

איך להעריך תחלואה?

מושגים בסיסים באפידמיולוגיה להבנת הפנדמיה COVID-19



מאי 2020

The Association of Schools of Public Health in the European Region

(ASPHER)

תוכן

3.....	הקדמה
4.....	1. מספרים, פרופורציות, יחסים ושיעורים
7.....	2. מדידות אפידמיולוגיות גולמיות ומתוקננות
8.....	3. הימצאות נקודתית והימצאות תקופתית של מחלה
9.....	4. היארעות של מחלה, היארעות מצטברת, שיעור הדבקה
11.....	5. שיעור מקרי תמותה ושיעור תמותה מהדבקה
13.....	6. שיעור החלמה
14.....	7. שיעור תמותה, שיעור תמותה מצטבר ועודף תמותה
18.....	8. שיעור תמותה מתוקנן
20.....	9. רגישות וסגוליות
23.....	10. ערך מנבא חיובי, ערך מנבא שלילי ויעילות של בדיקות סקר
26.....	11. טעויות אקראיות, הטיות, דגימה, תופעת הקרחון
28.....	12. R_t , R_o ועקומת המגפה
32.....	13. חקירה אפידמיולוגית
34.....	14. מגמה אפידמיולוגית
36.....	15. חיסון עדר
37.....	רשימת מקורות

הקדמה

ישנן יותר ממאה הגדרות למושג אפידמיולוגיה. ההגדרה שאני משתמש בה היא "המחקר של תזלואה באוכלוסיה".

זוהי הגדרה פשוטה, שניתן לזכור אותה בקלות, אך לא בהכרח כזו שאפידמיולוגים יסכימו איתה.

העניין באפידמיולוגיה מעולם לא היה רב כמו עכשיו, בזמן מגפת COVID-19. מומחים העוסקים במספרים למחייתם

– מתמטיקאים, סטטיסטיקאים, גאוגרפיים, מתכנתים – נעזרים עכשיו במושגים מתחום האפידמיולוגיה על מנת לשתף

בתובנות שלהם בטוויטר.

כיום ניתן למצוא ברחבי הרשת דברים נהדרים ודרכים חדשות להצגת נתונים, בתקווה שכל אלו יעזרו לנו בשמירה על

האנשים בריאים ובעצירה התפשטותו של הווירוס הנוראי.

העיתונים המרכזים מביאים מאגר עצום של מידע המובא לציבור בחינם, לעיתים עוד לפני המוסדות האקדמיים

והמשלה. מי היה מאמין עד לפני שלושה חודשים שכולנו נדבר "אפידמיולוגית"? " R_0 ", " R_t ", "הימצאות",

"שכיחות", "ערך מנבא" ומושגים רבים נוספים. עם זאת, אנחנו מחויבים גם לעודד את הפוליטיקאים והציבור לנוע

מעבר ההבנה השטחית של המושגים בהם הם משתמשים ולהכיר בכמה מהמלכודות, תפיסות מוטעות וטעויות

אפשריות המובנות בתחום שבו אנחנו עוסקים.

הכרחי עבור כולנו להבין את המשמעות של המושגים האלו. עמיתנו ב- Association of Schools of Public

Health in the European Region (ASPHER) – הארגון הוותיק ביותר של בריאות הציבור – מייצג את

מנוע הלמידה הגדול לבריאות הציבור באירופה ומחוצה לה.

מסמך זה יעזור, כך אנו מקווים, לעיתונאים, עסקנים, בעלי עניין וגם הציבור הרחב לפתח ידע ולהרחיב את הכוח

הטמון במדע אזרחי. בימים אלו, כולנו אזרחי העולם ואנחנו חייבים לקחת את החלקנו במיגור ומניעה של המשך

התפשטות המגיפה. אני מעביר מסמך מונחי אפידמיולוגיה זה אל כולכם, ובתרגום לחמש שפות.

ג'ון מידלטון, נשיא ASPHER

1. מספרים, פרופורציות, יחסים ושיעורים

הגדרות בסיסיות:

מספרים מוחלטים (Absolute numbers): כימות של תופעה ללא תלות במספרים אחרים, כלומר ספירה בלבד.

מספרים יחסיים (Relative numbers): ערכים אשר תלויים במספרים אחרים.

פרופורציות (Proportions): סוג של שבר שבו המונה כלול במכנה. ערך פרופורציה נע בין 0 ל-1, ויכול להיות מבוטא כשבר עשרוני או כאחוז (0 עד 100%).

יחסים (Ratios): שבר שבו המונה לא כולל את המכנה.

שיעורים (Rate): מדידה של תדירות תופעה באוכלוסייה מוגדרת, ובזמן מוגדר. מרכיבי השיעור הם המונה (מספר המקרים) והמכנה (מבטא את האוכלוסייה המוגדרת- במקום, אזור או מדינה- ואת הגדרת מסגרת הזמן בה התרחשו המקרים), לרוב מבוטא כמכפלה (ב- 100, 1000, 100,000 וכו').

$$Rate = \frac{\text{Number of events in specified period}}{\text{Person - time (Time each person was observed, totaled for all persons)}} \times 10^n$$

דוגמאות ופיתוח המושגים:

המספר המוחלט של המקרים עונה על צורך מנהלי, כמו מספר המאושפזים ומספר המתים. על מנת שתהייה בהירות בנוגע למצב התופעה, מספר המקרים צריך להיות מחולק בגודל האוכלוסייה. הדוגמה בטבלה 1 מתייחסת למספר מקרי COVID-19 ב-5 מדינות עם גודל אוכלוסייה שונה.

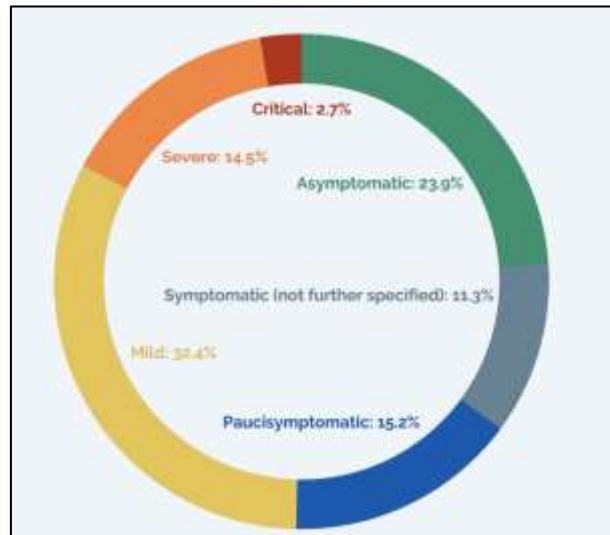
טבלה 1. מקרי COVID-19 (נכון ל- 25 במאי 2020)

מספר המקרים (N) עבור 100,000 איש	גודל האוכלוסייה (במיליונים)	מספר מוחלט של מקרים	מדינה
485.3	328 200 000	1 592 599	ארצות הברית
380.6	60 400 000	229 858	איטליה
389.7	66 600 000	259 563	בריטניה
501.1	360 000	1 804	איסלנד
991	77 000	763	אנדורה

(מקור <https://www.who.int/> Retrieved on 25 May 2020)

דוגמה ליחס של מקרים היא היחס בין מספר מקרי התמותה של גברים לבין מספר מקרי התמותה של נשים כתוצאה מ-COVID-19. באיטליה, יחס זה עמד על 3:2, בהתאם לנתונים מתאריך 21 למאי. (Epicentro, Istituto Superiore di Sanità)

איור 1. מידת החומרה של מקרי COVID-19 באיטליה



(Italian National Institute of Health (ISS); Available at epicentro.iss.it)

השיעור מוסיף את מימד הזמן. טבלה 2 משווה בין הצטברות מקרי התמותה ב-6 מדינות, שהן הפרופורציה של האוכלוסייה שמתה במהלך זמן מסוים, כלומר מתחילת המגפה ועד אמצע מאי 2020.

טבלה 2. שיעור תמותה מצטבר כתוצאה מ COVID-19 במדינות נבחרות (נכון ל 15 למאי 2020)

שיעור התמותה כתוצאה מ- COVID-19 (מספר המתים למיליון איש)	גודל האוכלוסייה (במיליונים)	מספר המתים המאומתים כתוצאה מ-COVID-19	מדינה
774.2	11.42	8 843	בלגיה
403.73	66.99	27 045	צרפת
514.73	60.43	31 106	איטליה
580.09	46.72	27 104	ספרד
339.78	10.18	3 460	שוודיה
499.12	66.49	33 186	אנגליה

(<https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; Retrieved on 14 May 2020)

2. מדידות אפידמיולוגיות גולמיות ומתוקננות

הגדרות בסיסיות:

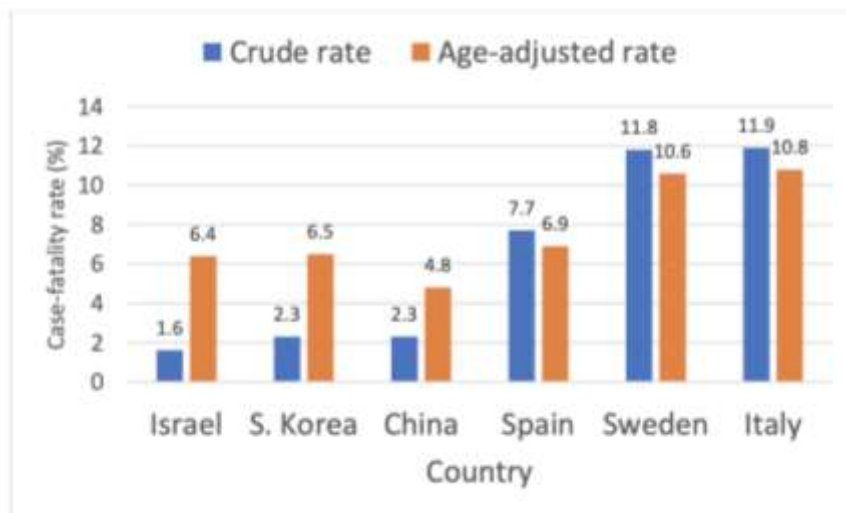
גולמי (Crude): מדידות גולמיות מבטאות את הנתונים כפי שהם, כלומר מספר המקרים מחולק בגודל האוכלוסייה, באופן שאיננו מתוקן לכל גורם אחר שיכול להשפיע על פירוש התוצאות.

מתוקן (Adjusted): המדידה המתוקנת לוקחת בחשבון גורמים שעשויים להשפיע על התוצאות, ובכך לעוות את הפירוש שלהן. ייתכן ונצטרך לתקן לגיל, למין או לגורמים מבלבלים נוספים.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

שיעור התמותה ה**גולמי** (מוסבר בהמשך) הוא הפרופורציה של מספר מקרי התמותה הכולל במשך שנה, באוכלוסייה ממוצעת באותה שנה. קל להבין שככל שהאוכלוסייה מבוגרת יותר, שיעור התמותה גבוה יותר. במקום זאת, שיעור תמותה **מתוקן** לגיל לוקח בחשבון את התפלגות הגיל באוכלוסיות שונות. בדוגמה המוצגת באיור 2, ההבדל בין ספרד לישראל בשיעור התמותה הגולמי כתוצאה מ-COVID-19 קטן לאחר תיקון לגיל, מכיוון והאוכלוסייה בספרד מבוגרת יותר מהאוכלוסייה בישראל.

איור 2. שיעורי התמותה מ-COVID-19 הגולמיים והמתוקנים לגיל בשש מדינות



(Green MS et al., The confounded crude case-fatality rates for COVID-19 hide more than they reveal - a comparison of age-specific and age-adjusted rates between six countries. Preprint

<https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>)

3. הימצאות נקודתית והימצאות תקופתית של מחלה

הגדרות בסיסיות:

הימצאות מחלה (Prevalence of a disease): מודדת התרחשות של מחלה: סך כל האנשים החולים בנקודת זמן ספציפית, לחלק לגודל האוכלוסייה הנמצאת בסיכון לפתח את המחלה באותו הזמן. **הימצאות נקודתית** מספקת תמונת מצב על האוכלוסייה בנקודת זמן ספציפית.

הימצאות תקופתית (Period prevalence of a disease): הפרופורציה של האנשים החולים במשך תקופת זמן מוגדרת. על מנת לחשב הימצאות תקופתית יש לאתר את המכנה המתאים ביותר מבחינת זמן. הימצאות שונה מהיארעות בכך שהימצאות כוללת את כל המקרים- חדשים ואלו שהיו קיימים לפני כן- באוכלוסייה בתקופת זמן, בעוד שהיארעות מתייחסת אך ורק למקרים חדשים.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

ברוב המקרים, מתאים יותר לחשב הימצאות נקודתית (בנקודת זמן מוגדרת), כלומר מספר האנשים החולים (לדוגמה 5% מהאוכלוסייה באירופה חולים בסכרת). במקרים של מגפות, כמו גם במקרה של COVID-19 הגיוני יותר לחשב הימצאות תקופתית- כמה חולים ישנם מההתחלה של המגפה ועד תאריך כלשהו. עבור מחלות שאינן מדבקות שיעור ההימצאות יציב יותר מאשר מחלות מדבקות, בהן תתכן גם החלמה מהירה יותר. איור 3 מראה את הימצאות התקופתית המשוערת של COVID-19 באזורים שונים באיטליה- הימצאות המשוערת של המחלה בתקופה שמתחילת המגפה עד התאריך המצוין באיור.

איור 3. שיעור הימצאות משוער של COVID-19 באיטליה (נכון לתאריך 7 באפריל 2020)



(Signorelli C et al., COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population, Acta Biomed 2020)

4. היארעות של מחלה, היארעות מצטברת, שיעור הדבקה

הגדרות בסיסיות:

היארעות של מחלה (Incidence of a disease): מספר מקרים חדשים של מחלה מסוימת במהלך תקופה מוגדרת ובאוכלוסייה מוגדרת. ניתן למדידה כפרופורציית היארעות (כאשר המונה מורכב ממספר האנשים שפיתחו את המחלה והמכנה מורכב מסך כל האוכלוסייה, כולל אותם חולים אשר נמצאים במונה) או **כשיעור היארעות** או **כהיארעות במונחי זמן אדם** (כאשר הזמן כלול באופן ישיר במכנה, ראה מעלה הגדרה של שיעור).

במחקר שעוסק בהתפרצות של מחלה, ישנם שני מונחים חשובים הקשורים להיארעות:

היארעות מצטברת (Cumulative incidence): הפרופורציה של האוכלוסייה בסיכון למחלה שפיתח את המחלה, במהלך תקופת זמן מוגדרת.

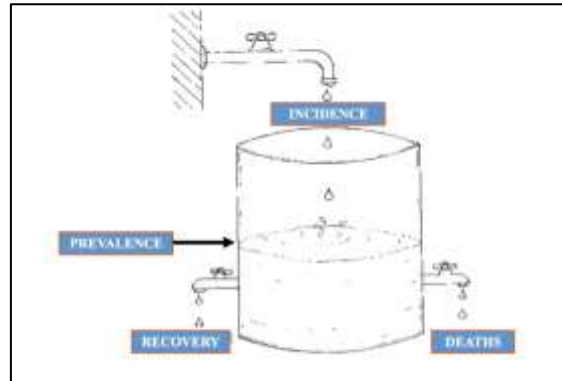
שיעור הדבקה (Attack rate): הפרופורציה של האוכלוסייה שפיתחה את המחלה בזמן שהייתה תחת מחקר ובמהלך תקופת זמן מוגדרת, לרוב קצרה מאוד (לדוגמה- זמן אינקובציה במהלך התפרצות מגפה).

דוגמאות ופיתוח המושגים:

לרוב, היארעות מחושבת עבור שנה אחת ועבור 1,000 או 100,000 איש, תלוי בתדירות של המחלה. במקרה של מגיפה, כמו COVID-19 הגיוני יותר, לפחות בהתחלה, להציג נתונים של היארעות מצטברת.

עקרונות הבסיס של היארעות והימצאות קשורים ביניהם. הימצאות מודדת עד כמה המחלה או מצב כלשהו התפשטו באוכלוסייה בזמן מסוים, היא חלק מהיארעות (שיעור ההתרחשות של מקרים חדשים) והממוצע של משך זמן המחלה או המצב. לכן, היארעות מספקת מידע על סיכון לחלות במחלה ואילו הימצאות מצביעה על ההתפשטות.

איור 4. היחס בין היארעות להימצאות



(Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 7th edition)

5. שיעור מקרי תמותה ושיעור תמותה מהדבקה

הגדרות בסיסיות:

שיעור מקרי התמותה - קטלניות (Case fatality rate, CFR): הפרופורציה של האנשים החולים שנפטרו כתוצאה מהמחלה. המונה כולל את מספר הנפטרים והמכנה כולל את מספר המקרים המאובחנים (מקרי היארעות) במחלה. שיעור מקרי התמותה מודד את חומרת המחלה. דוגמאות לשיעורי מקרי התמותה:

- כלבת 100%
- סרטן הבלב 90%
- מחלה מנינגוקוקית 10%
- שפעת 0.1%

שיעור מקרי תמותה גולמי (Crude CFR): שיעור מקרי תמותה ללא תיקון על פי הנוסחה:

$$CFR(\%) = \frac{\text{Number of disease-specific deaths among the incident cases}}{\text{Number of incident cases during a specified period of time}} \times 100$$

שיעור מקרי תמותה מתוקן (Adjusted CFR): השיעור כאשר נלקחים בחשבון גורמים מבלבלים אשר עשויים לעוות את התוצאות, לדוגמה גיל, דיווח חסר או עיכוב בדיווח מהאשפוז ועד תמותה. שיטות סטטיסטיות מיושמות על מנת לתקן את השיעורים בקרב האוכלוסייה, על מנת שניתן יהיה לערוך השוואות.

שיעור מקרי תמותה משוער (Estimated CFR): כאשר סך כל המקרים אינו ידוע לחלוטין, ניתן להעריך אותו, לדוגמה, ממספר מקרי המוות. אם יש מספר גבוה של מקרים לא מאובחנים, שיעור מקרי התמותה יהיה בהערכת יתר. על פי הערכות אחרונות, שיעור מקרי תמותה גולמי של COVID-19 הוא בין 0.5% ל- 1.1% (Russel TW, et al. 2020).

שיעור תמותה מהדבקה (Infection fatality rate, IFR): הפרופורציה של האנשים שנדבקו ונפטרו כתוצאה מכך. המונה הוא מספר הנפטרים כתוצאה מההדבקה והמכנה הוא מספר הנדבקים. מודד את חומרת המצב. הנוסחה היא:

$$IFR(\%) = \frac{\text{Number of infection-specific deaths among the incident infections}}{\text{Number of incident infections}} \times 100$$

במהלך מגיפה, נלקחים בחשבון רק חולים מאובחנים ולא נעשה שימוש נרחב בשיעור תמותה

מהדבקה. שיעור זה יהיה שימושי יותר עבור מחקרים עם בדיקות סרולוגיות.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

שיעור מקרי התמותה (שיעור קטלניות) ושיעור מקרי תמותה מהדבקה הם למעשה פרופורציות, ולא שיעורים אמיתיים. כלומר, המונה מוגבל לתמותה של מקרים, אשר כלולים גם במכנה.

מתחילת מהמגפה ועד ל-25 במאי 2020, דיווח ארגון הבריאות העולמי על 5,463,392 מקרים בעולם ועל 344,533 נפטרים. לכן, ניתן לחשב את שיעור מקרי התמותה באופן הבא:

$$CFR = \frac{278\,892}{4\,006\,257} \times 100 = 7.0\%$$

שיעור מקרי התמותה הוא אינדקטור גרוע לסיכון לתמותה במגיפה הנוכחית מכיון והמכנה מתייחס רק לחלק מהמקרים (מאובחנים ומדווחים) ותלוי בהגדרת המקרים, קריטריונים לאבחון ויכולת לבצע בדיקות במדינות שונות, ולכן קשה לעשות בו שימוש לצורך השוואות.

מכיוון ובדיקות מסוג nucleic acid הן מוגבלות וזמינות, נכון להיום, בעיקר לאנשים עם אינדיקציה משמעותית וגורמי סיכון ל- COVID-19 ומכיוון ומספר גבוה של נבדקים ב- SARS-CoV-2 הם עם תסמינים קלים או אסימפטומטיים, שיעור תמותה מהדבקה צפוי להיות נמוך בהרבה משיעור מקרי התמותה.

6. שיעור החלמה

הגדרות בסיסיות:

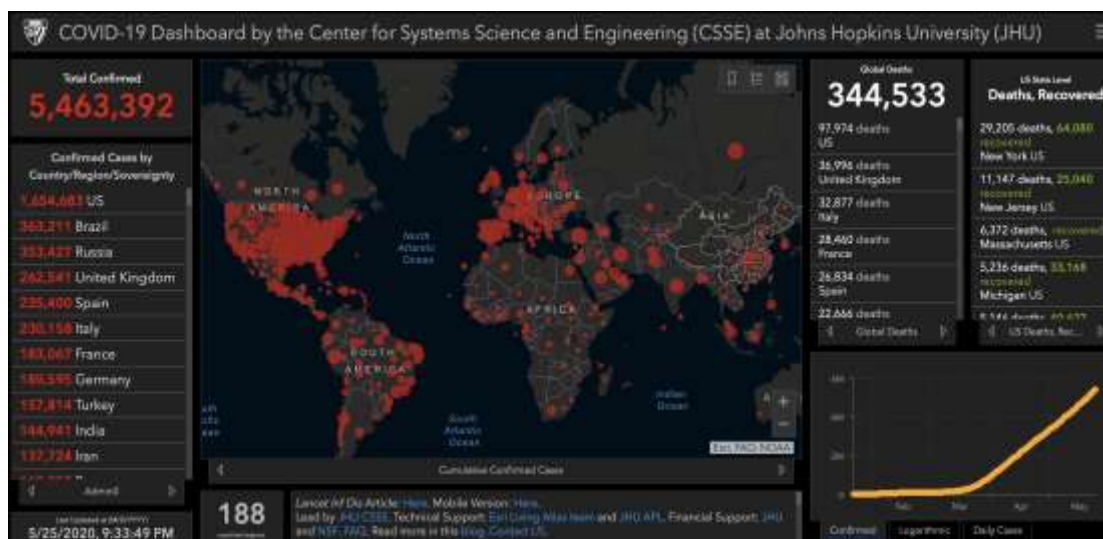
שיעור החלמה (Recovery rate): שיעור המעבר בין מצב של חולי לבין מצב של העדר של מחלה.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

Recovery rate is one of the most frequently disseminated pieces of data during the COVID-19 epidemic compared to the number of those newly infected.

בפאזה הראשונה של המגפה, מספר החולים שהחלימו היה נמוך ממספר החולים החדשים (שיעור החלמה נמוך מהיארעות), ולאחר חלוף שיא המגפה, מספר החולים שהחלימו עלה על מספר המקרים החדשים.

איור 5. תמונת מצב עולמית של מקרי COVID-19, אוניברסיטת ג'ון הופקינס



(<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>, accessed on 25.05.20)

בצד ימין של הלוח מוצגים שיעור התמותה המצטבר ושיעור החלמה. עיכוב בדיווח על מקרי החלמה מתרחש כתוצאה משני גורמים: האחד, למדינות שונות קריטריונים שונים להגדרת החלמה. לדוגמה, באיטליה מקרה יכול להיחשב שהחלים רק לאחר 2 בדיקות שליליות באמצעות מטוש, ובהפרש של 48 שעות זו מזו. השני, אנשים אשר נדבקו יכולים להמשיך להדביק אחרים ולהפיץ את הווירוס זמן ממושך יחסית לאחר שהם החלימו מהמחלה הקלינית של COVID-19.

7. שיעור תמותה, שיעור תמותה מצטבר ועודף תמותה

הגדרות בסיסיות:

שיעור תמותה (Mortality rate): מדידה של מספר הנפטרים (הכללי, או כתוצאה ממחלה ספציפית) באוכלוסייה מוגדרת וביחס לגודלה, ביחידות של זמן.

המונה כולל את מספר האנשים שנפטרו במשך תקופת הזמן המוגדרת; המכנה לרוב מבטא את גודל האוכלוסייה מתוכה נלקחו אותם אנשים (לרוב נעשה שימוש בגודל האוכלוסייה שהיה באמצע השנה).

$$\frac{\text{Number of deaths during a given period}}{\text{Number of persons at risk of dying during the period}} \times 10^n$$

ניתן להתייחס ל**שיעור תמותה גולמי** (המספר המוחלט של הנפטרים, בתקופת זמן מוגדרת חלקי גודל האוכלוסייה באמצע השנה ל-1,000 או 100,000 איש) או **שיעור תמותה ספציפי למחלה** (מספר הנפטרים כתוצאה ממחלה מסוימת במשך תקופת זמן מוגדרת).

שיעור תמותה מצטברת (Cumulative death rate): הפרופורציה של הקבוצה שנפטרה במהלך תקופת זמן מוגדרת. למעשה, זהו פרופורציית ההיארעות של התמותה.

עודף תמותה (Excess mortality): תמותה שהיא מעבר לתמותה המצופה, באותה אוכלוסייה, בתקופה ללא משבר (כלומר, מצב רגיל). עודף תמותה הוא התמותה הקשורה למשבר.

$$\text{Excess Mortality} = \text{Observed Mortality in Crisis} - \text{Expected Mortality in Non-crisis}$$

דוגמאות ופיתוח המושגים:

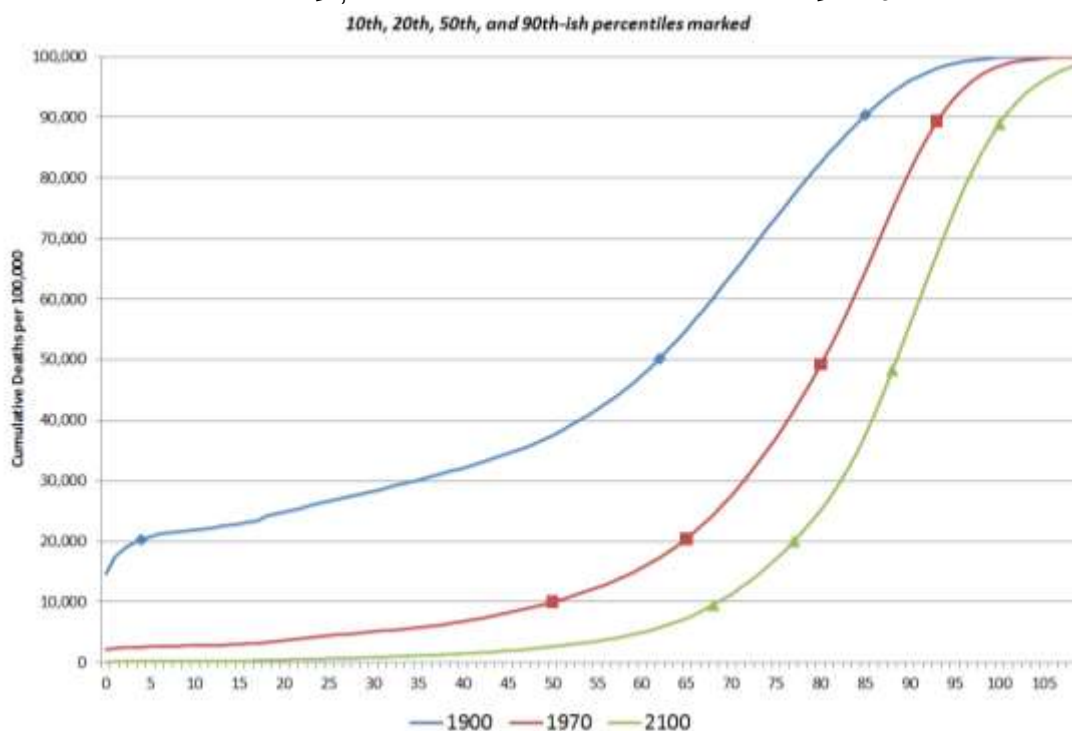
שיעור התמותה של מדינה כלשהי שווה לספר הנפטרים חלקי גודל האוכלוסייה, לרוב מבוטא ביחידות של תמותה למיליון תושבים. במשך מגפת COVID-19 נעשה שימוש במושג **עומס תמותה**, במיוחד בארצות הברית, על מנת להצביע על מספר האנשים שנפטרו כתוצאה מאירוע כגון מלחמה או תאונה.

שיעור תמותה מצטברת מתייחס לפרופורציית האנשים שהיו בחיים בתחילת תקופת זמן מוגדרת ונפטרו במהלכה.

דוגמה לשיעור תמותה מצטבר ניתן למצוא בטבלה 2, פרק 1: **מספרים, פרופורציות, יחסים ושיעורים** (עמוד 5). הטבלה מציגה השוואה של שיעורי תמותה מצטברים בין מדינות.

איור 6 מדגים את העיקרון של שיעור תמותה מצטברת ב-3 עוקבות: גברים שנולדו בשנים 1900, 1970 ו-2100 (תחזית). בתחילת החיים, התמותה ל-100,000 נמוכה בכל הקבוצות. עם הזמן, מספר הנפטרים עולה והתמותה המצטברת עולה. כאשר אנו משווים בין העקומות של עוקבת 1900 לבין עוקבת 1970, ניתן לראות כי שיעור התמותה המצטברת הוא גבוה יותר בעוקבת 1900 לעומת עוקבת 1970 בכל הגילאים, והמשמעות היא שגברים שנולדו ב-1970 שרדו טוב יותר מאשר אלו שנולדו ב-1900.

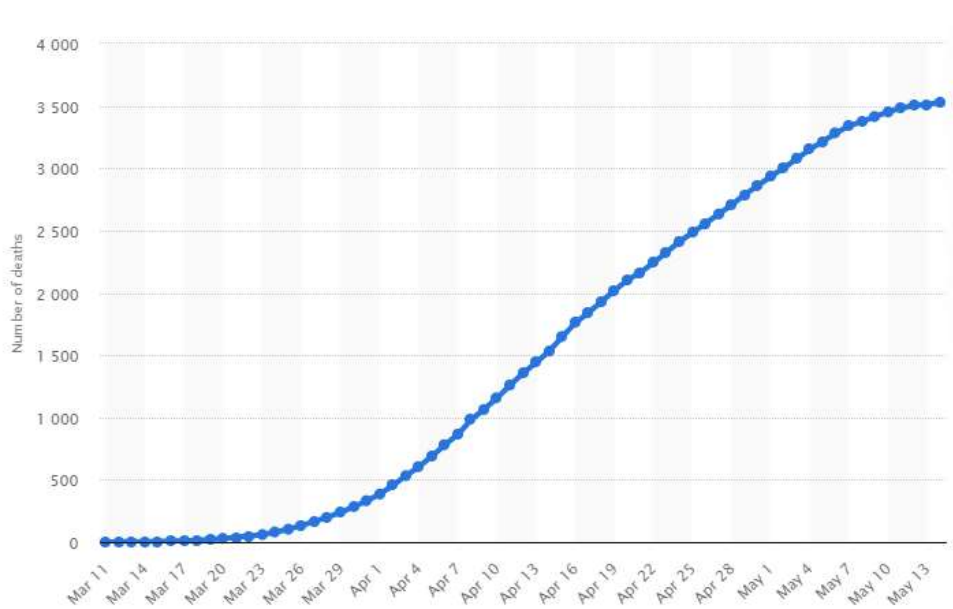
איור 6. שיעור תמותה מצטברת אמיתי וחזוי של גברים, על פי שנת לידה.



(Meep. Mortality Monday: How young is “So young to die”?; Retrieved from: <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>)

שיעור תמותה מצטברת אינו נמצא בשימוש נפוץ בהקשר של דיווח על נטל התמותה כתוצאה מ-COVID-19. עם זאת, נעשה שימוש נרחב במספר המצטבר של מתים כתוצאה מהנגיף. איור 7 מראה את המספר המצטבר של מתים בשוודיה ואיור 8 מציג את עודף התמותה המשוער בניו-יורק.

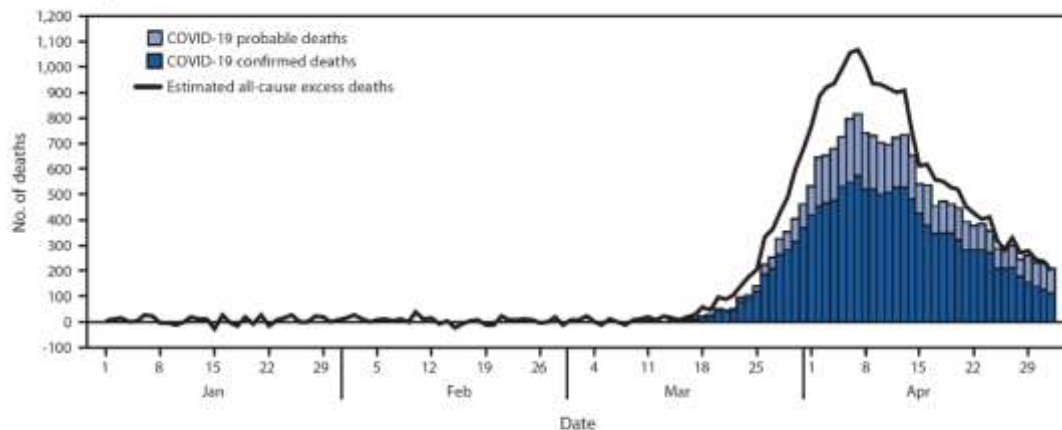
איור 7. מספר הנפטרים המצטבר כתוצאה מ-COVID-19 בשוודיה (נכון לאמצע מאי, 2020)



(Statista. Cumulative number of coronavirus (COVID-19 deaths in Sweden since March 11, 2020; Retrieved from: <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>)

איור 8. עודף תמותה משוער בניו-יורק (נכון לחלק השני של חודש מאי 2020)

FIGURE. Number of laboratory-confirmed* and probable† COVID-19-associated deaths and total estimated excess deaths‡ — New York City, March 11–May 2, 2020



* Death in a person with a positive laboratory test for SARS-CoV-2 RNA.

† Death in a person without a positive test for SARS-CoV-2 RNA but for whom COVID-19, SARS-CoV-2, or a related term was listed as an immediate, underlying, or contributing cause of death on the death certificate.

‡ Total excess all-cause deaths were calculated as observed deaths minus expected deaths as determined by a seasonal regression model using mortality data from the period January 1, 2015–May 2, 2020.

(MMWR, 15 May 2020)

מידת הדיוק של עודף תחלואה חזוי תלוי רבות בשיטת החיזוי. מכיוון ש COVID-19 היא מגפה מתמשכת והנתונים ממשיכים לזרום באופן קבוע, ייתכן שהנחות המשמשות לחיזוי היום לא יהיו נכונות בהמשך, עם הגעתם של נתונים עדכניים יותר.

8. שיעור תמותה מתוקנן

הגדרות בסיסיות:

שיעור תמותה מתוקנן (Standardized mortality ratio, SMR): היחס בין מספר המתים שנצפה באוכלוסייה אותה מעוניינים לחקור, במשך תקופת זמן מוגדרת, לבין מספר המתים הצפוי במהלך אותה תקופת זמן, באוכלוסייה סטנדרטית, ובהינתן ששיעורי התמותה לגיל דומים בשתי האוכלוסיות. אם היחס גדול מ-1, אז ניתן לומר שיש עודף תחלואה באוכלוסיית המחקר. אם היחס קטן מ-1, אז ניתן לומר שהתמותה באוכלוסיית המחקר נמוכה מהתמותה הצפויה. ניתן לבטא את היחס באופן ישיר כתוצאה של החישוב, או כאחוז (הכפלה ב-100).

דוגמאות ופיתוח המושגים:

במהלך COVID-19, נעשה שימוש נרחב בשיעור תמותה מתוקנן (ביחד עם רווח הסמך) על מנת להעריך את עודף התמותה הפוטנציאלי של האוכלוסייה המושפעת מהמגפה, בהתחשב בהתפלגות הגיל באוכלוסייה ובכך שמבוגרים נוטים להיות עם שיעור תמותה גבוה יותר.

השימוש הנפוץ ביותר בשיעור תמותה מתוקנן הוא זה המתוקנן לגיל, גורם סיכון מרכזי בהקשר של תוצאים בריאותיים. השוואת התמותה בין מדינות שונות, עם אוכלוסייה בעלת הרכב גילאים שונה הינה השוואה מטעה. במחלות רבות, התמותה נוטה להיות גבוהה יותר בקרב מבוגרים. טבלה 3 משווה בין שיעורי תמותה מתוקננים לגיל של 3 מדינות.

טבלה 3. תמותה והרכב גילאים באנגליה, בלגיה וצרפת

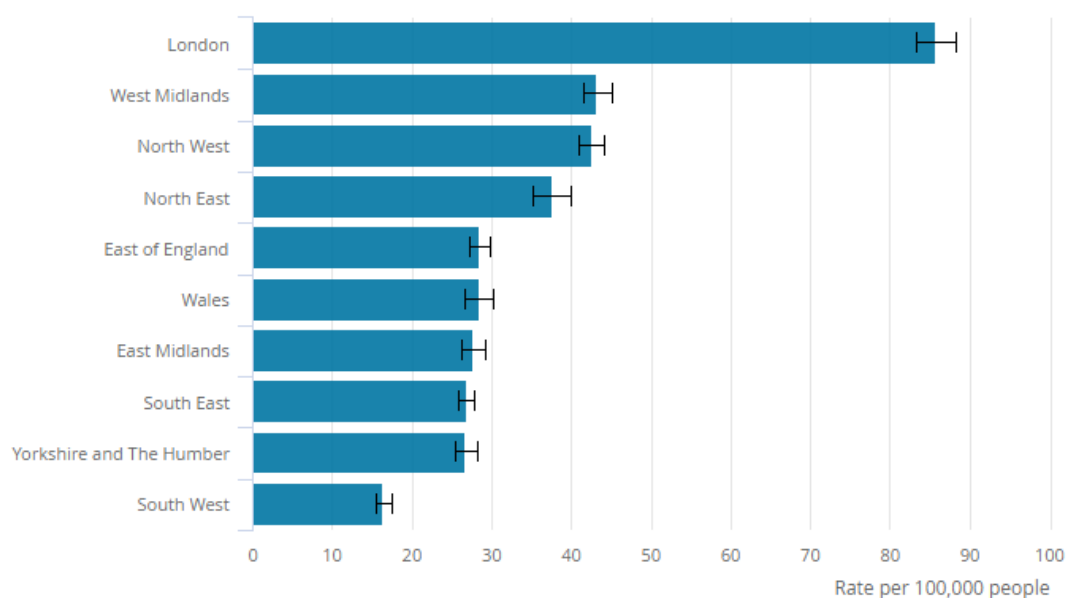
	ENGLAND				BELGIUM				FRANCE		
	Deaths	Population (000)	Deaths per million pop		Deaths	Population (000)	Deaths per million pop		Deaths	Population (000)	Deaths per million pop
80+	533	2439	219	75+	534	1042	512	1444	6231	232	
60-79	261	9394	28	65-74	119	1190	100	320	7315	44	
40-59	271	14161	19	45-64	45	3102	15	151	16991	9	
20-39	66	14304	5	18-44	5	3642	1	16	19325	1	
0-19	1	6290	0	0-17	1	2615	0	0	15411	0	

(Neil Monnery. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths;
Retrieved from: <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>)

לאחר תיקון לגיל, ניתן להשוות את שיעורי התמותה המתוקננים באופן ישיר ולמעשה, גיל לא יכול עוד להסביר את ההבדל בשיעורים. במקום זאת, גורמים דמוגרפיים אחרים- כמו מין ומצב סוציאקונומי, או הבדלים במערכת הבריאות עשויים להשפיע על ההבדלים הנצפים.

איור 9 מציגה השוואה של שיעורי התמותה המתוקננים כתוצאה מ-COVID-19 באזורים שונים בבריטניה.

איור 9. שיעור תמותה מתוקן לגיל ל-100,000 תושבים כתוצאה מנגיף קורונה, בבריטניה ווילס, על פי מדינה ואזור (מרץ-אפריל 2020)



(Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by local area and socioeconomic deprivation: deaths occurring between 1 March and 17 April 2020; Retrieved from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvingcovid19bylocalareasanddeprivation/deathsoccurringbetween1marchand17april>)

9. רגישות וסגוליות

הגדרות בסיסיות:

רגישות של בדיקה (Sensitivity of a test): ההסתברות של חולה (מקרה) באוכלוסייה הנבדקת להיות מזוהה כחולה באמצעות הבדיקה. כלומר, רגישות הינה ההסתברות של אבחנה נכונה של מקרה, או ההסתברות שמקרה יזוהה על ידי הבדיקה (נקרא גם True positive rate).

סגוליות של בדיקה (Specificity of a test): ההסתברות של אדם ללא המחלה (לא מקרה) להיות מזוהה נכון כלא חולה באמצעות הבדיקה. כלומר, ההסתברות לזהות נכון אדם בריא (ללא המחלה הנחקרת) באמצעות הבדיקה (נקרא גם True negative rate). טבלה 4 מציגה את היחסים בין רגישות לסגוליות.

טבלה 4. לוח שכיחות (טבלה 2x2) לחישוב רגישות, סגוליות, ערך מנבא חיובי וערך מנבא שלילי (הסבר לערכים אלו מובאים בפרק 10)

		True status		Total
		Diseased	Not diseased	
Screening test results	Positive	a	b	a+b
	Negative	c	d	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

- a. Diseased individuals detected by the test (true positives)
- b. Non-diseased individuals who tested positive (false positives)
- c. Diseased individuals not detectable by the test (false negatives)
- d. Non-diseased individuals who tested negative (true negatives)

$$\text{Sensitivity} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Specificity} = \frac{d}{b + d}$$

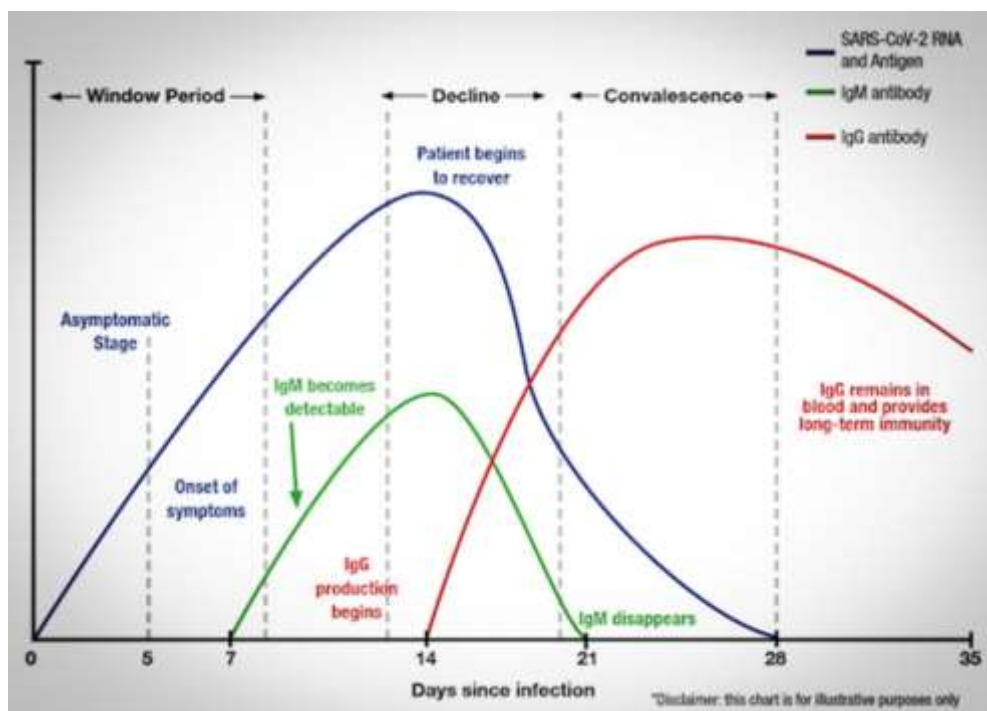
דוגמאות ופיתוח המושגים:

לא קיימת בדיקה מושלמת ולרוב יש שיכלול של עלות תועלת מול הביצועים של הבדיקה לבין מחירה. חשוב לדעת מתי נכון להשתמש באיזו בדיקה. בזמן המגפה, בדיקות סקר ואבחון רבות נמצאות בשימוש כאשר הסגוליות והרגישות משליכות על אופן השימוש בבדיקה. רוב רובן של בדיקות הסקר נועדו לסקור אוכלוסייה רחבה, כאשר אנשים שנמצאים כחיוביים יבצעו בדיקה נוספת על מנת לאשר את הממצאים. לכן, חשוב להשתמש בבדיקה עם רגישות גבוהה על מנת להפחית את הסיכוי לפספס מקרה, ופחות מדאיג התרחיש של מקרים שאובחנו כחיוביים למרות שבמציאות הם אינם חיוביים. ניתן לאבחן COVID-19 באמצעות בדיקה לזיהוי RNA ויראלי בלוע או באמצעות זיהוי של נוגדנים כנגד הנגיף בזרם הדם (בדיקות סרולוגיות).

הסגוליות של בדיקת RNA ויראלי היא גבוהה ולכן נעשה בה שימוש במדינות רבות לאשר מקרי הדבקה של COVID-19. עם זאת, התזמון של הבדיקה ואופן איסוף הדגימה עשוי להשפיע על הרגישות. הזמן המתאים ביותר לביצוע הבדיקה הוא עם תחילת הופעת הסימפטומים, כאשר ריכוז

הווירוס הוא הגבוה ביותר במהלך המחלה. מומלץ לקחת דגימה של משטח מהאף מכיוון שבאזור זה נמצא הריכוז הגבוה ביותר אצל מרבית החולים, ואילו לקיחת משטח מאזור אחר או מרוק עלולים להפחית את מידת הרגישות של הבדיקה. המשמעות היא שאם אדם נבדק מוקדם מידי (לפני פיתוח סימפטומים) או שהדגימה נלקחה באופן לא אופטימלי, הסיכוי שלו להימצא שלילי בטעות (false negative) עולה ויש סבירות גבוהה יותר להחמצה של מקרה. בעת החשיפה ל- COVID-19, נוגדנים מסוג IgM הם הראשונים להיווצר ואחריהם ישנה עלייה משמעותית בנוגדנים מסוג IgG. לאדם שנבדק ב SARS-CoV-2 לוקח בין 3 ל-7 ימים לייצר כמות של נוגדני IgM הניתנת לזיהוי ומרבית החולים יפתחו כמות IgG הניתנת לזיהוי כ-14 יום לאחר התחלת הסימפטומים (איור 10). כלומר, לבדיקה מסוג זה יש רגישות נמוכה בשלבים מוקדמים של המחלה ולא נעשה בה שימוש לזיהוי מקרים לצורך בידוד או טיפול. עם זאת, היא שימושית לביצוע בדיקות סקר נרחבות באזורים גאוגרפיים או כלל ארציים לזיהוי נטל התחלואה, כולל מקרים א-סימפטומטיים. חשוב לציין, שהנוגדנים נשארים בדם במשך זמן ולכן ניתן לזהות גם הדבקות קודמות.

איור 10. ניתוח מגמות של SARS-CoV-2 RNA, אנטיגנים ונוגדנים



(Diazyme Laboratories. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret test results; Retrieved from: <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>)

הרגישות והסגוליות של בדיקת הנוגדנים תלויה רבות ביצן הבדיקה. טבלה 5 מראה את הרגישות והסגוליות של כמה מהבדיקות הנמצאות בשימוש לזיהוי נוגדנים של SARS-CoV-2

טבלה 5. רגישות וסגוליות של חלקן מהבדיקות המסחריות

<i>COMMERCIAL TEST</i>	<i>SENSITIVITY</i>	<i>SPECIFICITY</i>
ARTON LABORATORIES	42.2%	97.9%
ACRO BIOTECH	83.3%	100%
AUTOBIO DIAGNOSTIC	93.3%	100%
DYNAMIKER	90.0%	100%
CTK BIOTECH	90.0%	100%

(Ricco M et al., 2020)

10. ערך מנבא חיובי, ערך מנבא שלילי ויעילות של בדיקות סקר

הגדרות בסיסיות:

בדיקות סקר (Screening): זיהוי משוער של מחלה לא ידועה על ידי עריכת מבחן, בדיקה או הליך מהיר. בדיקות סקר מבדילות בין אנשים שככל הנראה יש להם מחלה מאנשים שככל הנראה אין להם את אותה המחלה. עם זאת, זו איננה בדיקה שנועדה לאבחון. אנשים עם תוצאה חיובית או חשודה צריכים להיות מופנים לרופא לצורך אבחון וטיפול. מאפייני בדיקת סקר הם דיוק, רגישות, סגוליות, תוקף וחזרתיות.

דיוק (Accuracy): היכולת של כלי אבחוני לסווג נכון מחלה או היעדר מחלה. מידת הדיוק מבוטאת לרוב באמצעות הרגישות הסגוליות שלה.

ערך מנבא של בדיקת סקר (Predictive value of screening test): ההסתברות של מחלה על פי תוצאות בדיקת סקר. ערכים מנבאים מחושבים בהתאם לרגישות וסגוליות של הבדיקה ועל פי השכיחות של המחלה אשר נבחנת.

ערך מנבא חיובי (Positive predictive value, PPV): ההסתברות שאדם עם תוצאה חיובית בבדיקת סקר הוא אכן חיובי (חולה).

ערך מנבא שלילי (Negative predictive value, NPV): ההסתברות שאדם עם תוצאה שלילית בבדיקת סקר הוא אכן שלילי (ללא המחלה).

על פי טבלה 5 בפרק הקודם, ערך מנבא חיובי ושלילי מחושבים באופן הבא:

$$PPV = \frac{a}{a + b}$$

$$NPV = \frac{d}{c + d}$$

PRECISION: העדר יחסי של טעויות רנדומליות

מהימנות (Reproducibility): בדיקה הנותנת תוצאות זהות או דומות בכל פעם שהיא מבוצעת.

תוקף (Validity): היעדר יחסי של הטיות או טעויות שיטתיות.

היענות (Adherence): מבוטא לרוב כפרופורציה של אנשים אשר עוברים בבדיקת סקר מתוך כל אוכלוסיית היעד; מדידה של מידת ההשתתפות בבדיקות סקר.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

מספר גדול של מקרי COVID-19 התרחשו כתוצאה מההפצה של הווירוס ממקרים א-סימפטומטיים או מקרים פרה-סימפטומטיים. בדיקות סקר הן האסטרטגיה הנפוצה ביותר לבדוק אוכלוסייה גדולה על

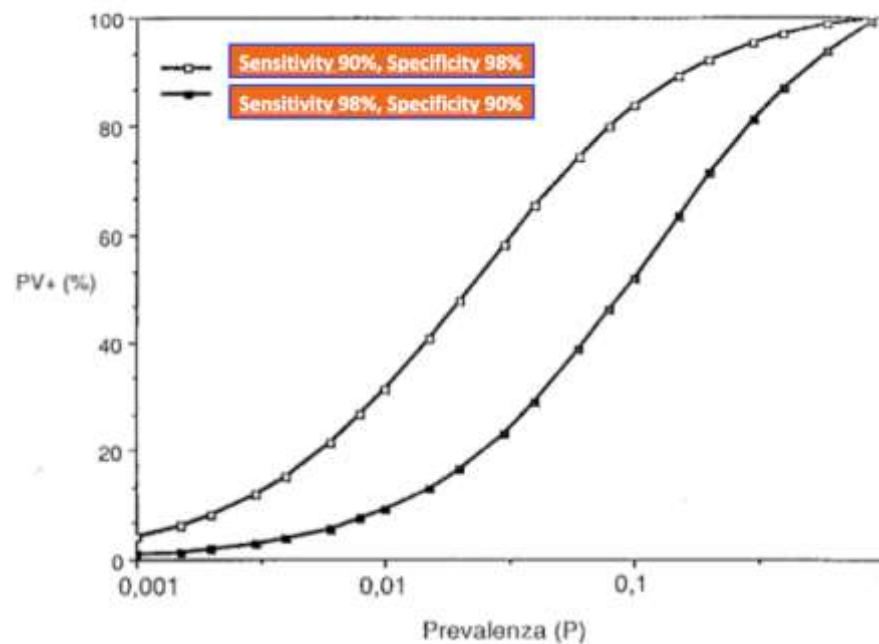
מנת לאתר מקרים לא מאובחנים. המטרה היא לאתר כמה שיותר מקרים ולהעריך את מידת ההתפשטות של הווירוס באוכלוסייה ולכן, שיעור השתתפות גבוה הוא הכרחי.

על מנת שבדיקות סקר יהיו יעילות הן חייבות לעמוד בסטנדרטים גבוהים של איכות: הן חייבות להיות מסוגלות לאתר את הווירוס, לדייק בזיהוי המקרים ולעשות זאת במינימום טעויות. בנוסף, הבדיקה חייבת להיות כזו שניתן לחזור עליה ולקבל את אותן תוצאות בכל חזרה.

עם זאת, בדיקות כמעט תמיד לא מזהות נכון את כל מי שנבדק. לעיתים הן נותנות תוצאה שהיא false positive - מזהה אדם כחולה למרות שהוא אינו חולה או תוצאה שהיא false negative - בדיקה שכשלה בזיהוי של אדם חולה. על מנת להעריך את ההסתברות שהבדיקה היא false positive או false negative מחושב הערך המנבא של אותה בדיקה. הערך המנבא נקבע באמצעות הרגישות והסגוליות של הבדיקה (פרק 9), אך מושפע מהשכיחות של המחלה באוכלוסייה (איור 11).

בדיקות ויראליות ונוגדנים רבות ל-COVID-10 נמצאות כעת בפיתוח. עם זאת, הן שונות באיכותן ובערכים המנבאים שלהן, המשפיעים על היעילות של תוכניות בדיקות הסקר באוכלוסיות שונות.

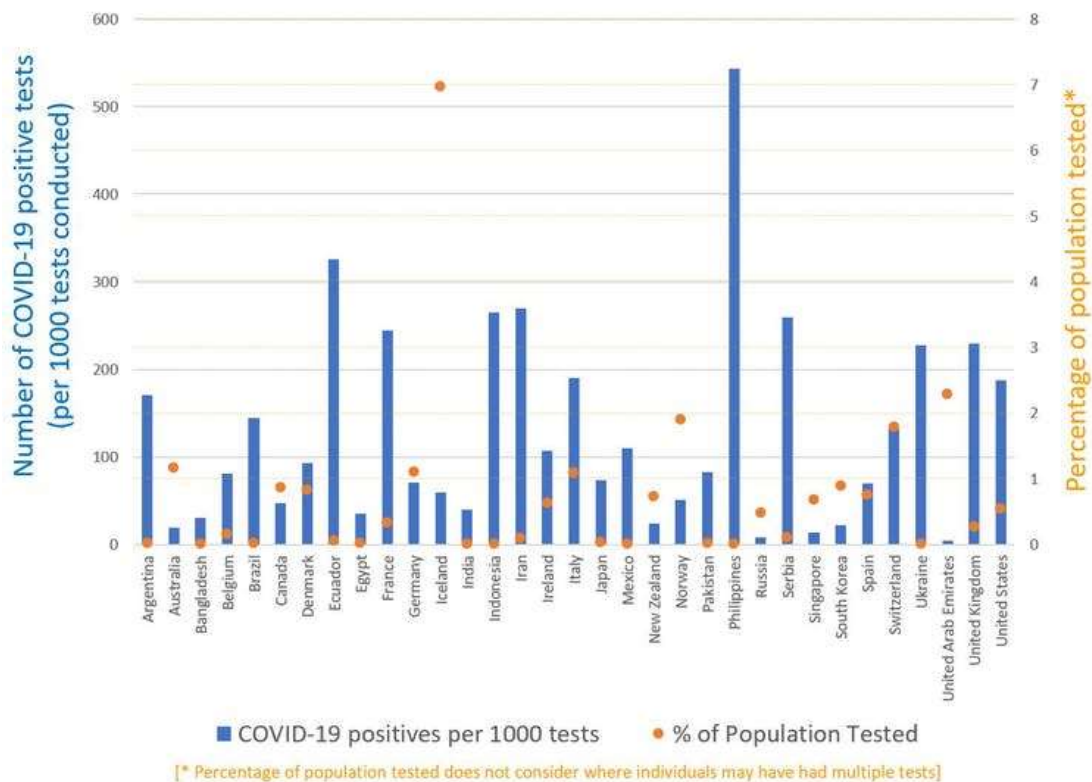
איור 11. היחס בין ערך מנבא חיובי והימצאות (סקלת log10) של מחלה באוכלוסייה בה מבוצעת בדיקת הסקר



(Signorelli C, Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 2011)

כאשר מפרשים מידע על מספר המקרים, חשוב להשוואות את התוצאות למספר הבדיקות שבוצעו ולפרופורציה של האנשים אשר נבדקו. כפי שקרה ב-COVID-19, בדיקות סקר עשויות להשתנות רבות, הן בין מדינות והן לאורך זמן (איור 12).

איור 12. היחס בין מספר המקרים עם בדיקה חיובית לבין אחוז האוכלוסייה שנבדקה



(Osborn M. Available at <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>)

11. טעויות אקראיות, הטיות, דגימה, תופעת הקרחון

הגדרות בסיסיות:

טעויות אקראיות (Random error): טעויות מתרחשות בעקבות השונות האקראית בין תצפיות או בין מדידות. הגדלת גודל המדגם של מחקר יכולה להפחית את הטעויות, אבל לא להפחית הטיות.

הטיות (Bias): סטייה שיטתית של התוצאות מהאמת. טעות בעיצוב ותכנון של מחקר (או באיסוף, ניתוח, פירוש, דיווח, פירסום או סקירה של הנתונים) מובילה לתוצאות או מסקנות שהן באופן שיטתי שונות מהאמת.

הטיית בחירה (Selection bias): הטיה שמקורה באופן בו נבחר המדגם. לדוגמה, כאשר המדגם במחקר לא מייצג את האוכלוסייה ומאפיינים מסוימים נמצאים בייצוג חסר או יתר של לעומת המצב האמיתי באוכלוסייה.

הטיית מידע (Information bias): הטיה שמקורה בסיווג לא נכון של הסטטוס של המשתתף במחקר (לדוגמה - סימפטומים, גורמי סיכון).

מדגם (Sample): תת אוכלוסייה המשתתפת במחקר מתוך אוכלוסיית היעד.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

במהלך מחקרים אפידמיולוגיים על COVID-19, החוקרים בוחרים קבוצה של אנשים אותה הם מעוניינים לחקור על מנת לענות על שאלת המחקר - **האוכלוסייה**. מתוך אוכלוסיית היעד, מספר של אנשים נבחר על מנת להשתתף במחקר - זהו **המדגם**. המדגם צריך לייצג את האוכלוסייה כך שהחוקרים יוכלו להסיק מתוך הממצאים של המחקר על היבטים שונים בנוגע ל-COVID-19 באוכלוסיית היעד. המידע שנאסף במהלך המחקר עלול להיות פגום עקב טעויות רנדומליות והטיות.

טעויות רנדומליות קורות בגלל שינויים לא ידועים או לא צפויים בתצפיות ובמדידות. מדגם גדול יותר יכול לסייע להפחית את ההשפעה של הטעויות על תוצאות המחקר.

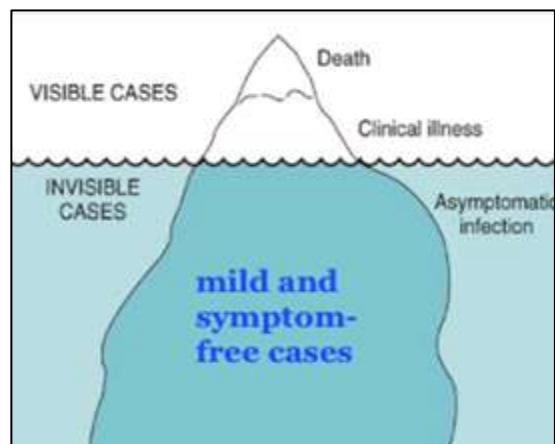
הטיות הן טעויות שיטתיות, הגורמות לעיוות של תוצאות המחקר והן יכולות להתרחש במספר דרכים:

- 1. הטיית בחירה** קשורה לאופן בו נבחר המדגם למחקר, והפיכתו כלא מייצג של אוכלוסיית היעד. ההבדלים הרבים במחקרים על תמותה כתוצאה מ-COVID-19 בין מדינות שונות קשורה לאופן תיעוד התמותה בכל מדינה. הטיית בחירה נוכחת באופן מובהק כאשר מספר המקרים הוא חלק מהמכנה בחישוב שיעורי COVID-19. שיעור היראות והתמותה יהיו מושפעים כאשר רק אנשים עם תסמינים קשים נבדקים. ולכן, הדבר תלוי באסטרטגיית הבדיקות של כל מדינה. אם יאובחנו יותר מקרים בדרגת חומרה קלה, אז ככל הנראה שיעורי ההיראות והתמותה יקטנו.
- 2. הטיית מידע** מתרחשת בעת סיווג לא נכון של הסימפטומים או גורמי הסיכון של המשתתפים במחקר. לרוב, זוהי תוצאה של תיעוד רפואי חסר, טעות בבדיקה או פירוש לקוי של התוצאות. במחקרי COVID-19 זוהי מכשלה מהותית בגלל שאנשים חשופים/נדבקו עשויים להיות מסווגים כלא חשופים/שלא נדבקו ולהפך. הטיית המידע עלולה להשפיע על המכנה של שיעורי ההיראות או התמותה. ההכללה ואי הכללה של מקרי COVID-19 תלויים ברגישות והסגוליות של הכלים האבחוניים.
- 3. הטיית מרווח זמן** מתרחשת על רקע הזמן שחולף בין דיווח על מקרה לבין תמותה של אותו מקרה, שעשוי להתרחש מספר שבועות לאחר מכן. בדוחות שמפרסמות המדינות, יש דיווח על מקרים ותמותה באותה נקודת זמן, כך שהמקרים במכנה הם לרוב בהערכת יתר של

המכנה האמיתי- שלמעשה צריך להיות מספר המקרים שהתרחשו לפני כן. זה יגרום לאפקט דרמטי יותר, כאשר מספר המקרים עולה בצורה חדה.

"תופעת הקרחון" היא מטפורה לכך שלא תמיד ניתן למדוד ולדווח על מצבי בריאות. תופעת הקרחון היא רלוונטית במיוחד במקרה של COVID-19, כאשר רק אחוז קטן של המקרים ידוע (קצה הקרחון) (איור 13). החלק מתחת למים מייצג את כל המקרים שלא אותרו ותועדו, ביניהם מקרים קלים, א-סימפטומטיים או כאלו שלא טופלו או אובחנו נכון. מספר המקרים האמיתי של COVID-19 עשוי להיות גבוה פי 10 עד 25 מאשר המספר המדווח, ותלוי רבות במספר הבדיקות שמבוצעות.

איור 13. הדגמה תופעת הקרחון



(Reddy D. et al, 2017)

12. R_t , R_0 ועקומת המגפה

הגדרות בסיסיות:

קצב ההתרבות הבסיסי (R_0 , Basic reproductive number): מספר האנשים הממוצע שצפוי כל חולה להדביק בשלב הראשוני של המגפה, כאשר כל הבאים איתו במגע עשויים להדבק.

טבלה 7. ערכי קצב ההתרבות הבסיסי R_0 של מחלות מדבקות

Disease	Transmission	R_0
Measles	Aerosol	12–18
Chickenpox (varicella)	Aerosol	10–12
Mumps	Respiratory droplets	10–12
Polio	Fecal–oral route	5–7
Rubella	Respiratory droplets	5–7
Pertussis	Respiratory droplets	5.5
Smallpox	Respiratory droplets	3.5–6
COVID-19	Respiratory droplets	1.94–5.7
HIV/AIDS	Body fluids	2–5
SARS	Respiratory droplets	0.19–1.08
Common cold	Respiratory droplets	2–3
Diphtheria	Saliva	1.7–4.3
Influenza (1918 pandemic strain)	Respiratory droplets	1.4–2.8
Ebola (2014 Ebola outbreak)	Body fluids	1.5–1.9
Influenza (2009 pandemic strain)	Respiratory droplets	1.4–1.6
Influenza (seasonal strains)	Respiratory droplets	0.9–2.1
MERS	Respiratory droplets	0.3–0.8

(Source: Wikipedia with scientific references)

קצב ההתרבות האפקטיבי (R_t , Effective reproductive number): הערך של R_0 כאשר מופעלות דרכי מניעה (כמו שמירה על מרחק פיזי, עטיית מסכה וכו') או כאשר אנשים מפתחים חיסוניות נרכשת או מקבלים חיסון ומספר האנשים שעשויים להדבק פוחת. קצב ההתרבות זה מוגדר כ R_t , שהוא קצב ההדבקה האמיתי של הוירוס בזמן נתון. מדד זה מתאים יותר במצבים של מגפה מתפתחת כמו COVID-19.

עקומת המגפה (Epidemic curve): תיאור גרפי של מספר המקרים כתלות בזמן מאז תחילת המגפה, בסקלה לינארית או לוגריתמית. בסקלה לוגריתמית, ערכי ה-Y (מספר המקרים) מסודרים באופן הבא- 1, 10, 100, 1000 וכך הלאה. שיטה זו עדיפה בתיאור מגפה המתפשטת באופן אקספוננציאלי (מערכי) ולהצגת מספרים גדולים שאינם מתאימים בגרף רגיל.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

עקומת לתיאור מגפה הינה גרף סטטיסטי המשמש לתיאור גרפי של מספר המקרים לאורך זמן. לרוב מוצגים מספר המקרים החדשים על ציר האנכי (Y) ותאריכים על ציר המאוזן (X). איור 14 מציג דוגמה לעקומת COVID-19 על פי נתונים עולמיים.

איור 14. סך כל מקרי COVID-19 בעולם לסקלה לינארית (משמאל) ולוגריתמית (מימין) (נכון ל- 19 במאי 2020)



(Retrieved from <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/>)

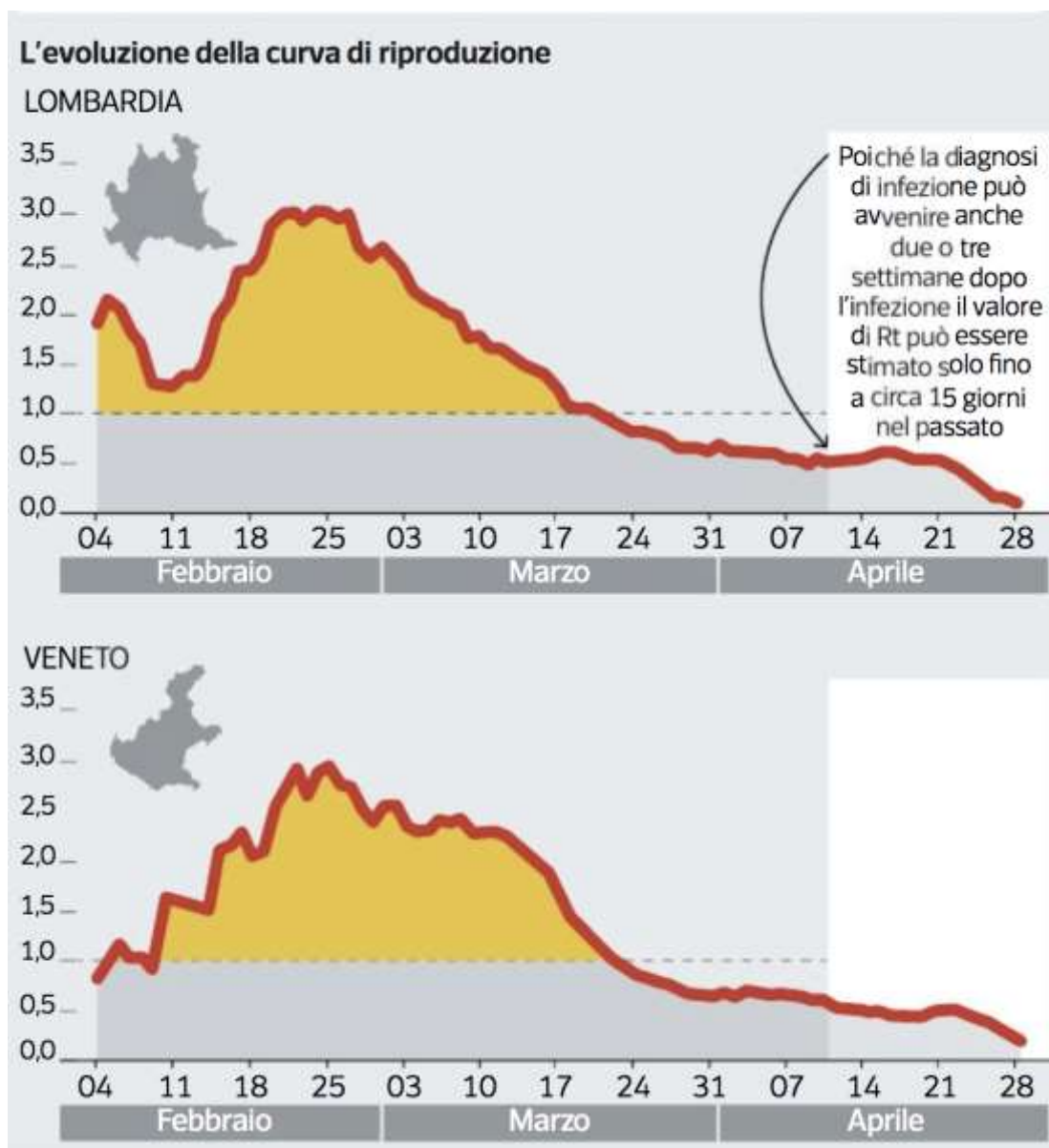
התקדמות העקומה של מגפת COVID-19 תלויה בקצב ההתרבות הבסיסי R_0 , אשר מודד את הפוטנציאל של הווירוס להתפשט באוכלוסייה. R_0 יכול להיות מוגדר כמספר הממוצע של מקרים חדשים, מתוך אוכלוסייה בסיכון, שיתרחשו כתוצאה ממגע על ידי אדם חולה אחד. אוכלוסיית העולם טרם נחשפה לוורוס החדש SARS-CoV-2, הגורם ל-COVID-19, ולכן כולנו אוכלוסייה בסיכון. באופן כללי, R_0 תלוי במספר הימים בהם החולים מדבקים, מספר האנשים בסיכון שבאו איתם במגע והסיכוי להדבקה במהלך אותן אינטראקציות.

מגפה יכולה להתפשט רק כאשר R_0 גדול מ-1. כלומר, כל אדם שנדבק יכול להדביק יותר מאדם אחד. נכון להיום, R_0 של COVID-19 מעורך בין 2 ל-3, אך ההערכה זו כפופה לשינויים.

מידע מהימן בנוגע למספר המקרים שנדבקו באזורים גאוגרפים שונים וכן תאריך ההדבקה או התחלת הסימפטומים הכרחי לחישוב של R_t , R_0 . עם זאת, מדובר במידע שקשה לאסוף במגפה הנוכחית. חישוב ערכים אלו בזמן מאוחר יותר (איור 15) והשימוש באינדקס R_t לחיזוי התפתחות של המחלה- כפי שהוצא לעשות בשלב השני של המגפה- אינם יעילים בגלל חוסר בעדויות מחקריות ועל רקע תנאים חיצוניים המשתנים כל הזמן (לדוגמה- פתיחת עסקים מחדש, חידוש של מפגשים חברתיים).

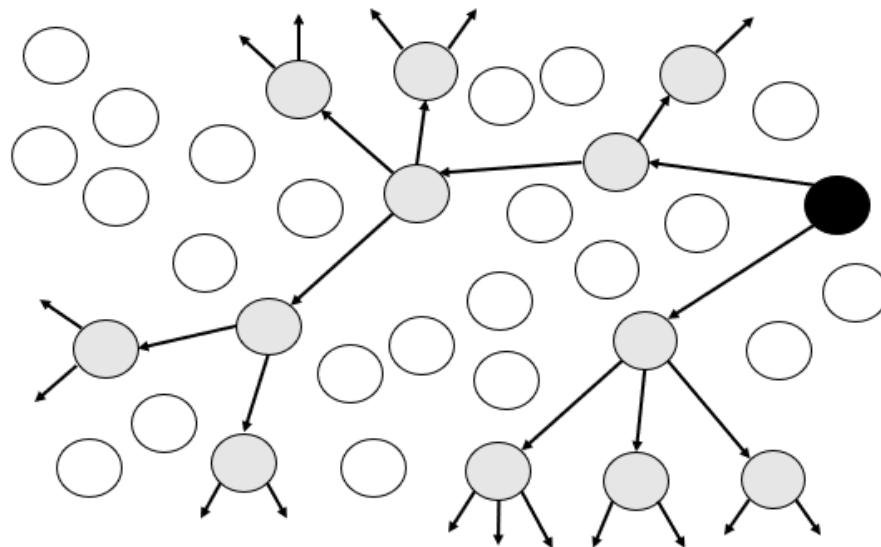
איור 15 מציג את קצב ההתרבות בשני מחוזות באיטליה. בתאריך 22 בפברואר 2020 הוכרז באופן רשמי על תחילתה של המגפה, ולאחר מכן ננקטו אמצעי מניעה - האינדקס השתנה מ R_0 ל- R_t .

איור 15. התפתחות קצב ההתרבות באיטליה (מחוזות לומברדיה וונטו)



(Corriere della sera, 2020)

איור 16. סכמת ההתפשטות של COVID-19 בתוך קבוצה



(ASPHER original work)

הנקודה השחורה בגבול הימני (איור 16) מייצגת את האדם שהציג את הווירוס לקבוצה. אותו אדם הדביק שני אנשים אחרים המסומנים בנקודה אפורה, והם הדביקו, כל אחד, 5 אנשים אחרים וכך הלאה.

מטרת האסטרטגיות להפחתת התפשטות המחלה, כמו שמירה על מרחק פיזי, היא לדחוק את R_0 מתחת ל-1. המשמעות היא שאדם אחד ידבק בממוצע פחות מאדם אחר, מה שיוביל לנסיגה של המגפה.

מכיוון שניתן לרכוש מידה מסוימת של חיסוניות כנגד COVID-19, פוטנציאל ההתפשטות של הווירוס משתנה עם התקדמות המגפה. יותר ויותר אנשים נעשים מחוסנים אחרי שנדבקו, ולכן גודל האוכלוסייה בסיכון פוחת. נתון זה נמדד באמצעות קצב ההתרבות האפקטיבי, R_t . עם זאת, ישנם גורמים נוספים המשפיעים על התפשטות הווירוס וההשתנות של R_t , כמו התנהגות ותנאי מחיה.

13. חקירה אפידמיולוגית

הגדרות בסיסיות:

הגדרת מקרה (Case definition): ביסוס קריטריונים אחידים לסיווג של אדם, מקום, זמן ומאפיינים קליניים (CDC 2020)

קריטריונים להגדרת מקרה (Criteria for case definition):

- I. **מקרה חשוד (Suspect case):** סימנים ותסמינים ראשוניים ולא מוגדרים
- II. **מקרה סביר (Probable case):** תיאור של קריטריונים קליניים וקשר אפידמיולוגי
- III. **מקרה מאומת (Confirmed case):** אישור מעבדתי

ממצאי מקרה (Case finding): זיהוי המקור הראשוני, האדם שרשויות הבריאות חושדות בו כמקור ההדבקה. לאחר מכן, המטרה היא לעקוב ולאתר כמה שיותר מקרים אפשריים על מנת להעריך את מידת ההתפרצות.

מעקב אחר מגעים (Contact tracing): "מגעים" הם אנשים שהיו במגע עם אדם מדבק במהלך זמן הדגירה (אינקובציה) או השלב הסימפטומטי של המחלה. כלומר, אנשים שיש סיכוי שנדבקו. שלב קריטי בחקירה האפידמיולוגי הוא איתור המגעים, איסוף מידע על סטטוס ההדבקה שלהם ומעקב תוך כדי תיעוד של סימפטומים. לכן, ייתכן ועליהם להיות בבידוד תחת הפיקוח של רשויות הבריאות. במגפה הנוכחית מספר מדינות עושות שימוש במעקב אלקטרוני. אך למרות האפקטיביות הגבוהה של אמצעים אלו, הם מציינים סוגיות חשובות בנוגע לפרטיות ואיזון מול הצרכים של בריאות הציבור.

תקופת דגירה (Incubation period): תקופת הדגירה של המחלה מוגדרת כזמן בין חשיפה לגורם המדבק לבין פיתוח תסמינים הקשורים לאותה חשיפה. לדוגמה, זמן הדגירה של COVID-19 משוער כעד 14 יום, עם חציון של 4-5 ימים מהחשיפה ועד הופעת התסמינים.

בידוד (Isolation): הפרדה של אדם חולה במחלה מדבקת מהאנשים שאינם חולים

הסגר (Quarantine): הפרדה והגבלת התנועה של אנשים אשר נחשפו למחלה מדבקת על מנת לבדוק האם הם נהיים חולים.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

ארגון הבריאות העולמי פרסם הנחיות **למעקב אחר מגעים**. על פי ההנחיות, המעקב יעיל רק כאשר למדינות יש יכולות לבדוק מקרים חשודים בתזמון מתאים. אחרת, בדיקות ומעקב אחר מגעים צריכות להיות מרוכזות באוכלוסיות בסיכון גבוהה ובאוכלוסיות רגישות, כמו בתי חולים ובתי אבות.

בידוד והסגר הם מונחים שנלקחו ממגפת הדבר (plague) שהתרחשה ב-1377. הרופא הראשי של רגוזה, Jacob of Padua, הקים מקום מחוץ לחומות העיר לטיפול בחולים (או בחשודים שנדבקו) למשך 40 יום. יתרה מכך, ב-1423 הוקמה תחנת ההסגר הראשונה בונציה (lazzaretto) על אי ליד העיר וזו היתה לדוגמה עבור מדינות אירופאיות אחרות (מקור: Cosmacini G. et al., 2001; Sehdev, P.S. et al., 2002).

משך זמן הסגר לא מוכח להמשך 40 יום אלא תלוי בזמן האינקובציה המקסימלי של המחלה. לדוגמה, זמן אינקובציה של חצבת נמשך בין 9 ל-15 יום ושל MERS-CoV נמשך בין 5 ל-7 ימים. זמן

האינקובציה של שפעת יכול להתארך ממספר שעות ועד כמה ימים. הערכה מדויקת עד ככל שניתן של זמן האינקובציה הכרחי לתכנון של התערבויות של בריאות הציבור, כולל מעקב פעיל, שליטה בהדבקה ושליטה בהתפתחות המגפה.

במחקר שפורסם על ידי בית ספר לבריאות הציבור ע"ש ג'ון הופקינס בלומברג ב- Annals of Internal Medicine, החציון של זמן האינקובציה במקרה של COVID-10 מוערך ב-14-2 יום. 97.5% מהאנשים יפתחו תסמינים בתוך 11.5 ימים מאז החשיפה ולכן ההמלצה על 14 יום של הסגר היא המלצה הגיונית. במשך זמן רב, לא היה שימוש באמצעי של סגר, עם זאת הוא נכלל ב- International Health Regulation שאומצו על ידי ארגון הבריאות העולמי והוא הופעל במהלך COVID-19 לאור משך זמן האינקובציה הארוך יחסית של הווירוס, במיוחד על מגעים עם מקרים מאומתים ובאזורים עם ריכוז גבוה של מקרים.

14. מגמה אפידמיולוגית

הגדרות בסיסיות:

מגמה אפידמיולוגית (Epidemiological trend): ענף באפידמיולוגיה העוסק בחקר סיבות ותפוצת מחלות באוכלוסייה הכללית לאורך זמן, אשר מטרתו להעריך שינויים משמעותיים בדפוסים של מחלות ברחבי העולם. באמצעות שימושים סטטיסטיים ניתן להסביר מחלות נוכחיות אבל גם לחזות שינויים עתידיים.

מגפה (Epidemic): תפוצה של מחלה בקהילה או באזור גאוגרפי מסוים שבאופן מובהק גבוהה מהצפוי.

התפרצות (Outbreak): מגפה המוגבלת לעלייה בהיארעות באזור מסוים, כמו עיר או כפר.

פנדמיה (Pandemic): מגפה בתפוצה עולמית או באזורים נרחבים מאוד, החוצה גבולות של מדינות ומשפיעה לרוב על מספר גדול של אנשים.

ספורדי (Sporadic): מחלה מדבקת המתרחשת באופן לא סדיר, מדי פעם, ולרוב נדירה.

אנדמיות (Endemicity): נוכחות קבועה של מחלה או גורם מדבק באזור גאוגרפי או קבוצת אוכלוסייה.

דוגמאות ופיתוח המושגים:

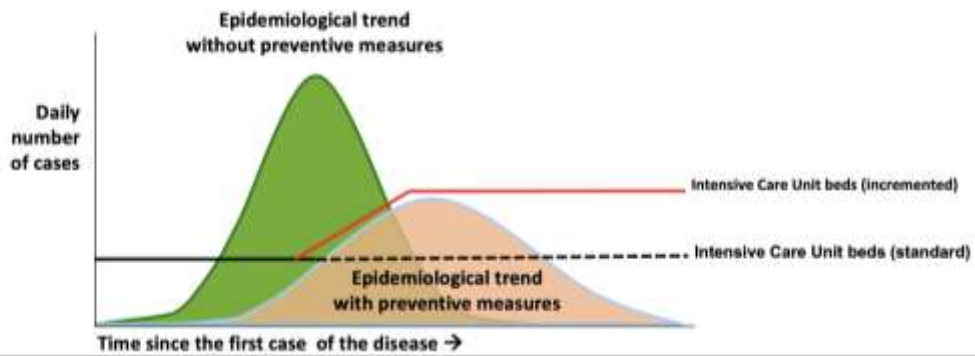
ההתפרצות של המגפה הנוכחית COVID-19 החלה בהתפרצות מוגבלת במחוז ווהאן שבסין. הזינוק החד והמהיר במספר המקרים הפך אותה למגפה, שהוכרזה רשמית על ידי ה- WHO Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) ב-30 לינואר 2020. ב-11 לינואר 2020 הוכרזה כפנדמיה ע"י ה-WHO המפושטת בכמה מדינות ויבשות.

לשטח את העקומה: הביטוי השגור "לשטח את העקומה" מתייחס לאסטרטגיה של בריאות הציבור שמטרתה הפחתת מספר המקרים החדשים של הדבקות ב-COVID 19 במידה התואמת את הקיבולת של מערכות הבריאות. נקודה זו חשובה במיוחד לסוגית אכלוס המיטות ביחידות טיפול נמרץ על ידי חולי COVID-19 קשים (איור 19, קו אדום). ככל שהעקומה עולה מהר יותר, כך מערכות הבריאות עשויות להגיע לעומס ולהגיע לקיבולת המקסימלית (איור 19, החלק הירוק מעל הקו האדום). על מנת להימנע ממצב זה, שיטוח העקומה הוא הכרחי וניתן להגיע עליו באמצעות התערבויות שונות, כמו אמצעים להכלה ולמניעת הדבקה (מרחק פיזי, שימוש במסכות, הקפדה על הגינייה אישית, סגרים וכו') אשר מאטים את קצב התפשטותו של הווירוס (איור 19, עקומה חומה). מספר האנשים שיחלו עלול להיות זהה, אבל המקרים יהיו מפוזרים למשך זמן ארוך יותר. דבר המפחית את מספר המקרים שזקוקים לטיפול בו זמנית ומאפשר לבתי החולים לטפל בכולם. איור 19 מתאר את התופעה ביחד עם האפשרויות להגדלת מספר מיטות האשפוז על מנת לענות על הדרישה, כפי שקרה במדינות רבות בחלקה הראשון של מגפת COVID-19.

איור 19. "לשטח את העקומה"

מטרות בריאות הציבור במהלך הפנדמיה:

- דחיית השיא ושיטוח העקומה האפידמיולוגית
- הפחתת מספר המקרים הכולל של המקרים
- הגדלה מהירה של מספר מיטות האשפוז בבתי החולים (כולל יחידות טיפול נמרץ)



(Signorelli C, et, 2020.)

15. חיסון עדר

הגדרות בסיסיות:

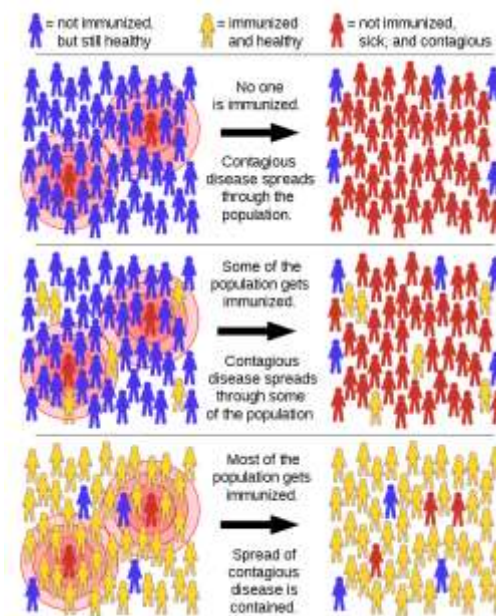
חיסוניות עדר (Herd immunity): עמידות של האוכלוסייה לחדירה והתפשטות של מחלה מדבקה, על בסיס פיתוח חיסוניות של אחוז גדול של האוכלוסייה באופן המקטין את ההסתברות שאדם מדבק יבור במגע עם אדם שעלול להדבק. נקרא גם חיסוניות קהילתית (community immunity). הרציונל הוא שאם אחוז גדול מהאוכלוסייה מחוסן כנגד הווירוס, אנשים רבים לא יחלו כתוצאה ממגע עם אדם חולה (ולא ימשיכו להפיץ את המחלה) וכל ההדבקה תצטמצם באופן משמעותי. אחוז האנשים בקהילה הדרושים להיות מחוסנים משתנה בהתאם לגורם של המחלה, מאפייני ההדבקה שלו, התפוצה של האוכלוסייה המחוסנת והאוכלוסייה בסיכון, וגורמים נוספים (לדוגמה, גורמים סביבתיים).

דוגמאות ופיתוח המושגים:

ניתן להשיג חיסוניות עדר על ידי הדבקה של חלק מהאוכלוסייה או ע"י קמפיין המעודד חיסונים. אחוז האנשים המחוסנים- כלומר שאינם בסיכון להדבק- הדרושים להשיג חיסוניות עדר משתנה בהתאם לאופן ההדבקה ולמידה בה הגורם מדבק. במקרים רבים של מחלות מדבקות בילדות, האחוז האנשים הדרושים עומד על בין 90%-ל-95%. במקרה של COVID-19 האחוז עשוי להיות נמוך יותר (60-70%) (Randolph HE, et al. 2020).

איור 20 מציג שלושה תרחישי התפשטות, על בסיס אחוז האוכלוסייה המחוסן.

איור 20. דוגמה לחיסוניות עדר: תרחישי התפשטות בהתאם לאחוז האוכלוסייה המחוסנת.



(Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>)

רשימת מקורות

- Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395(10238):1715-1725. doi:10.1016/S0140-6736(20)30854-0
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Basic epidemiology*, WHO 1993
- Benois MA. Malta: view of the quarantine area., c. 1770, after J. Goupy, c. 1725.
- Catalogue of OECD indicators, OECD 2016
- Center for Disease Control and Prevention. *Principles of Epidemiology in Public Health Practices*, 3rd Ed
- Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard available at <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed on 25.05.20
- Chowell G, Hyman JM. *Mathematical and Statistical Modeling for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*, Springer 2016
- Coronavirus deaths worldwide per million inhabitants. Available at <https://www.statista.com/statistics/1104709/coronavirus-deaths-worldwide-per-million-inhabitants/>; Retrieved on 14 May 2020
- Corriere della sera. L'evoluzione della curva di riproduzione
- Cosmacini G. *L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità a oggi*. Editori Laterza; Bari: 2001
- Cumulative number of coronavirus (COVID-19 deaths in Sweden since March 11, 2020); Available at <https://www.statista.com/statistics/1105753/cumulative-coronavirus-deaths-in-sweden/>
- Diazyme Laboratories. Why do we need antibody tests for COVID-19 and how to interpret test results; Retrieved from: <https://www.diazyme.com/covid-19-antibody-tests>
- Epicentro – Istituto Superiore di Sanità, Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Available at https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_maggio.pdf
- EuroMoMo. Graphs and maps; Retrieved from: <https://www.euromomo.eu/graphs-and-maps>
- Glossary of Humanitarian Terms, ReliefWeb 2008
- Green MS, Peer V, Nitzan D. The confounded crude case-fatality rates for COVID-19 hide more than they reveal - a comparison of age-specific and age-adjusted rates between six countries. Preprint <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>
- Istituto Superiore di Sanità. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy, available at [epicentro.iss.it](https://www.epicentro.iss.it). Accessed on 15.05.20
- Meep. Mortality Monday: How young is "So young to die"? Retrieved from: <https://stump.marypat.org/article/676/mortality-monday-how-young-is-so-young-to-die>
- Monnery N. Adjusting Covid-19 expectations to the age profile of deaths; Retrieved from: <https://blogs.lse.ac.uk/businessreview/2020/04/09/adjusting-covid-19-expectations-to-the-age-profile-of-deaths/>
- Office for National Statistics. Coronavirus Main Figures. Available at www.ons.gov.uk

- Osborn M. The bar necessities: 5 ways to understand coronavirus graphs. Available at <https://theconversation.com/the-bar-necessities-5-ways-to-understand-coronavirus-graphs-135537>
- Porta M. A Dictionary of Epidemiology, Oxford University Press, 5th edition
- Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(5):737-741. doi:10.1016/j.immuni.2020.04.012
- Reddy D, Kalyani G, Pradeep K, Asif MD Kartheek D, Gangabhavani M. The Survey Of Cancer Patients In The Region Of Guntur: Based On Hospital Registry. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 9. 288. 10.22159/ijpps.2017v9i2.16026.
- Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance, available at <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
- Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said YB, Pyatigorskaia NV, Nevolina E, Wu J, Bragazzi NL, Signorelli C. Point-of-Care diagnostic for detecting SARS-CoV-2 antibodies: a systematic review and meta-analysis of real-world data. *Journal of Clinical Medicine* 2020
- Russel TW, Hellewell J, Jarvis CI, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(12):pii=2000256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2000256>
- Sehdev PS. The origin of quarantine. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1071–1072
- Signorelli C. Elementi di metodologia epidemiologia, Società Editrice Universo, 7th edition
- Signorelli C, Odone A, Gianfredi V, Bossi E, Bucci D, Oradini-Alacreu A, Frascella B, Capraro M, Chiappa F, Blandi L, Ciceri F. The spread of COVID-19 in six western metropolitan regions: a false myth on the excess of mortality in Lombardy and the defense of the city of Milan. *Acta Bio Med*. 2020May11;91(2):23-0.
- Signorelli C, Scognamiglio T, Odone A. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population. *Acta Bio Med*. 2020 Apr.10;91(3-S):175-9
- The Public Health Textbook, available at <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook>. Public Health Action Support Team (PHAST) 2020
- Tkarcher - Own work, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=56760604>
- Values of selected infectious diseases, available at https://en.wikipedia.org/wiki/Basic_reproduction_number
- Ward H, Toledano MB, Shaddick G, Davies B, Elliot P. *Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians*, Oxford University Press 2012
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 112. 2020.
- World Health Organization. Contact tracing in the context of COVID-19. Interim guidance. 10 May 2020

