

Covid-19

Podstawa naukowa rekomendacji dla placówek edukacyjnych

Aktywna faza pandemii

Piotr Marecki, WSIZ, Sentinel Group

17 Sierpnia, 2020

wersja 1.0

Dokument niniejszy stanowi zbiór faktów naukowych stanowiących podstawę specyficznych rekomendacji sanitarnych związanych z ponownym uruchomieniem nauki lokalnej w placówkach edukacyjnych. Fakty podawane są w większości w postaci linków do oryginalnych postów twitter-owych autorów prac naukowych. Tym samym dajemy czytelnikowi możliwość przyjrzenia się dyskusji wyników online, oraz link do oryginalnego artykułu naukowego.

Spis treści

Spis treści	1
Rodzaje testów i interpretacja wyników	1
Pre-symptomatyczna i asymptomatyczna transmisja wirusa	2
Transmisja wirusa wśród młodzieży	3
Infection fatality rate (śmiertelność)	4
Ochrona dróg oddechowych	5
Dezaktywacja wirusa przez światło UV-C	7
Przeciwciała, szczepionki i odporność	8
Epidemiologia: Śląsk, Polska, Europa	10

Rodzaje testów i interpretacja wyników

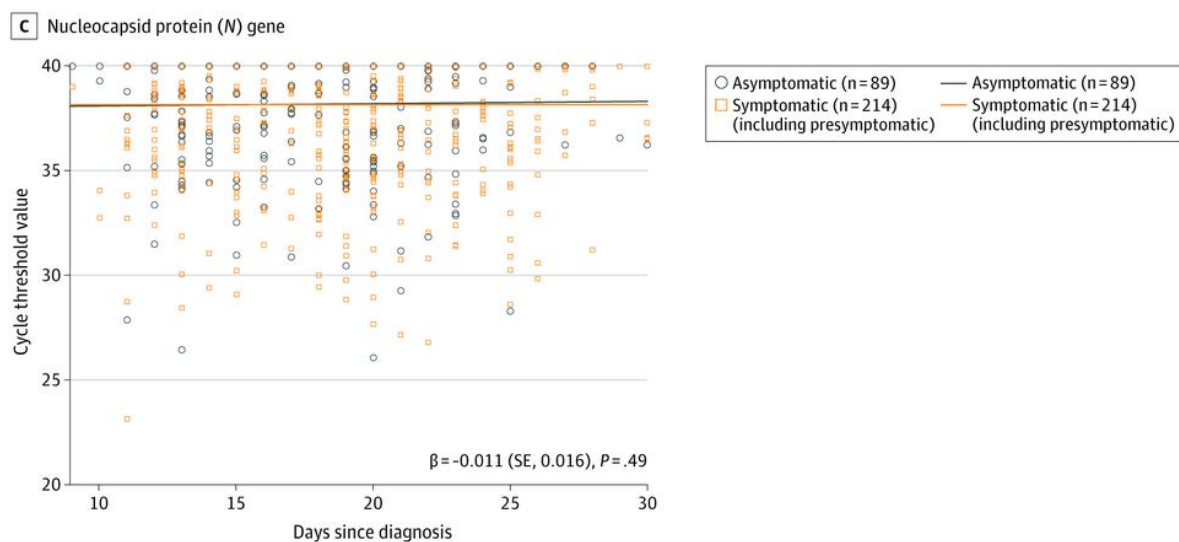
RT-PCR -- test na obecność wirusowego RNA w próbkach (pobranych najczęściej z dróg oddechowych); zwykle na wyniki testu trzeba poczekać >24h; wynik testu mówi czy w tej chwili pacjent jest chory; zwykle test staje się dodatni po kilku dniach od zarażenia i pozostaje dodatni przez ~2 tygodnie; uwaga: obecność wirusowego RNA nie oznacza, że pacjent emituje aktywnego/zaraźliwego wirusa; w niektórych badaniach sprawdza się aktywność wirusa -- mówimy wtedy o "culture positive" wynikach.

test serologiczny -- test na obecność przeciwciał na różne fragmenty wirusa, we krwi pacjenta; zwykle wynik dostępny szybko; wynik testu mówi czy pacjent miał kontakt z wirusem i zbudował odporność; zwykle test staje się dodatni po kilku tygodniach od zarażenia

Pre-symptomatyczna i asymptomatyczna transmisja wirusa

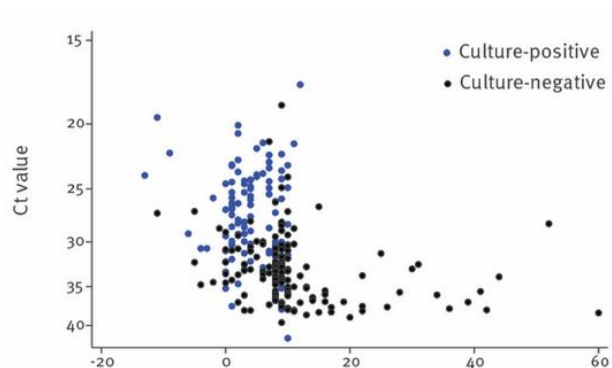
Asymptomatyczne i symptomatyczne przypadki mają taką samą "viral shedding", czyli emisję wirusa:

<https://twitter.com/VirusWhisperer/status/1291508482273878016>



"Culture positive" przypadki presymptomatycznej transmisji:

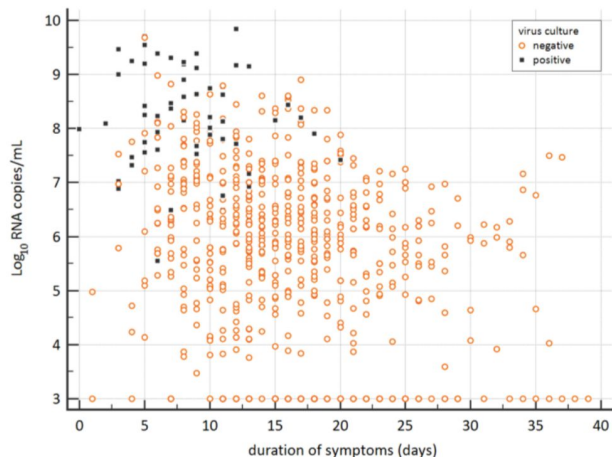
https://twitter.com/dr_michaelmarks/status/1294247875313098753



(<-- mniejsze Ct, większa emisja wirusa;
niebieskie punkty to dowód aktywności wirusa
-- jego kopie są zaraźliwe)

Dodatnie testy RT-PCR po kilku tygodniach są wyłącznie nieaktywnymi fragmentami wirusa; nie da się go z próbek wyhodować ("culture negative"):

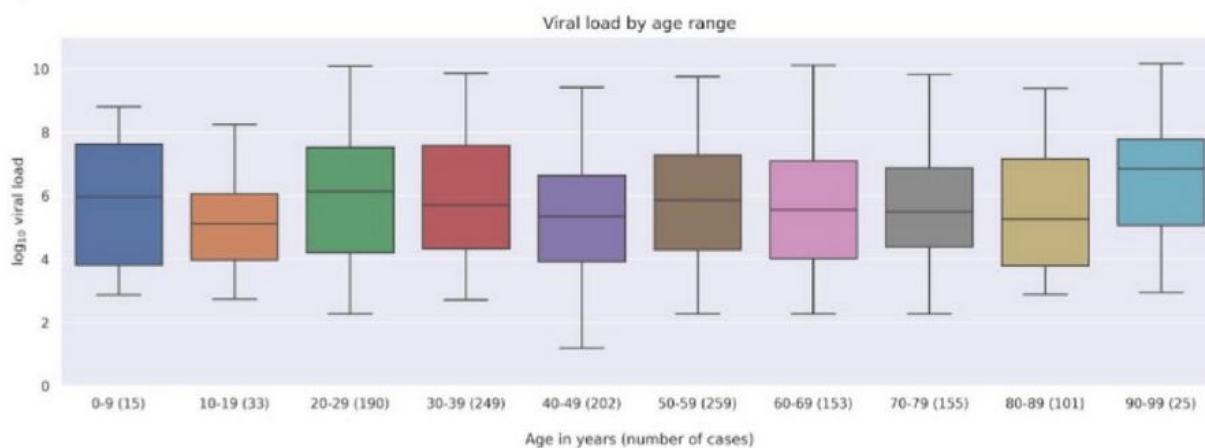
<https://twitter.com/MarionKoopmans/status/1271727032855126018>



Transmisja wirusa wśród młodzieży

Brak różnicy między poziomem emisji wirusa między dziećmi i dorosłymi

<https://twitter.com/DrZoeHyde/status/1268084480767430656>



Ryzyka otwarcia szkół:

<https://www.mja.com.au/journal/2020/covid-19-children-and-schools-overlooked-and-risk>

In a seroprevalence study of over 61,000 people from Spain, 3.4% of children and teenagers had antibodies against SARS-CoV-2 as measured by a point-of-care test, compared with 4.4% to 6.0% of adults. In a subset of almost 52,000 people who underwent immunoassay testing, the gap narrowed to **3.8% vs. 4.5% to 5.0%**

Preliminary data from Italy are similarly concerning. In the heavily affected province of Trento, contacts of children aged **under 15 years were more likely to be infected than those of adults.**

The government of **Israel** mandated complete closure of the country's schools in mid-March. A cautious reopening was attempted less than two months later, and all schools reopened for **face-to-face teaching on 17 May. Ten days later, the first major outbreak** occurred in a high school.⁹ Two cases without an epidemiological link were detected in students on 26 and 27 May, and mass testing of the school community occurred over the following days. **A total of 153 students (AR: 13.2%) and 25 staff members (AR: 16.6%) tested positive. By mid-June, a further 87 cases among close contacts had been detected,** including siblings attending other schools, parents, and the family members of staff. Interestingly, the outbreak coincided with an extreme heatwave during which students were exempted from wearing face masks and air conditioning was used continuously

Aktywności wzmagające transmisję

Typowy przykład próby chóru: 1 osoba zakażona spowodowała zakażenia 87% chóru po 2.5 godzinach próby:

<https://twitter.com/DrZoeHyde/status/1260477701120569347>

Infection fatality rate (śmiertelność)

IFR waha się w okolicach 0.5%, i zależy mocno od (a) demograficznej kompozycji społeczeństwa, (b) generalnej jakości opieki zdrowotnej i (c) faktu dostępności opieki zdrowotnej (nagłe duże ogniska wirusa powodują niedostępność podstawowych elementów terapii, przez co niepotrzebnie zwiększają IFR).

IFR dla Zurichu (precyzyjne badanie, 3 immunoassays) -> IFR=0.6%:

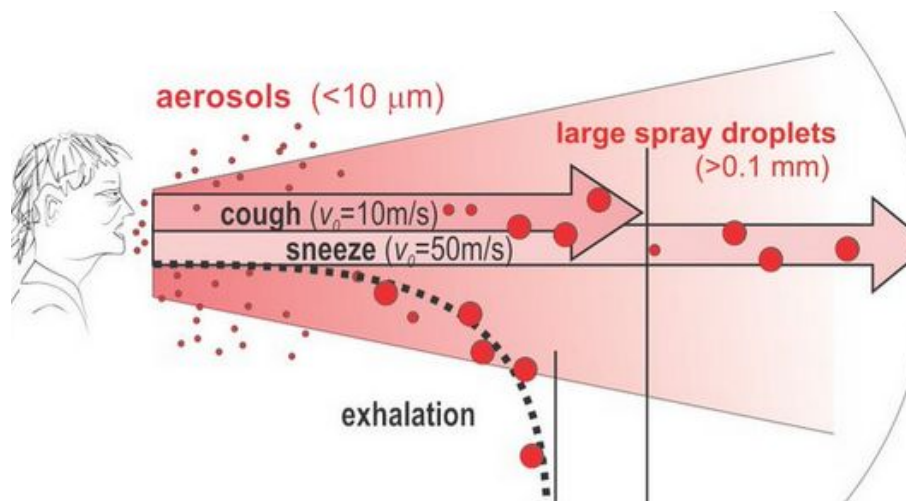
https://twitter.com/C_Althaus/status/1291311035673182208

Rozbicie IFR po wieku pacjentów (Geneva):

<https://twitter.com/AdamJKucharski/status/1284065049859039239/photo/1>

	Population	Seroconverted population as of May 6 (95% CrI)	Deaths as of June 1	IFR (95% CrI), %
5-9 years	26 466	1200 (400-2400)	0	0.0016 (0 to 0.019)
10-19 years	53 180	6100 (3900-8800)	0	0.00032 (0 to 0.0033)
20-49 years	219 440	28 800 (21 400-37 300)	2	0.0092 (0.0042 to 0.016)
50-64 years	98 528	10 300 (7200-13 900)	16	0.14 (0.096 to 0.19)
≥65 years	83 574*	5700 (3200-8800)	268	5.6 (4.3 to 7.4)
All	506 765	54 800 (41 300-70 700)	286	0.64 (0.38 to 0.98)

Ochrona dróg oddechowych



Typowa symulacja rozprzestrzeniania się kropli i aerozoli powstałych w wyniku kaszlu:

<https://twitter.com/Victori93908916/status/1244325015564230659>



Maska chirurgiczna: zaprojektowana by pochłoniąć jak najwięcej emitowanych aerozoli. Powinna być noszona tak by zakrywać usta i nos. Najlepiej gdy zawiera elementy dodatkowo dopasowujące ją do twarzy (usztywnienia powyżej nosa, i inne dopasowania).



Maska kompletnej filtracji (FFP2, FFP3, N-95), z dopasowaniem (by całe powietrze wchodzące przechodziło przez materiał filtracyjny).

Uwaga: sporo masek tego typu ma tzw. wentyle ułatwiające wydychanie. Niestety rozwiązanie to praktycznie eliminuje filtrację powietrza wychodzącego, stanowiąc zagrożenie dla innych uczestników. Nałożenie na obszar wylotu powietrza elementu np. wyciętego z fragmentu maski chirurgicznej stanowi jedno z rozwiązań tego problemu.



Przyłbica ochronna. Urządzenie nie filtrujące ani powietrza wdychanego ani wydychanego. Nadaje się wyłącznie jako dodatkowa (poza maską) ochrona twarzy/oczu. Przykład nieprzydatności przyłbic do ochrony przed zakażeniem: ognisko w Graubünden,

https://twitter.com/CT_Bergstrom/status/1284979106547814401

Modeling the Effectiveness of Respiratory Protective Devices in Reducing Influenza Outbreak.

Yan J^{1,2}, Guha S², Hariharan P², Myers M².
Risk Anal. 2019 Mar;39(3):647-661.

¹ Depts of Chem & Biomol Engineering, Univ of Maryland, College Park, MD
² Div of Applied Mechanics, Office of Science & Engineering Lab, Center for Devices & Radiological Health, FDA, Silver Spring, MD, USA

Model Parameters (Assumptions)

- Breathing rate: 10L/min (14.4 m³/day)^a
- Bimodal droplet size distribution, with bins centered on values of 0.5 and 5 μm
- For sensitivity (prediction) analyses, 3 and 4 size bins were used—0.5, 2.0, and 5 μm; 0.3, 0.7, 2.5, and 5 μm—in addition to no. of respiratory droplet size per bin^b
- Size dependence parameters:
 - gravitational settling rate, respirable droplet production rate by both protected and unprotected cases, inhaled droplet deposition probability, number of pathogens per droplet and transmission rate per inhaled droplet, and the transmission rate for the RPD.
- Deposition probability *q*: derived using the ICRP's Lung Deposition Model^c
- Probability *p* of infection by inhaled pathogen^d
- Contact rate *c* (times/day)^e
- No. of pathogens per droplet/droplet size/no. of coughs generated by infectees^b

^a California Protection Agency, 1994

^b Nicas et al., 2005 *J Occup Environ Hyg*, 2(3), 143-154.

^c Diaz & Smaldone, 2010, *Am J Infect Control*, 38(7), 501-508;

Guha et al., 2014, *Aerosol Sci Technol*, 48(12), 1226-1235.

^d Li et al., 2009, *Am J Epidemiol*, 170(2), 257-265.

^e Mossong et al., 2010, *PLoS Medicine*, 5(3), e74.

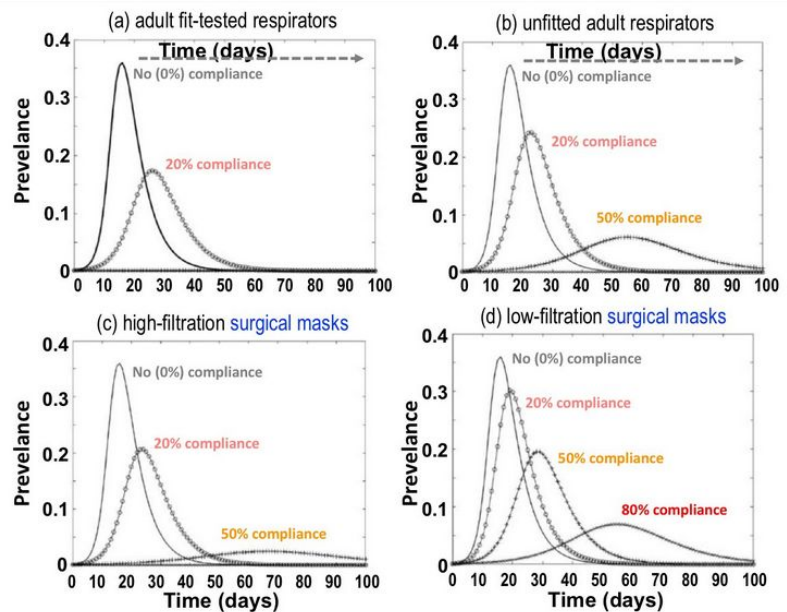


Fig. 1. Infection prevalence for (a) adult fit-tested respirators, (b) unfitted adult respirators, (c) high-filtration surgical masks, and (d) low-filtration surgical masks. Compliance rates are: 0% (curve with highest peak), 20% (second highest peak), 50% (third highest peak), and 80% (lowest peak). Modeled on closed community of 1,000 initially susceptible individuals with a single symptomatic introduction.

↑Wpływ noszenia różnego typu masek na redukcję transmisji wirusów przez aerozole.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/risa.13181>

Praca zakłada następujące (zmierzone) współczynniki ochrony (Protection Factor -- PF) dla różnych masek:

Table I. Protection Factors for Both Source and Receiver Wearing Different Types of RPDs and Exposed to Different Particle Sizes

RPD Type	Source	Receiver					
		0.3 μm	0.5 μm	0.7 μm	2 μm	2.5 μm	5.0 μm
Fitted N95	10	20	20	20	40	40	40
Unfitted N95	7	2	2	2	2	2	2
Low-filtration surgical mask	3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
High-filtration surgical mask	3	7	7	7	14	14	14
Low-filtration pediatric mask	3	2	2	2	2	2	2
High-filtration pediatric mask	3	7	7	7	7	7	7

Uwaga: 1/PF to prawdopodobieństwo przeniknięcia cząstki przez maskę. Duże PF oznacza małe prawdopodobieństwo przeniknięcia. Zakładamy, że dostępne maski bawełniane będą miały skuteczność podobną do "pediatric mask" z powyższej tabeli. Co najmniej będą one ograniczały zasięg emisji kropelkowej, choć ich wpływ na emisję aerozol oraz ochrona przed wdychaniem aerozoli jest niewielka.

Rozdział "2.2. Model Parameters" ww. pracy dyskutuje założenia modelu epidemiologicznego, w tym wpływ aktywności fizycznej na emisję aerozoli.

Dezaktywacja wirusa przez światło UV-C

Dezaktywacja wirusów przez światło UV-C (tu: grypy):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3298127/>

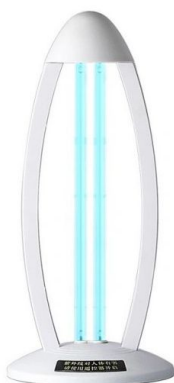
Dezaktywacja koronawirusów (tu: UV-C 222nm):

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-67211-2>

Światło UV-C dezaktywuje wirusa przy energii 1 mJ/cm²; typowy strumień UV-C światła słonecznego to 20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ rano i 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ w południe. Dezaktywacja odpowiada więc ~40 sekundom oddziaływania promieniowania słonecznego. Typowe szyby zespolone redukują

strumień UV-C dwukrotnie (wydłużając dwukrotnie czas potrzebny na dezaktywację wirusa), co jednak ciągle pozostawia wystarczająco duży strumień by efektywnie dezaktywować aerozole wirusa w trakcie zajęć. Choć nie każdy dzień jest słoneczny, i prawie każde typy chmur efektywnie blokują cały strumień UV-C, to mimo to - warto wykorzystać naturalną dezynfekcję do ograniczenia ryzyka transmisji.

Światło UV-C łatwo wygenerować przy pomocy specjalnych świetlówek. Choć strumień tego światła ma źródło punktowe, co niesie ze sobą trudności związane z zapewnieniem odpowiedniego natężenia na obszarze sal, możliwe jest wykorzystanie tego typu rozwiązania do dezaktywacji potencjalnych aerozoli wirusa.



Typowa lampa generująca UV-C. Warto podkreślić, że choć generowane natężenie światła jest wystarczająco duże, to (a) należy zadbać o opuszczenie pomieszczenia przez wszystkich uczestników przed aktywacją urządzeń generujących UV-C, (b) należy zadbać o wietrzenie pomieszczeń w których generowane jest światło UV-C, celem pozbycia się wygenerowanego ozonu. Stężenie ozonu, jak i natężenia światła UV-C, należy określić/zmierzyć dostępnymi w tym celu urządzeniami (miernikami natężenia UV-C i stężenia ozonu) i udokumentować dla każdej z wykorzystywanych sal.

Przeciwciała, szczepionki i odporność

Dyskusja odpowiedzi immunologicznej na zakażenie sars-cov-2, oraz zasad i efektów działania współczesnych szczepionek przekracza znacznie zakres niniejszego opracowania. Tematy te podsumowujemy w dokumencie:

<https://docs.google.com/document/d/1Lu5cDxcEXJKogCEZJ7m3EzN0MviW6JDsyrRenQMAi0/edit?usp=sharing>

(w języku angielskim). Poniżej podsumujemy wyłącznie główne wyniki:

- sars-cov-2 prowadzi do dwóch typów odporności nabytej: odporności przez przeciwciała (ang. antibodies, głównie IgG), i odporności przez receptory limfocytów T (CD4 / CD8); obie zostały zbadane,
- produkowane przez organizmy przeciwciała wykazują dużą różnorodność ("przyczepiają się" do różnych przestrzennych obszarów cząsteczek wirusa),
- poziom (liczba) przeciwciał rośnie w pierwszych tygodniach po zarażeniu osiągając maksimum po 3 tygodniach; później liczba ta maleje, choć prawdopodobnie ustabilizuje się na pewnym niższym poziomie, zapewniając długoterminową ochronę; wiadomo, że wystarczający poziom przeciwciał pozostaje po 6 miesiącach od infekcji,
- w większości szczepionek wykorzystano cząstki stymulujące budowę przeciwciał przeciwko newralgicznym obszarom wirusa -- albo jego białku S (spike), albo jego kawałkowi odpowiedzialnemu za połączenie z receptorami ACE-2 pacjenta,

Dyskusja -- patrz:

<https://science.sciencemag.org/content/369/6504/650>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.20151126v1>

Na świecie przygotowuje się obecnie ponad 230 różnych typów szczepionek; substancje te w większości wykorzystują znane platformy i mechanizmy; stąd ich pojawienie się było bardzo szybkie. Każda ze szczepionek powinna przejść przez 3 fazy testowania:

- faza 1: na małej grupie (~20) osób małego ryzyka, sprawdzająca w większości podstawowe bezpieczeństwo substancji,
- faza 2: na grupie ~1000 osób małego ryzyka -- podstawowa faza zbierająca informacje o odpowiedzi immunologicznej organizmów na szczepionki (typy przeciwciał, skuteczność tych przeciwciał w dezaktywacji wirusa sars-cov-2 (in vitro)), rozkład skutków ubocznych przyjęcia szczepionki; faza trwa zwykle 6-8 tygodni,
- faza 3: na dużej, ~20000, grupie większego ryzyka; głównymi celami tej fazy, trwającej zwykle >6 miesięcy, są:
 - oszacowanie incydencji poważnych (lecz rzadkich) skutków ubocznych,
 - oszacowanie dynamiki odpowiedzi immunologicznej w dłuższym okresie czasowym (np. wykluczenie sytuacji, gdy specyficzne przeciwciała znikają b. szybko),
 - sprawdzenie skuteczności szczepionki w zapobieganiu infekcjom rzeczywistym wirusem sars-cov-2 (in vivo),

- sprawdzenie działania szczepionki na osoby podwyższonego ryzyka (tu: starsze wiekiem, lub posiadające przewlekłe choroby pogarszające znacznie rokowania w przypadku zachorowania na covid-19)

Pełna lista aktualnie badanych szczepionek, wraz z fazami testów nad nimi, dostępna jest na:

https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Na chwilę obecną 6 z nich jest w fazie 3, z czego wynika, że mniej więcej taka liczba szczepionek zaprezentuje wyniki testów fazy 3 przed końcem 2020 r; pierwszych wyników tego typu należy się spodziewać na przełomie Października i Listopada br, w tym:

- CanSino Ad5-nCoV, wyniki fazy 2:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31605-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext)
- University of Oxford / AstraZeneca, ChAdOx1 nCoV-19, AZD1222, wyniki fazy 2:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31604-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext)
- Pfizer BNT162b1, wyniki fazy 2:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.20142570v1>
- Moderna mRNA-1273, wyniki fazy 2:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022483>

Wszystkie z powyższych szczepionek wykazały tworzenie odpowiedzi immunologicznej specyficznej dla wirusa sars-cov-2, i wydają się być bezpieczne w sensie nie wywoływania poważnych skutków ubocznych. Pozytywne wyniki fazy 3 pokażą którą ze szczepionek można będzie dopuścić do użycia. Równocześnie z trwaniem fazy 3 rozpoczęto masową produkcję tych szczepionek, tak, by szczepienia masowe rozpocząć można było niezwłocznie po dopuszczeniu substancji do użycia.

Epidemiologia: Śląsk, Polska, Europa

Dane epidemiologiczne wg. powiatowych stacji epidemiologicznych dla Śląska:

<https://covid.wsi.edu.pl/>

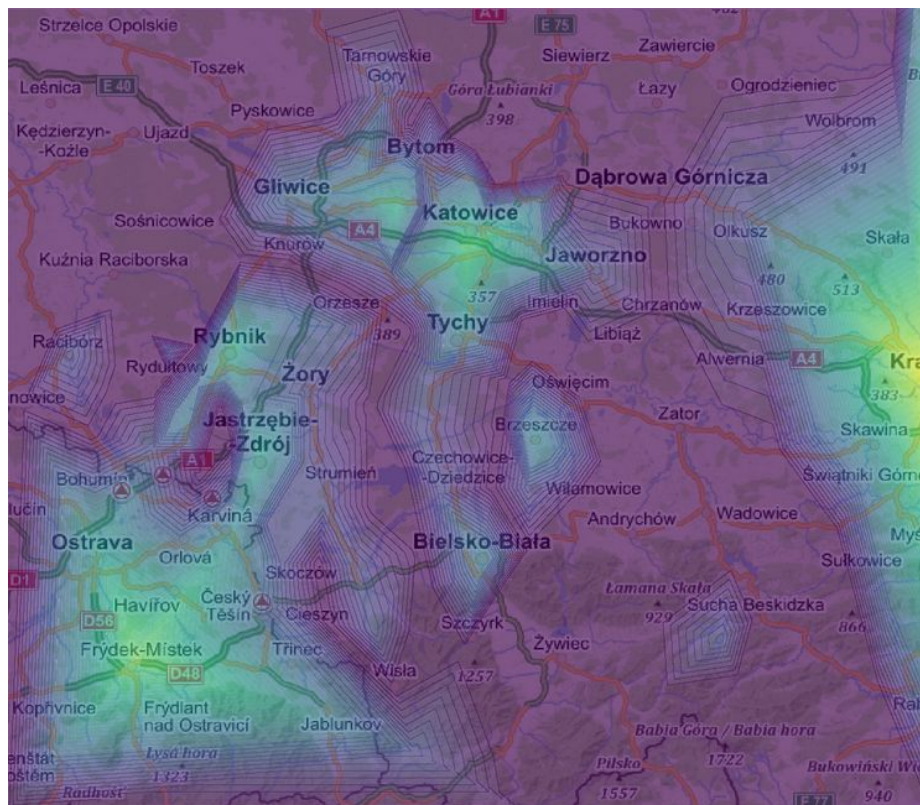
Sytuacja epidemiologiczna w Polsce:

<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/poland/>

Sytuacja epidemiologiczna w Niemczech (rozpoczęcie lokalnej pracy placówek edukacyjnych między 1. Sierpnia a 7 Września 2020)¹:

https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4/page/page_0/

Na Śląsku, najbardziej aktywnymi regionami rozprzestrzeniania się wirusa w ostatnim miesiącu były:



- okolice Rybnika/Żor i Wodzisławia Śląskiego/Jastrzębia Zdroju,
- okolice Czechowic Dziedzic,
- okolice Zabrze, Rudy Śląskiej i Katowic

¹ Dokładne daty zakończenia Sommerferien, per Land:
<https://www.schulferien.org/deutschland/ferien/2020/>