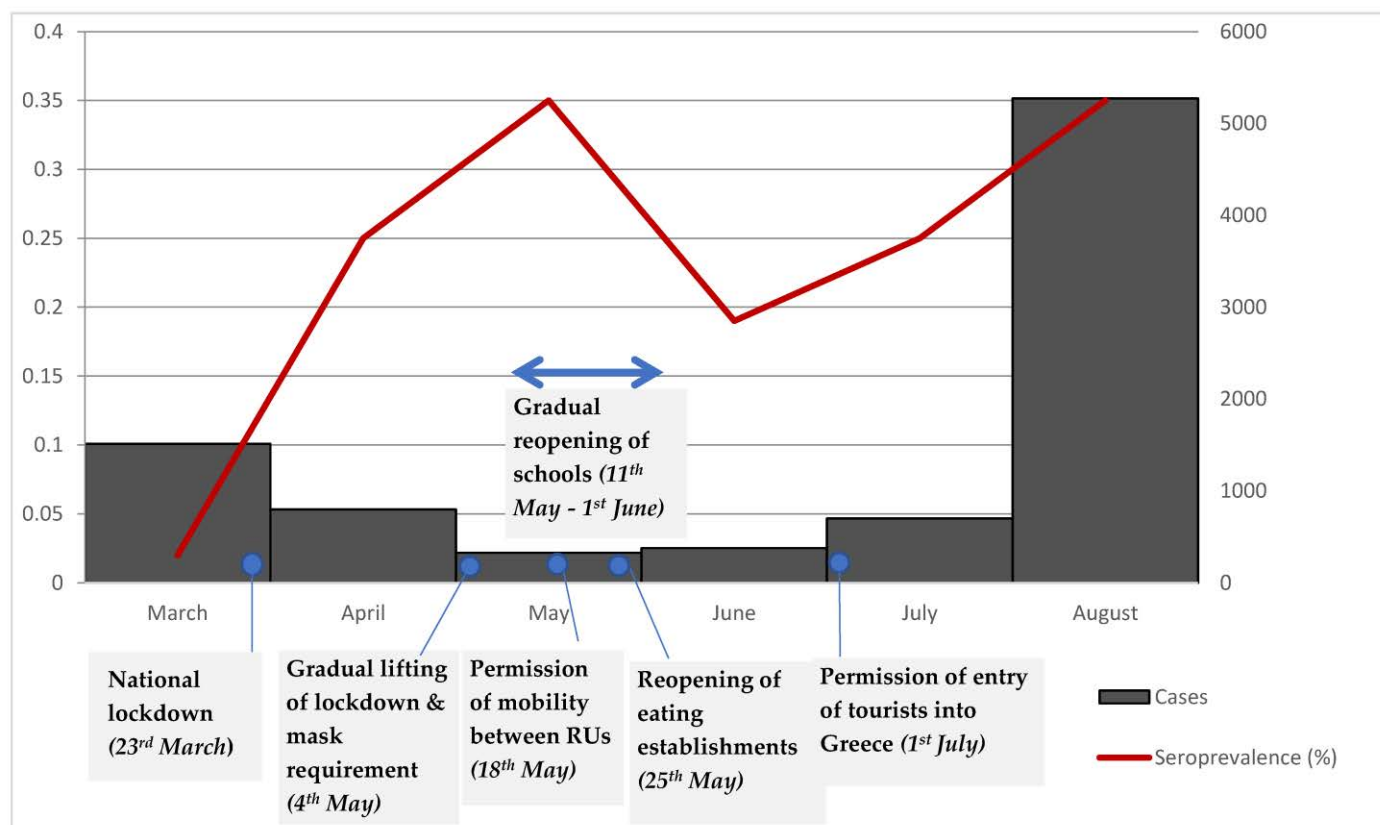
Επιπλέον, το εύρημα ότι για κάθε εργαστηριακά επιβεβαιωμένο κρούσμα COVID-19 υπήρχαν περίπου δέκα (10) επιπλέον λοιμώξεις στην κοινότητα συμφωνεί με οροεπιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στην Ελβετία (60). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει την αναγκαιότητα αύξησης της διαγνωστικής ικανότητας στην Ελλάδα εκείνη την περίοδο, γεγονός που θα μπορούσε να επιτρέψει τη διάγνωση ήπιων ή ασυμπτωματικών λοιμώξεων (62). Η ίδια αναλογία, περίπου 10 προς 1, προκύπτει και συγκρίνοντας τον εκτιμώμενο CFR με τον εκτιμώμενο IFR για τον Απρίλιο 2020.

4.3 Περίοδος Μάιος-Αύγουστος 2020

Κατά το διάστημα των επόμενων τεσσάρων μηνών (Μάιος-Αύγουστος 2020) παρατηρήθηκε αύξηση του οροεπιπολασμού τον Μάιο 2020. Αυτή η αύξηση θα μπορούσε να εξηγηθεί εάν λάβουμε υπ' όψιν ότι αντικατοπτρίζει το σύνολο του αριθμού των ατόμων που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2

κατά το πρώτο πανδημικό κύμα (Μάρτιος–Μάιος 2020). Συνεπώς, η αύξηση του οροεπιπολασμού τον Μάιο σε σχέση με τον Μάρτιο και Απρίλιο θεωρούταν αναμενόμενη.

Στο **Σχήμα 9** συνοψίζονται τα αποτελέσματα της οροεπιδημιολογικής μελέτης, καθώς και τα μηνιαία κρούσματα σύμφωνα με τα δεδομένα του ΕΟΔΥ για τους μήνες Μάρτιος- Αύγουστος 2020. Επίσης, απεικονίζονται και τα σημαντικότερα μέτρα δημόσιας υγείας που εφαρμόστηκαν την περίοδο εκείνη. Από τις 23 Μαρτίου είχε επιβληθεί εθνικό lockdown - το οποίο άρχισε να αίρεται σταδιακά από τις 4 Μαΐου - η υποχρεωτική χρήση μάσκας σε χώρους με συνωστισμό (μέσα μεταφοράς, σούπερ μάρκετ, νοσοκομεία κ.ά.). Στις 18 Μαΐου επιτράπηκαν οι μετακινήσεις μεταξύ των Π.Ε., ενώ σταδιακά άνοιξαν τα σχολεία (πρώτα οι μεγαλύτερες τάξεις), τα καταστήματα εστίασης (τέλη Μαΐου) και από 1 Ιουλίου 2020 επιτράπηκε η είσοδος τουριστών από όλες τις χώρες.



Σχήμα 9. Η πορεία του οροεπιπολασμού και των κρουσμάτων COVID-19 παράλληλα με τα σημαντικότερα εφαρμοσμένα μέτρα Δημόσιας Υγείας στην Ελλάδα, Μάρτιος – Αύγουστος 2020

Για τον μήνα Ιούνιο 2020 αναμενόταν αθροιστική αύξηση του οροεπιπολασμού λόγω των λοιμώξεων της προηγούμενης περιόδου. Ωστόσο, τον Ιούνιο 2020 παρατηρήθηκε μείωση του οροεπιπολασμού. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από την προοδευτική μείωση των αντισωμάτων και τελικά την οροανάστροφη, όπως έχει τεκμηριωθεί και σε άλλες μελέτες (44, 63).

Τα θετικά δείγματα ορού της μελέτης αντιπροσωπεύουν κυρίως ήπια ή ασυμπτωματικά περιστατικά, καθώς τα επιβεβαιωμένα κρούσματα της ίδιας περιόδου εξαιρέθηκαν από το δείγμα (κριτήρια αποκλεισμού συμμετοχής στη παρούσα μελέτη). Σύμφωνα με δημοσιευμένη μελέτη, ήπια περιστατικά εμφανίζουν χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων και για μικρότερη χρονική διάρκεια (64). Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής των IgG αντισωμάτων έχει υπολογιστεί στις 106 ημέρες, με αποτέλεσμα

πολλές λοιμώξεις να είναι «ορο-σιωπηλές» και δη, τα ήπια συμπτωματικά/ασυμπτωματικά περιστατικά (43).

Σύμφωνα με το CDC, περίπου δύο μήνες μετά την ανίχνευση αντισωμάτων, το 28% των θετικών ατόμων εμφανίζει μείωση κάτω από το όριο θετικότητας, καθιστώντας τους οροαρνητικούς (44). Επομένως, η μείωση που παρατηρήθηκε τον Ιούνιο 2020 μπορεί να αποδοθεί τόσο στη μείωση της κυκλοφορίας του ιού όσο και στην οροαναστροφή των θετικών ατόμων κάτω από το όριο ανίχνευσης. Η μείωση του οροεπιπολασμού εγείρει ερωτήματα σχετικά με τη μακροχρόνια ανοσία, αν και υπάρχουν αναφορές επαναμόλυνσης (65).

Από τον Ιούλιο έως τον Αύγουστο 2020, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στην οροθετικότητα, που πιθανώς οφείλεται στη χαλάρωση των περιοριστικών μέτρων Δημόσιας Υγείας και στις αυξημένες μετακινήσεις και αλληλεπιδράσεις των ατόμων λόγω των καλοκαιρινών διακοπών. Είναι σύνηθες για τον πληθυσμό στην Ελλάδα να μετακινείται από αστικά κέντρα σε άλλες περιοχές της χώρας κατά τους θερινούς μήνες. Αυτή η κινητικότητα εξηγεί τη μείωση των διαφορών οροθετικότητας μεταξύ των δύο ειδών περιοχών. Τον Μάιο και τον Ιούνιο 2020, οι μεγάλες αστικές περιοχές παρουσίασαν υψηλότερη οροθετικότητα, όμως τον Ιούλιο 2020 τα ποσοστά εξισώθηκαν. Οι μετακινήσεις από αστικά κέντρα, όπου υπήρχε μεγαλύτερη διασπορά του ιού, σε αγροτικές ή νησιωτικές περιοχές με επίνοσο πληθυσμό εξηγούν την εξάπλωση του ιού και τη σύγκλιση των ποσοστών οροθετικότητας.

Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα Μαρτίου-Απριλίου 2020, που έδειχναν αύξηση του οροεπιπολασμού με την αύξηση της ηλικίας, από τον Μάιο έως τον Αύγουστο 2020, ο υψηλότερος οροεπιπολασμός παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 30–49 ετών. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο ότι η ομάδα αυτή αποτελεί μεγάλο μέρος του πιο «ενεργητικού» πληθυσμού και εμφανίζει υψηλή κινητικότητα και συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες. Η ήπια συμπτωματολογία στις νεότερες ηλικίες ευνοεί την εξάπλωση του SARS-CoV-2 σε πληθυσμό που δεν αναζητά ιατρική βοήθεια και

παραμένει χωρίς διάγνωση, εξηγώντας έτσι τα ευρήματα (66). Επιπλέον, οι συνεχείς εκστρατείες ενημέρωσης για την προστασία των ηλικιωμένων πιθανώς επηρέασαν τη συμπεριφορά τους μετά την άρση των περιοριστικών μέτρων. Αυτή η προσεκτική συμπεριφορά των ηλικιωμένων ενδέχεται να εξηγεί τη χαμηλή οροθετικότητα στην ομάδα άνω των 70 ετών.

Καθ' όλη τη διάρκεια των μηνών Μάιος-Αύγουστος 2020, παρατηρήθηκε αύξηση της οροθετικότητας στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα στοιχεία του ΕΟΔΥ (55,6% των κρουσμάτων σε άνδρες). Αυτό ενδέχεται να σχετίζεται με το γεγονός ότι οι άνδρες αποτελούν μεγάλο ποσοστό του εργατικού δυναμικού. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται από μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε δημοσιευμένες και προδημοσιευμένες μελέτες έως 14 Αυγούστου 2020 όπου εκτιμήθηκε υψηλότερη οροθετικότητα στους άνδρες και μεγαλύτερη επίπτωση στην ηλικιακή ομάδα 20–49 ετών, ακολουθούμενη από την ομάδα 50–65 ετών (67).

Κατά τους μήνες Μάιος-Αύγουστος 2020, ο αντίστοιχος λόγος εκτιμώμενων λοιμώξεων στην κοινότητα προς τον αριθμό των δηλωμένων κρουσμάτων COVID-19 μειώθηκε σε 4,9, γεγονός που εξηγείται από την αύξηση των διαγνωστικών τεστ και, κατά συνέπεια, την αυξημένη καταγραφή κρουσμάτων. Παρόμοια αναλογία (~4) παρατηρήθηκε και όταν συγκρίθηκε ο εκτιμώμενος CFR με τον IFR για το τετράμηνο αυτό.

Συνοψίζοντας για την περίοδο Μάιος-Αύγουστος 2020, καταγράφηκε χαμηλός οροεπιπολασμός στην Ελλάδα, γεγονός που καθιστούσε τον ελληνικό πληθυσμό επίνοσο για λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Η ηλικιακή ομάδα 30–49 ετών φάνηκε ότι επηρεάστηκε περισσότερο συγκριτικά με τις άλλες ηλικιακές ομάδες, πιθανώς λόγω της αυξημένης κινητικότητας και της εντονότερης συμμετοχής της σε κοινωνικές δραστηριότητες. Οι διαφορές στον οροεπιπολασμό μεταξύ των αστικών και των λοιπών περιοχών μειώθηκαν, ενώ στα τέλη της περιόδου παρατηρήθηκε αύξηση του οροεπιπολασμού στους άνδρες. Όπως αναμενόταν, ο IFR ήταν χαμηλότερος από τον CFR.

4.4 Περίοδος Σεπτέμβριος- Δεκέμβριος 2020

Η ανάλυση της περιόδου Σεπτεμβρίου–Δεκεμβρίου 2020 δείχνει μια σαφή αυξητική τάση στον οροεπιπολασμό αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2, με το ποσοστό να αυξάνεται από ~1% τον Σεπτέμβριο σε >10% τον Δεκέμβριο. Η πορεία αυτή αντανακλά την εξέλιξη της πανδημίας στην κοινότητα, καθώς και τη σημαντική επιβάρυνση του δεύτερου κύματος στη χώρα κατά τους φθινοπωρινούς και χειμερινούς μήνες.

Κατά τον Σεπτέμβριο, τα ποσοστά παρέμειναν χαμηλά, χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις φύλου και με μικρή διακύμανση μεταξύ ηλικιακών ομάδων. Από τον Οκτώβριο, ωστόσο, αρχίζουν να διαφαίνονται διαφοροποιήσεις: οι νεότεροι (0–29 ετών) εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα οροθετικότητας, γεγονός που πιθανώς συνδέεται με την αυξημένη κοινωνική δραστηριότητα και χαμηλότερη συμμόρφωση σε περιοριστικά μέτρα. Παράλληλα, καταγράφηκε σημαντική διαφορά μεταξύ φύλων, με τους άνδρες να παρουσιάζουν υψηλότερο οροεπιπολασμό, εύρημα που συνεχίστηκε και τον Νοέμβριο.

Τον Νοέμβριο παρατηρήθηκε σαφής αύξηση των επιπέδων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με τις μέσες και ώριμες ηλικίες (30–69 ετών) να καταγράφουν τα υψηλότερα ποσοστά. Το εύρημα αυτό μπορεί να αντικατοπτρίζει τόσο την επαγγελματική έκθεση όσο και τη μετάδοση εντός οικογενειακού περιβάλλοντος. Η στατιστικά σημαντική υπεροχή των ανδρών διατηρήθηκε, ενισχύοντας την υπόθεση διαφορών στη συμπεριφορά. .

Τέλος, τον Δεκέμβριο καταγράφηκε απότομη αύξηση του οροεπιπολασμού (>10% μετά από σταθμίσεις), γεγονός που υπογραμμίζει την ένταση του επιδημιολογικού φορτίου. Η ηλικιακή ομάδα των νεότερων διατήρησε τα υψηλότερα ποσοστά, ενώ οι ≥70 ετών παρουσίασαν σταθερά χαμηλότερη ανοσολογική απάντηση, εύρημα που πιθανώς συνδέεται με χαμηλότερη έκθεση λόγω αυξημένων

μέτρων προστασίας αλλά και βιολογικούς παράγοντες (68). Σε αντίθεση με τους προηγούμενους μήνες, οι διαφορές μεταξύ φύλων εξαλείφθηκαν, πιθανόν ως αποτέλεσμα της γενικευμένης διασποράς στην κοινότητα.

Συνολικά, τα δεδομένα για την περίοδο Σεπτέμβριος- Δεκέμβριος τεκμηριώνουν την ταχεία εξάπλωση του ιού κατά το δεύτερο κύμα, με εμφανείς διαφοροποιήσεις ανά φύλο και ηλικία στις πρώιμες φάσεις και με ομογενοποίηση του οροεπιπολασμού κατά την κορύφωση της πανδημίας.

4.5 Επίδραση του τουρισμού στο οροεπιδημιολογικό προφίλ της Ελλάδας

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της πανδημίας COVID-19 στον τουρισμό (69) (70). Τόσο η προηγούμενη βιβλιογραφία (71) όσο και η πιο πρόσφατη σχετική με την COVID-19 (10) (69, 70) δείχνουν ότι οι επιδημίες λοιμωδών νοσημάτων οδήγησαν σε απότομες και άμεσες μειώσεις στον τουρισμό των πληγιστών χωρών. Ελάχιστες όμως μελέτες εξετάζουν το αντίστροφο, την επίδραση του τουρισμού στην πορεία της COVID-19 στην περιοχή. Αυτή η σχέση παραμένει ασαφής αφήνοντας αναπάντητο το ερώτημα εάν ο τουρισμός επηρεάζει ή και καθορίζει την πορεία της πανδημίας στη χώρα προορισμού.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε το παράδειγμα της Κρήτης, ενός ελληνικού νησιού που προσέλκυσε περίπου 2.108.000 ταξιδιώτες – σχεδόν τους μισούς από τους 3.985.000 τουρίστες που επισκέφθηκαν την Ελλάδα το 2020. Την ίδια στιγμή, η Κρήτη καλύπτει μόλις το 6% του πληθυσμού και το 6,31% της συνολικής έκτασης της Ελλάδας. Τον Δεκέμβριο του 2020 η Κρήτη παρουσίασε τέσσερις (4) φορές χαμηλότερο οροεπιπολασμό σε σχέση με την ηπειρωτική Ελλάδα, γεγονός που δείχνει ότι, παρά την άφιξη τουριστών τους προηγούμενους μήνες, η μακροπρόθεσμη πορεία της πανδημίας στο νησί δεν επηρεάστηκε. Η ερμηνεία αυτού του ευρήματος

δεν είναι μόνο ενδιαφέρουσα, αλλά και πολύτιμη για τη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων των αρμόδιων αρχών.

4.5.1 Υγειονομικά μέτρα ταξιδιού, προφίλ τουριστών και περιορισμένη επαφή με τον τοπικό πληθυσμό

Μια πιθανή ερμηνεία του χαμηλότερου οροεπιπολασμού στην τουριστική Κρήτη σε σύγκριση με την υπόλοιπη ιδέα είναι η αποτελεσματικότητα των υγειονομικών μέτρων που σχετίζονταν με τα ταξίδια. Όπως περιγράφηκε ήδη αναλυτικά, σε κάθε στάδιο του ταξιδιού, επιβεβαιωμένα κρούσματα και πιθανά περιστατικά COVID-19 απομονώνονταν ή έμπαιναν σε καραντίνα, αντίστοιχα. Αυτό απέτρεψε τη μετάδοση του SARS-CoV-2 στον τοπικό πληθυσμό και περιόρισε το επιδημιολογικό ιικό φορτίο. Σχεδόν οι μισοί τουρίστες έφτασαν αεροπορικώς, κυρίως από τη Γερμανία, τη Γαλλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ολλανδία, την Ελβετία, την Ιταλία και το Βέλγιο, χώρες με χαμηλή επίπτωση COVID-19 κατά τη θερινή περίοδο (72 - 74). Τα ποσοστά θετικότητας των PCR στα σημεία εισόδου κυμαίνονταν μεταξύ 2-5/1.000. Οι τουρίστες συνήθως δραστηριοποιούνται σε μικρές κοινωνικές ομάδες (οικογένεια, φίλοι), αποφεύγοντας επαφή με τον τοπικό πληθυσμό. Επαφές με εργαζομένους υπήρχαν, αλλά υπό αυστηρή τήρηση των περιοριστικών μέτρων προάσπισης της Δημόσιας Υγείας. Έτσι, η μετάδοση πιθανώς περιορίστηκε εντός της τουριστικής κοινωνικής «φούσκας» (social bubble).

4.5.2 Θεωρία του «παθογονικού στρες»

Η περιορισμένη αλληλεπίδραση τουριστών και ντόπιων ερμηνεύεται και με βάση τη θεωρία του «παθογονικού στρες» (pathogenic stress). Αυτή η θεωρία προτείνει ότι η συλλογικότητα, σε αντίθεση με τον ατομικισμό, προστατεύει την ομάδα από παθογόνους παράγοντες (75). Οι άνθρωποι τείνουν να προτιμούν κοινωνικές επαφές εντός της ομάδας τους, αποφεύγοντας τις επαφές με ξένους. Αυτή η στάση περιορίζει την έκθεση σε νέους παθογόνους παράγοντες, όπως ο SARS-CoV-2.

4.5.3 Παραδείγματα συρροών χωρίς μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Η έλλειψη μακροπρόθεσμων επιπτώσεων από τον τουρισμό ενισχύεται και από συρροές COVID-19 που σημειώθηκαν το Πάσχα και το καλοκαίρι του 2021. Οι συρροές αυτές αποδόθηκαν κυρίως στον εσωτερικό τουρισμό, με παράλληλη εφαρμογή πιο χαλαρών μέτρων. Κυρίως νεαροί Έλληνες ταξίδεψαν σε νησιά όπως η Μύκονος και η Πάρος, έχοντας επαφές κυρίως με συνομήλικους και όχι με τον τοπικό πληθυσμό. Καταγράφηκε βραχυπρόθεσμη αύξηση των κρουσμάτων, χωρίς μακροχρόνιο αντίκτυπο στην κοινότητα.

4.5.4 Εποχικότητα

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την εποχικότητα της COVID-19, με αποτελέσματα που υποδεικνύουν αρνητική σχέση μεταξύ αύξησης της θερμοκρασίας και επίπτωσης (76, 77). Άλλος παράγοντας είναι επίσης η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (UV) (78). Στην Κρήτη με υψηλότερες θερμοκρασίες και μεγάλη ηλιοφάνεια, σε συνδυασμό με την υπαίθρια δραστηριότητα των τουριστών, ενδέχεται να περιορίστηκε η μετάδοση του ιού λόγω των περιβαλλοντικών συνθηκών.

Η έντονη εποχικότητα του SARS-CoV-2 δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Ο ΠΟΥ επισημαίνει ότι δεν έχει διαμορφωθεί σαφές εποχικό πρότυπο για τον ιό και δεν έχουν παρατηρηθεί οι τυπικές εποχιακές τάσεις που χαρακτηρίζουν τη γρίπη (79).

Παρόλα αυτά, πολλές αναπνευστικές ιογενείς λοιμώξεις εμφανίζουν αύξηση κατά τους χειμερινούς μήνες, κυρίως λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων και της ανθρώπινης συμπεριφοράς (π.χ. μεγαλύτερη παραμονή σε κλειστούς χώρους με στενή επαφή). Η συχνότητα των λοιμώξεων από SARS-CoV-2 παρουσιάζει διακυμάνσεις στη διάρκεια του έτους, συχνά εξαιτίας της εμφάνισης νέων παραλλαγών ή της μείωσης της ανοσίας. Αντίθετα, στις εύκρατες ζώνες η γρίπη εμφανίζει εποχιακές

εξάρσεις κυρίως το φθινόπωρο και τον χειμώνα, ενώ στις τροπικές περιοχές μπορεί να εκδηλώνεται καθ' όλη τη διάρκεια του έτους (79).

4.5.5 Επιβεβαίωση μέσω μοριακής επιδημιολογίας

Τα ευρήματά μας υποστηρίζονται και από μελέτη μοριακής επιδημιολογίας του καλοκαιριού 2020 με χρήση Bayesian φυλογεωγραφικής προσέγγισης, η οποία έδειξε ότι η άρση των περιορισμών και το τουριστικό κύμα δεν συνδέθηκαν με δευτερογενή μετάδοση του ιού από εισαγόμενα περιστατικά (80).

4.5.6 Προσαρμογή στις τρέχουσες συνθήκες

Αν και τα παραπάνω μέτρα εφαρμόστηκαν σε προ-εμβολιαστική περίοδο, χρειάζεται να επαναξιολογηθούν υπό το πρίσμα του σημερινού πληθυσμού με υψηλή εμβολιαστική κάλυψη. Είναι γνωστό ότι οι εμβολιασμένοι μπορεί να μολυνθούν, αλλά έχουν χαμηλότερο κίνδυνο νοσηλείας/θανάτου (81). Έτσι, η καραντίνα ή τα τεστ στα σημεία εισόδου είναι πλέον λιγότερο αναγκαία.

4.5.7 Θέμα που απαιτεί περαιτέρω μελέτη

Παρά τα ανωτέρω, ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν την αντίθετη άποψη: ότι οι ταξιδιώτες επηρεάζουν όχι μόνο βραχυπρόθεσμα, αλλά και μακροπρόθεσμα την επιδημιολογική εικόνα της COVID-19 στον προορισμό (82, 83). Το πόσο δημοφιλής είναι ένας τουριστικός προορισμός μπορεί να αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου για αύξηση της επίπτωσης της COVID-19. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα που να εξετάζει πλήθος παραγόντων, όπως η εφαρμογή υγειονομικών μέτρων, το επιδημιολογικό προφίλ στον τόπο προορισμού και οι κυκλοφορούντες ή εισαγόμενοι μεταλλάξεις του SARS-CoV-2.

4.6 Συμπεράσματα για την προ-εμβολιαστική περίοδο, Μάρτιος-Δεκέμβριος 2020

Από τον Μάρτιο έως τον Δεκέμβριο 2020, μέσω της παρούσας κυλιόμενης οροεπιδημιολογικής μελέτης για τον SARS-CoV-2 στην Ελλάδα, συλλέχθηκαν και εξετάστηκαν 55.945 υπολειπόμενα δείγματα ορού που είχαν ληφθεί για μη σχετιζόμενους λόγους με την COVID-19, καλύπτοντας τη πλειοψηφία (67 από τις 74) των Π.Ε. της Ελλάδας. Για τις περισσότερες Π.Ε., λιγότερο από το 10% του ελληνικού πληθυσμού παρουσίασε θετικά ορολογικά αποτελέσματα που να συνηγορούν υπέρ προηγούμενης λοίμωξης από SARS-CoV-2.

Ο εκτιμώμενος οροεπιπολασμός $S3=9,09\%$ ($S4=10,75\%$) τον Δεκέμβριο 2020 πλησιάζει τον παγκόσμιο μέσο όρο της περιόδου εκείνης, ο οποίος είχε εκτιμηθεί στο $9,47\%$ (95% CI 8,99–9,95%) σε δημοσιευμένη μετα-ανάλυση (84). Ο οροεπιπολασμός στην Ελλάδα εξελίχθηκε με την πάροδο του χρόνου και διέφερε ανά Π.Ε. και μεταξύ των μεγάλων αστικών κέντρων και της υπόλοιπης Ελλάδας, με τις Π.Ε. που περιλαμβάνουν την Αθήνα και τη Θεσσαλονίκη να παρουσιάζουν περίπου διπλάσια αύξηση στον οροεπιπολασμό.

Η παρούσα μελέτη συμφωνεί με τα αποτελέσματα των - περιορισμένου μεν αριθμού - επιδημιολογικών μελετών που είχαν πραγματοποιηθεί στην Ελλάδα και αφορούσαν όμως ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. επαγγελματίες υγείας, περιοχές αυξημένης μετάδοσης, αιμοδότες) (85, 86). Με την παρούσα μελέτη γίνεται έλεγχος αντισωμάτων σε όλο το ηλικιακό φάσμα και σε εξωνοσοκομειακό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, γίνεται εκτίμηση της οροθετικότητας στον ευρύτερο πληθυσμό. Επιπλέον, καθώς περιλαμβάνεται σημαντικό ποσοστό δειγμάτων από μη μητροπολιτικές περιοχές, επιτυγχάνεται ευρεία γεωγραφική κάλυψη. Οι εκτιμήσεις του οροεπιπολασμού ανά Π.Ε. έχουν αξία,

καθώς συμβάλλουν στις εκτιμήσεις κινδύνου ανά περιοχή και της αποτελεσματικότητας των διαφορετικών στρατηγικών περιορισμού της πανδημίας.

Όπως και σε άλλες μεγάλες μελέτες σε χώρες που επλήγησαν περισσότερο (ΗΠΑ (87), Ηνωμένο Βασίλειο (88), Ισπανία (87)), παρατηρήσαμε ότι η πλειονότητα των ατόμων στην Ελλάδα δεν είχε ενδείξεις προηγούμενης μόλυνσης, ακόμη και μετά το τρίτο κύμα της πανδημίας. Η οροθετικότητα στους ηλικιωμένους (70+) ήταν χαμηλότερη από αυτή των νεότερων ενηλίκων, εύρημα που έγινε πιο εμφανές από τον Οκτώβριο και έκτοτε και συμφωνεί με τα αποτελέσματα και άλλων μελετών (66) (89). Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτό δεν καταγράφεται στα συνήθη δεδομένα επιτήρησης, όπου η αθροιστική επίπτωση στην ομάδα 65+ ετών μέχρι το τέλος του 2020 ήταν κοντά στον μέσο όρο όλων των ηλικιών (1,21% έναντι 1,28%). Αυτό υποδηλώνει ότι οι μεσήλικες και νεότεροι ενήλικες είχαν περισσότερες πιθανότητες να παραμείνουν αδιάγνωστοι.

Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση των Huang et al. για τους ενδημικούς κορωνοϊούς η οροθετικότητα αυξάνεται απότομα κατά την παιδική ηλικία και παραμένει σταθερή στους ενήλικες (90). Ο ΠΟΥ αναφέρει ότι τα παιδιά κάτω των 10 ετών μολύνονται λιγότερο συχνά, ενώ οι έφηβοι έχουν παρόμοια οροθετικότητα με τους ενήλικες (91).

Στη μελέτη μας, η οροθετικότητα στα παιδιά, τους εφήβους και τους νέους ενήλικες παρουσίαζε σαφή αύξηση με την ηλικία τον Δεκέμβριο 2020, τον μήνα δηλαδή που καταγράφηκε ο υψηλότερος οροεπιπολασμός καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Τα ευρήματα δείχνουν ότι οι νέοι και μεσήλικες ενήλικες αποτέλεσαν την κύρια ομάδα μετάδοσης, ενώ οι ηλικιωμένοι και τα παιδιά εντοπίστηκαν λιγότερο συχνά ως οροθετικοί. Ιδιαίτερα, η ηλικιακή ομάδα 19–29 ετών εμφάνισε τα υψηλότερα ποσοστά οροθετικότητας στην προ-εμβολιαστική περίοδο. Το εύρημα αυτό διαφοροποιείται από τις εκθέσεις του ΕΟΔΥ, σύμφωνα με τις οποίες η ηλικιακή ομάδα 40–64 ετών παρουσιάστηκε ως η περισσότερο επιβαρυνμένη για την ίδια χρονική περίοδο (92). Η αντίθεση εξηγείται από το γεγονός ότι

οι οροεπιδημιολογικές μελέτες καταγράφουν και τις «σιωπηλές» λοιμώξεις, σε αντίθεση με την παθητική επιτήρηση των κρουσμάτων COVID-19, η οποία αποτυπώνει κυρίως τα σοβαρότερα περιστατικά που αναζητούν ιατρική φροντίδα και αφορούν συχνότερα μεγαλύτερες ηλικίες.

Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι οι νεαροί ενήλικες 19–29 ετών αποτέλεσαν τους βασικούς «οδηγοί» (“drivers”) της πορείας της πανδημίας στην Ελλάδα. Η εντονότερη κοινωνική ζωή τους, με συχνές συναναστροφές και συμμετοχή σε δραστηριότητες σε κλειστούς χώρους, όπως κέντρα διασκέδασης, φαίνεται ότι διευκόλυνε την διασπορά του ιού στο σύνολο της κοινότητας. Βάσει δημοσιευμένων ευρημάτων στο *Science*, τα μέτρα που συνδέθηκαν με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στον περιορισμό της μετάδοσης του SARS-CoV-2 ήταν οι απαγορεύσεις συναθροίσεων άνω των δέκα ατόμων, καθώς και η αναστολή λειτουργίας σχολείων και πανεπιστημίων (93). Υπό αυτό το πρίσμα, η έγκαιρη υιοθέτηση στοχευμένων παρεμβάσεων που θα επικεντρώνονταν στην ηλικιακή ομάδα των 19–29 ετών, όπως η απαγόρευση συναθροίσεων άνω των δέκα νεαρών ατόμων, η εφαρμογή εξ αποστάσεως διδασκαλίας στα πανεπιστήμια, θα μπορούσε να συμβάλει αποτελεσματικότερα στον περιορισμό της μετάδοσης σε επίπεδο κοινότητας, σε σύγκριση με την εφαρμογή γενικότερων μέτρων, όπως για παράδειγμα κλείσιμο όλων των σχολικών μονάδων.

Τον Οκτώβριο και Νοέμβριο 2020, το φύλο συσχετίστηκε έντονα με την οροθετικότητα, με τους άνδρες να έχουν υψηλότερη πιθανότητα μόλυνσης. Ωστόσο, τα στοιχεία του Δεκεμβρίου (κατά την έξαρση της πανδημίας) δεν έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων.

Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων γίνεται σαφής ο συνεχώς μεταβαλλόμενος χαρακτήρας των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της COVID-19. Ως εκ τούτου, αναδεικνύεται η σημασία της επαναλαμβανόμενης/κυλιόμενης οροεπιδημιολογικής επιτήρησης, ώστε να παρακολουθείται η δυναμική της εξάπλωσης του ιού στην κοινότητα.

Επίσης, εκτιμήθηκε ο λόγος των λοιμώξεων από SARS-CoV-2 προς τον αριθμό των δηλουμένων κρουσμάτων. Τον Δεκέμβριο 2020, ο λόγος αυτός εκτιμήθηκε στο 9,59, σύμφωνα και με άλλες μελέτες (89). Μετα-ανάλυση των Bobrovitz et al. εκτίμησε τον λόγο στο 18,1 (IQR 5,9–38,7) εννέα ημέρες πριν από την καταγραφή των κρουσμάτων (94). Παρόλα αυτά, όπως παρουσιάζεται και στα αποτελέσματα αναλυτικά, ο λόγος αυτό διαφέρει ανά περιόδους-μήνες. Το εύρος διακύμανσης του επηρεάζεται από παραμέτρους όπως η διαγνωστική ικανότητα-επάρκεια του υγειονομικού συστήματος και η εφαρμογή μέτρων Δημόσιας Υγείας. Η παρακολούθηση της μεταβολής του λόγου αυτού σε βάθος χρόνου μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά για την εκτίμηση της διαγνωστικής ικανότητας-επάρκειας του συστήματος υγείας της χώρας. Στην τρέχουσα μελέτη, η μείωση του λόγου λοιμώξεων/κρουσμάτων με την πάροδο του χρόνου φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην αύξηση του αριθμού τεστ προς το τέλος του 2020.

Συμπερασματικά και βάσει όλων των αποτελεσμάτων, ο οροεπιπολασμός στην Ελλάδα της λοίμωξης από SARS-CoV-2 κατά την προ-εμβολιαστική περίοδο διέφερε σημαντικά ανά περίοδο, περιοχή και ηλικιακή ομάδα. Η απότομη αύξηση στο τέλος του 2020 συμφωνεί με την αύξηση των δηλωμένων COVID-19 κρουσμάτων στον ΕΟΔΥ. Οι νέοι και μεσήλικες ενήλικες φάνηκαν να είναι οι «οδηγητές»/βασικοί φορείς μετάδοσης κατά τη διάρκεια του έντονου επιδημικού κύματος, παρά τα αυστηρά μέτρα. Ο λόγος λοιμώξεων προς κρούσματα μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου, αλλά παρέμεινε υψηλός τον Δεκέμβριο 2020. Τα αποτελέσματά μας ενισχύουν την ανάγκη για συστηματική και συνεχιζόμενη οροεπιδημιολογική επιτήρηση αντί για αποσπασματικές μελέτες, καθώς τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της COVID-19 μεταβάλλονται συνεχώς.

Κεφάλαιο 5 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα της μελέτης

Η μελέτη παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Αρχικά, η χρήση υπολειπόμενων δειγμάτων αποτελεί περιορισμό της μελέτης, καθώς η μη τυχαιοποιημένη δειγματοληψία ενδέχεται να επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Άτομα που υποβάλλονται σε αιματολογικό έλεγχο μπορεί να έχουν διαφορετικό προφίλ κινδύνου για λοίμωξη από τον SARS-CoV-2. Επιπροσθέτως, δεν πραγματοποιούνταν συλλογή κλινικών πληροφοριών για τους συμμετέχοντες, άρα δεν ήταν δυνατή η συσχέτιση της κλινικής εικόνας με τα θετικά δείγματα. Ορισμένοι μολυσμένοι συμμετέχοντες μπορεί να μην ανέπτυξαν καθόλου αντισώματα ενώ άλλοι ενδέχεται να υπέστησαν οροαναστροφή πριν τον αντισωματικό έλεγχο. Η χρήση ενός μόνο ανοσολογικού τεστ, παρότι έγιναν διορθώσεις για την απόδοσή του, θα μπορούσε να θεωρηθεί επιπλέον περιορισμός της μελέτης. Ακόμη, δεν καλύφθηκαν πλήρως ο επιθυμητός αριθμός-στόχος δειγμάτων σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες ή/και Π.Ε., αν και συνολικά τα δείγματα προέρχονταν από περιοχές που αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 90% του ελληνικού πληθυσμού. Ειδικά κατά τις περιόδους του επιβεβλημένου γενικού lockdown, όπου μειώθηκε ο αριθμός των συνήθων εργαστηριακών εξετάσεων, όπως και τον μήνα Αύγουστο, που λόγω των καλοκαιρινών διακοπών ο αριθμός των συνεργαζόμενων εργαστηρίων μειώθηκε, η συλλογή του επιθυμητού αριθμού δειγμάτων ήταν ακόμα πιο δύσκολη. Τέλος, τόσο ο CFR όσο και ο IFR εκτιμήθηκαν εντός ενός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος και η καθυστέρηση στον χρόνο θανάτου δεν ήταν δυνατό να ληφθεί υπόψη σε όλες τις εκτιμήσεις.

Παρότι οι οροεπιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μεγαλύτερη επιβάρυνση από την COVID-19 απ' ό,τι τα επίσημα καταγεγραμμένα κρούσματα, ενδέχεται να υποεκτιμούν τις συνολικές προηγούμενες λοιμώξεις. Η ανοσολογική απόκριση διαφέρει ανά άτομο και η μείωση των αντισωμάτων με την πάροδο του χρόνου έχει παρατηρηθεί (44, 68). Η συγκεκριμένη οροεπιδημιολογική μελέτη πλεονεκτεί

καθώς υπολογίσαμε τις πραγματικές λοιμώξεις και τον IFR λαμβάνοντας υπ' όψιν πιθανή οροαναστροφή. Χρησιμοποιήθηκε μοντέλο βασισμένο σε μελέτη του 2020 για τη μείωση αντισωμάτων μετά από ήπια λοίμωξη – κάτι που αποτελεί περιορισμό, καθώς η δυναμική των αντισωμάτων ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο τεστ, το ιικό αντιγόνο και τη βαρύτητα της λοίμωξης (44).

Επιπροσθέτως, εάν και η μεθοδολογία της έρευνας ενδέχεται να επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος, η χρήση εναπομείναντων δειγμάτων πλεονεκτεί λόγω της εύκολης συλλογής δειγμάτων και της δυνατότητας επανάληψης της συλλογής σε μηνιαία βάση, γεγονός που επιτρέπει την παρακολούθηση της επιδημίας και την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις στρατηγικές Δημόσιας Υγείας. Η επιλογή αυτής της μεθοδολογίας, σε συνδυασμό με την ευρεία γεωγραφική κάλυψη και τη στατιστική στράθμιση ανά φύλο, ηλικία και Π.Ε., επέτρεψε την αξιόπιστη εκτίμηση της κυκλοφορίας του SARS-CoV-2, υπερβαίνοντας τους περιορισμούς της παθητικής επιδημιολογικής επιτήρησης που στηριζόταν αποκλειστικά στα δηλωμένα κρούσματα.

Κεφάλαιο 6 Συμπεράσματα

- Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι ο οροεπιπολασμός στον ελληνικό πληθυσμό παρέμεινε σε χαμηλά επίπεδα κατά το πρώτο κύμα και αυξήθηκε σταδιακά με την πάροδο του 2020.
- Ακόμα και στο τέλος της προ-εμβολιαστικής περιόδου, η πλειοψηφία του ελληνικού πληθυσμού δεν είχε ορολογικά αποτελέσματα που να συνηγορούν υπέρ προηγούμενης λοίμωξης από τον SARS-CoV-2.
- Κατά τη διάρκεια της μελέτης, το προφίλ των οροθετικών ατόμων διέφερε; πιθανώς επηρεαζόταν από τα ισχύοντα μέτρα Δημόσιας Υγείας που διέφεραν ανά περιόδους.
- Οι νεαροί ενήλικες της ηλικιακής ομάδα 19-29 ετών, που εμφανίζουν ηπιότερη κλινική εικόνα σε περίπτωση λοίμωξης από SARS-CoV-2, φάνηκε να είναι οι «οδηγοί» (“drivers”) της πορείας της

πανδημίας στην Ελλάδα. Ως εκ τούτου, έγκαιρα μέτρα προάσπισης της δημόσιας υγείας θα έπρεπε να στοχεύουν σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, για παράδειγμα η εξ αποστάσεως διδασκαλία στα πανεπιστήμια αντί του κλεισίματος όλων των σχολικών μονάδων.

- Για κάθε επιβεβαιωμένο κρούσμα αντιστοιχούσαν πολλαπλάσιες «σιωπηλές» λοιμώξεις στην κοινότητα με διαφορετικό αριθμό αντιστοίχισης ανά περίοδο. Αυτό αναδεικνύει τη σημασία των οροεπιδημιολογικών μελετών για την εκτίμηση μια πιο αντιπροσωπευτικής εικόνας της πραγματικής εξάπλωσης του ιού.
- Η εκτίμηση του δείκτη θνητότητας ανά κρούσμα (CFR) και ανά λοίμωξη (IFR) ανέδειξε τις διαφορές μεταξύ των δηλωμένων και των πραγματικών δεδομένων, ενισχύοντας την ανάγκη για συνδυασμό διαφορετικών εργαλείων επιδημιολογικής επιτήρησης στη Δημόσια Υγεία.
- Στην τρέχουσα μελέτη ο τουρισμός δεν φάνηκε να επηρεάζει τη μακροπρόθεσμη πορεία της πανδημίας COVID-19 στην Ελλάδα. Η Κρήτη, ως παράδειγμα δημοφιλούς ελληνικού τουριστικού προορισμού, παρουσίασε τέσσερις φορές χαμηλότερη οροθετικότητα από την ηπειρωτική Ελλάδα.
- Η επαναλειτουργία των συνόρων με την εφαρμογή μέτρων (PLF, στοχευμένη δειγματοληψία), η περιορισμένη επαφή με τους ντόπιους, η συλλογική συμπεριφορά σύμφωνα με τη θεωρία «παθογονικού στρες», οι υψηλές θερμοκρασίες και η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να συνέβαλαν στον περιορισμό της μετάδοσης του SARS-CoV-2.
- Απαιτείται περαιτέρω έρευνα στο πεδίο επίδρασης του τουρισμού στον πορεία της μετάδοσης του SARS-CoV-2 λόγω αντικρουόμενων μελετών. Η διευκρίνιση του ζητήματος μέσω συνεχώς αυξανόμενης βιβλιογραφίας θα συμβάλει στην πιο αποτελεσματική διαχείριση των εξάρσεων λοιμωδών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
2. Jalava K. First respiratory transmitted food borne outbreak? Int J Hyg Environ Health [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jun 18];226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088598/>
3. Novel Coronavirus – China [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2025 Sep 30]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Coronaviruses [Internet]. 2015 Feb 26 [cited 2025 Jul 17];1282:1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4369385/>
6. Coronaviruses [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/coronaviruses>
7. COVID-19 | Yellow Book | CDC [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/covid-19.html>

8. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
9. Science brief: SARS-CoV-2 and surface (fomite) transmission for indoor community environments [Internet]. 2021 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/104762>
10. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jun 18];26(5):1052. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7181913/>
11. Flahault A. Has China faced only a herald wave of SARS-CoV-2? *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 21 [cited 2025 Jun 18];395(10228):947. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620305213>
12. Clinical Presentation | COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/covid19-presentation.html>
13. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2025 Jun 18];172(9):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/>
14. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention | Coronavirus (COVID-19) | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>

15. expert reaction to WHO Director-General's comments that 3.4% of reported COVID-19 cases have died globally | Science Media Centre [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-who-director-generals-comments-that-3-4-of-reported-covid-19-cases-have-died-globally/>
16. Xia Q, Yang Y, Wang F, Huang Z, Qiu W, Mao A. Case fatality rates of COVID-19 during epidemic periods of variants of concern: A meta-analysis by continents. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Sep 5];141:106950. Available from: <https://www.ijidonline.com/action/showFullText?pii=S1201971224000183>
17. COVID-19 vaccine - NHS [Internet]. [cited 2025 Sep 5]. Available from: <https://www.nhs.uk/vaccinations/covid-19-vaccine/>
18. Denning DW, Kilcoyne A, Ucer C. Non-infectious status indicated by detectable IgG antibody to SARS-CoV-2. *Br Dent J* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jul 17];229(8):521–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41415-020-2228-9>
19. Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, Geurtsvankessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients - Volume 26, Number 7—July 2020 - *Emerging Infectious Diseases* journal - CDC. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Jun 18];26(7):1478–88. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0841_article
20. Lee N, Jeong S, Lee SK, Cho EJ, Hyun J, Park MJ, et al. Quantitative Analysis of Anti-N and Anti-S Antibody Titers of SARS-CoV-2 Infection after the Third Dose of COVID-19 Vaccination. *Vaccines* 2022, Vol 10, Page 1143 [Internet]. 2022 Jul 18 [cited 2025 Sep 5];10(7):1143. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/7/1143/htm>

21. Rezaei M, Sadeghi M, Korourian A, Tabarsi P, Porabdollah M, Askari E, et al. Comparative evaluation of SARS-CoV-2 IgG assays against nucleocapsid and spike antigens. *Hum Antibodies* [Internet]. 2021 [cited 2025 Sep 5];29(2):109–13. Available from: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3233/HAB-210440&hl=el&sa=T&oi=ucasa&ct=usl&ei=T9S6aK3OE-KlieoP0JiMmQc&scisig=AAZF9b-0yTS_FJAx8RjzfEg2o6x7

22. AZAK E, KARADENIZLI A, UZUNER H, KARAKAYA N, CANTURK NZ, HULAGU S. Comparison of an inactivated Covid19 vaccine-induced antibody response with concurrent natural Covid19 infection. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Sep 5];113:58–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971221007682>

23. Jeong S, Lee N, Lee SK, Cho EJ, Hyun J, Park MJ, et al. Comparing results of five sars-cov-2 antibody assays before and after the first dose of chadox1 ncov-19 vaccine among health care workers. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Sep 5];59(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34191577/>

24. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* [Internet]. 2012 [cited 2025 Jun 18];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536270/>

25. Ma Y, Huang Y, Wang T, Xiang AP, Huang W. ACE2 Shedding and Furin Abundance in Target Organs may Influence the Efficiency of SARS-CoV-2 Entry. *Open Bioinforma J*. 2021 Mar 24;14(1):1–12.

26. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=o>
27. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2025 Jun 18]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=o>
28. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=300&n=o>
29. COVID-19 deaths | WHO COVID-19 dashboard [Internet]. [cited 2025 Jun 19]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=300&n=o>
30. ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ - 10-03-20 Προσωρινή απαγόρευση της εκπαιδευτικής λειτουργίας όλων των εκπαιδευτικών δομών [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://www.minedu.gov.gr/news/44308-10-03-20-prosorini-apagorefsi-tis-ekpaideftikis-leitourgias-olon-ton-ekpaideftikon-domon?fbclid=IwAR2UEgEC18LxCfCguyA2N1J6eKn16nwbbMyZv8EWEw7jhNoFHUexlMe0zYY>
31. Ημερήσια έκθεση επιδημιολογικής επιτήρησης λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό (COVID-19) [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/04/covid-gr-daily-report-20200430.pdf>
32. The European Respiratory Virus Surveillance Summary (ERVISS) [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-respiratory-virus-surveillance-summary-erviss>
33. Bastani H, Drakopoulos K, Gupta V, Vlachogiannis I, Hadjicristodoulou C, Lagiou P, et al. Efficient and targeted COVID-19 border testing via reinforcement learning. *Nature* 2021 599:7883

- [Internet]. 2021 Sep 22 [cited 2025 Jun 21];599(7883):108–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04014-z>
34. Greece: Coronavirus Pandemic Country Profile - Our World in Data [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus/country/greece#what-is-the-cumulative-number-of-confirmed-deaths>
35. Ημερήσια έκθεση επιτήρησης COVID-19 (31/12/2020) - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας [Internet]. [cited 2025 Jul 17]. Available from: https://eody.gov.gr/20201231_briefing_covid19/
36. Ξεκινούν αύριο οι εμβολιασμοί κατά της Covid-19 - Εμβολιασμοί Covid-19 - Υπουργείο Υγείας [Internet]. [cited 2025 Sep 22]. Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/emboliasmoi-covid-19/8186-ksekinoy-n-ayrio-oi-emboliasmoi-kata-ths-covid-19>
37. COVID-19 Pandemic - Our World in Data [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
38. Huff H V., Singh A. Asymptomatic transmission during the Coronavirus disease 2019 pandemic and implications for public health strategies. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2025 Jun 21];71(10):2752–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463076/>
39. Byambasuren O, Dobler CC, Bell K, Rojas DP, Clark J, McLaws ML, et al. Comparison of seroprevalence of SARS-CoV-2 infections with cumulative and imputed COVID-19 cases: Systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jun 21];16(4):e0248946. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0248946>

40. Arora RK, Joseph A, Van Wyk J, Rocco S, Atmaja A, May E, et al. SeroTracker: a global SARS-CoV-2 seroprevalence dashboard. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jun 21];21(4):e75–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32763195/>
41. Centre for Disease Prevention E. COVID-19 surveillance guidance.
42. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network — 12 States, April–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2025 Jun 21];69(47):1762–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237893/>
43. Buss LF, Prete CA, Abraham CMM, Mendrone A, Salomon T, De Almeida-Neto C, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science* (1979) [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2025 Jun 21];371(6526):288–92. Available from: [/doi/pdf/10.1126/science.abe9728?download=true](https://doi/pdf/10.1126/science.abe9728?download=true)
44. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network — 12 States, April–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2025 Jun 21];69(47):1762–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6947a2.htm>
45. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 | Pathology and Laboratory Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>

46. Nardone A, Miller E. Serological surveillance of rubella in Europe: European Sero-Epidemiology Network (ESEN2). *Euro Surveill* [Internet]. 2004 [cited 2025 Apr 17];9(4):5–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15192256/>
47. Overview of ELISA | Thermo Fisher Scientific - GR [Internet]. [cited 2025 Sep 22]. Available from: https://www.thermofisher.com/gr/en/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/overview-elisa.html?utm_source=chatgpt.com
48. Speletas M, Kyritsi MA, Vontas A, Theodoridou A, Chrysanthidis T, Hatzianastasiou S, et al. Evaluation of Two Chemiluminescent and Three ELISA Immunoassays for the Detection of SARS-CoV-2 IgG Antibodies: Implications for Disease Diagnosis and Patients' Management. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2025 Sep 5];11:609242. Available from: www.frontiersin.org
49. Naing NN. Easy Way to Learn Standardization : Direct and Indirect Methods. *Malays J Med Sci* [Internet]. 2000 Jan [cited 2025 Apr 17];7(1):10. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3406211/>
50. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Bromley-Dulfano R, Lai C, et al. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2021 May 17 [cited 2025 Apr 17];50(2):410–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyab010>
51. Diggle PJ. Estimating Prevalence Using an Imperfect Test. *Epidemiol Res Int* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2025 Apr 17];2011(1):608719. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2011/608719>

52. Campbell I. Chi-squared and Fisher–Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. Stat Med [Internet]. 2007 Aug 30 [cited 2025 Apr 17];26(19):3661–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sim.2832>
53. Coronavirus (COVID-19) Testing - Our World in Data [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing#greece>
54. SPSS Statistics 22.0 Available for Download [Internet]. [cited 2025 Sep 29]. Available from: <https://www.ibm.com/support/pages/spss-statistics-220-available-download>
55. Factsheet for health professionals on COVID-19 [Internet]. [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/covid-19/factsheet-covid-19>
56. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network — 12 States, April–August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2025 Apr 17];69(47):1762–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6947a2.htm>
57. Self WH, Tenforde MW, Stubblefield WB, Feldstein LR, Steingrub JS, Shapiro NI, et al. Decline in SARS-CoV-2 Antibodies After Mild Infection Among Frontline Health Care Personnel in a Multistate Hospital Network — 12 States, April–August 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2025 May 26];69(47):1762–6. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6947a2.htm>

58. Population-based age-stratified seroepidemiological investigation protocol for COVID-19 virus infection, 17 March 2020 [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331656>
59. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Aug 22 [cited 2025 Jun 21];396(10250):535–44. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620314835>
60. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jun 21];396(10247):313–9. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673620313040>
61. Archive of COVID-19 country overview and surveillance reports [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/archive-COVID19-reports/#age-sex-pyramids>
62. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
63. Bo Hansen C, Jarlhelt I, Pérez-Alós L, Hummelshøj Landsy L, Loftager M, Rosbjerg A, et al. SARS-CoV-2 Antibody Responses Are Correlated to Disease Severity in COVID-19 Convalescent Individuals. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Sep 7];206(1):109–17. Available from: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2000898>

64. To KKW, Hung IFN, Ip JD, Chu AWH, Chan WM, Tam AR, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jun 21];73(9):ciaa1275. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7499500/>
65. Bajema KL, Wiegand RE, Cuffe K, Patel S V., Iachan R, Lim T, et al. Estimated SARS-CoV-2 Seroprevalence in the US as of September 2020. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Jun 21];181(4):450. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7686880/>
66. Rostami A, Sepidarkish M, Leeftang MMG, Riahi SM, Nouroollahpour Shiadeh M, Esfandyari S, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2025 Jun 21];27(3):331–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228974/>
67. Farid E, Herrera-Urbe J, Stevenson NJ. The Effect of Age, Gender and Comorbidities Upon SARS-CoV-2 Spike Antibody Induction After Two Doses of Sinopharm Vaccine and the Effect of a Pfizer/BioNtech Booster Vaccine. *Front Immunol* [Internet]. 2022 May 30 [cited 2025 Sep 10];13:817597. Available from: www.frontiersin.org
68. Yang Y, Zhang H, Chen X. Coronavirus pandemic and tourism: Dynamic stochastic general equilibrium modeling of infectious disease outbreak. *Ann Tour Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2025 Jun 21];83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292219/>
69. Mohammed Said Al-Mughairi H, Bhaskar P, khalfan hamood Alazri A. The economic and social impact of COVID-19 on tourism and hospitality industry: A case study from Oman. *J Public Aff* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jun 21];22(S1):e2786. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8646688/>

70. Novelli M, Gussing Burgess L, Jones A, Ritchie BW. 'No Ebola...still doomed' – The Ebola-induced tourism crisis. *Ann Tour Res* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2025 Jun 21];70:76–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572288/>
71. Fincher CL, Thornhill R, Murray DR, Schaller M. Pathogen prevalence predicts human cross-cultural variability in individualism/collectivism. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2008 Jun 7 [cited 2025 Jun 21];275(1640):1279–85. Available from: [/doi/pdf/10.1098/rspb.2008.0094](https://doi.org/10.1098/rspb.2008.0094)
72. Wu Y, Jing W, Liu J, Ma Q, Yuan J, Wang Y, et al. Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries. *Science of the Total Environment* [Internet]. 2020 Aug 10 [cited 2025 Jun 21];729. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361460/>
73. Liu X, Huang J, Li C, Zhao Y, Wang D, Huang Z, et al. The role of seasonality in the spread of COVID-19 pandemic. *Environ Res* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2025 Jun 21];195:110874. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7892320/>
74. Schuit M, Ratnesar-Shumate S, Yolitz J, Williams G, Weaver W, Green B, et al. Airborne SARS-CoV-2 is rapidly inactivated by simulated sunlight. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jun 21];222(4):564–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32525979/>
75. 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 | *mSphere* [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from:

https://journals.asm.org/doi/10.1128/msphere.00180-21?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed

76. 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* [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2025 Jun 21];399(10332):1303–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35305296/>
77. Hoarau JF. Is international tourism responsible for the outbreak of the COVID-19 pandemic? A cross-country analysis with a special focus on small islands. *Review of World Economics* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Jun 21];158(2):493. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8457328/>
78. Coronavirus disease (COVID-19): Similarities and differences between COVID-19 and Influenza [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza>
79. Schäfer M, Wijaya KP, Rockenfeller R, Götz T. The impact of travelling on the COVID-19 infection cases in Germany. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Jun 21];22(1):1–19. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07396-1>
80. These are the countries that chose Crete for their holidays - Which ones turned their backs - Detailed Tables [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://www.greece-airports.com/these-are-the-countries-that-chose-crete-for-their-holidays-which-ones-turned-their-backs-detailed-tables/>

81. Leading inbound travel markets in Crete 2024| Statista [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/875433/leading-tourist-markets-visiting-crete/>
82. Coronavirus (COVID-19) Cases - Our World in Data [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
83. Rostami A, Sepidarkish M, Fazlzadeh A, Mokdad AH, Sattarnezhad A, Esfandyari S, et al. Update on SARS-CoV-2 seroprevalence: regional and worldwide. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Jun 21];27(12):1762. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8548624/>
84. Tatsi EB, Dellis C, Petridou E, Banou K, Zachariadou L, Syriopoulou V, et al. SARS-CoV-2 seroepidemiological study in healthcare workers and discordant results using seven different diagnostic methods. *Infection* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Jun 21];50(1):251. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8256773/>
85. Tsitsilonis OE, Paraskevis D, Lianidou E, Pierros V, Akalestos A, Kastritis E, et al. Seroprevalence of Antibodies against SARS-CoV-2 among the Personnel and Students of the National and Kapodistrian University of Athens, Greece: A Preliminary Report. *Life* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Jun 21];10(9):214. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7555935/>
86. Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. *The BMJ* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2025 Jun 21];371:m4509. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7690290/>
87. Ward H, Atchison C, Whitaker M, Ainslie KEC, Elliott J, Okell L, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in England following the first peak of the pandemic. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Dec

- 1 [cited 2025 Jun 21];12(1):905. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7876103/>
88. Bobrovitz N, Arora RK, Cao C, Boucher E, Liu M, Donnici C, et al. Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Jun 21];16(6):e0252617. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8221784/>
89. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. Nat Commun [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Jun 21];11(1):4704. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7499300/>
90. COVID-19 disease in children and adolescents: Scientific brief, 29 September 2021 [Internet]. [cited 2025 Jun 21]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Children_and_adolescents-2021.1
91. Ημερήσια έκθεση επιτήρησης COVID-19 (31/12/2020) - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: https://eody.gov.gr/20201231_briefing_covid19/
92. Brauner JM, Mindermann S, Sharma M, Johnston D, Salvatier J, Gavenčiak T, et al. Inferring the effectiveness of government interventions against COVID-19. Science (1979) [Internet]. 2021 Feb 19 [cited 2025 Sep 25];371(6531). Available from: [/doi/pdf/10.1126/science.abd9338?download=true](https://doi/pdf/10.1126/science.abd9338?download=true)
93. Bobrovitz N, Arora RK, Cao C, Boucher E, Liu M, Donnici C, et al. Global seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2025 Sep 30];16(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161316/>

