

# สำหรับการเฝ้าระวังโควิด 19 ความไวในการทดสอบไม่สำคัญเท่าความถี่และเวลาผล

## บทคัดย่อ

การระบาดของโรคโควิด 19 ได้สร้างเหตุวิกฤตด้านสาธารณสุขมากมาย เนื่องจากเชื้อ SARS-CoV-2 สามารถแพร่จากบุคคลได้ทั้งระยะก่อนแสดงอาการและในระยะแสดงอาการ และยังมีการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการ ดังนั้นการที่จะกลับมาใช้ชีวิตตามปกติและการควบคุมการระบาดของไวรัสจะต้องอาศัยการเฝ้าระวังที่มีประสิทธิภาพ ซึ่งการทดสอบหาไวรัสมักจะเป็นหัวใจสำคัญของเรื่องดังกล่าว หลังจากการติดเชื้อ ผู้ติดเชื้อจะเข้าสู่ระยะฟักตัวซึ่งการได้เดอร์ไวรัสมักให้ผลที่ไม่ชัดเจนเพียงพอสำหรับการตรวจจับ ตามด้วยช่วงที่ไวรัสเพิ่มจำนวนแบบเอกซ์โพเนนเชียล เข้าสู่ช่วงที่มีปริมาณไวรัสและความสามารถในการแพร่สูงสุด และสิ้นสุดด้วยระดับไวรัสที่ลดลงและการกำจัดไวรัส เมื่อทราบถึงรูปแบบความเปลี่ยนแปลงของปริมาณไวรัสดังกล่าว เราสามารถสร้างโมเดลประสิทธิภาพในการเฝ้าระวังโดยพิจารณาจากความไวและความถี่ในการตรวจ รวมถึงระยะเวลาหน้างานเมื่อได้รับตัวอย่างจนกระทั่งทราบผลการทดสอบ ผลลัพธ์เหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการเฝ้าระวังที่มีประสิทธิภาพจะชี้นำอยู่กับความถี่ของการทดสอบ และความเร็วของกระบวนการผล เป็นอย่างมาก และความไวของ การทดสอบมีผลเพียงระดับหนึ่งเท่านั้น เรายังสรุปว่าการเฝ้าระวังควรเน้นถึงโอกาสในการตรวจ ความถี่ และระยะเวลาจากการเก็บตัวอย่างจนกระทั่งทราบผล ในขณะที่ขึ้นจำกัดในการวิเคราะห์สำหรับการตรวจควรถือเป็นเรื่องรอง

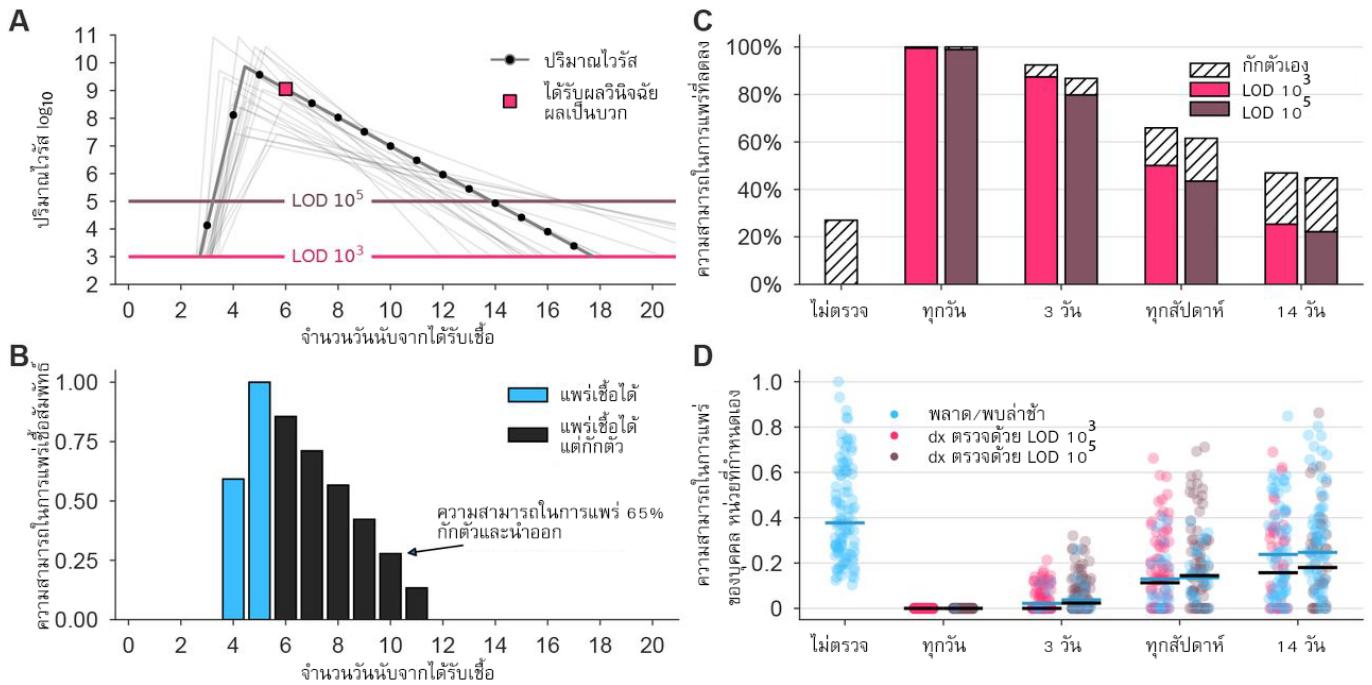
## คำนำ

ความสำเร็จในการทดสอบ SARS-CoV-2 เพื่อการเฝ้าระวัง จะต้องอาศัยการทำความเข้าใจทั้งผลลัพธ์ของการแพร่ระห่ำของบุคคล และผลลัพธ์ของไวรัสภายในร่างกายมนุษย์ และที่สำคัญอย่างยิ่งคือ ความสามารถของ SARS-CoV-2 ในการแพร่จากผู้ที่อยู่ในระยะก่อนแสดงอาการ ระยะแสดงอาการ หรือจัดอยู่ในกลุ่มไม่แสดงอาการ [1, 2, 3] ทำให้การวินิจฉัยและการกักตัวโดยพิจารณาจากอาการป่วยเพียงอย่างเดียวไม่สามารถป้องกันการแพร่ระบาดอย่างต่อเนื่องได้ [4, 5] ผลคือ การตรวจเชิงเฝ้าระวังเพื่อบุคคลที่แพร่เชื้อได้ค่อนหนึ่งในวิธีที่นาจะสามารถตัดวงจรการแพร่ให้ได้ผลเพียงพอที่จะยับยั้งการระบาดอย่างต่อเนื่อง เพื่อกลับมาใช้ชีวิตตามปกติไม่ว่าจะมีวัคซีน หรือไม่มีก็ตาม

ความเชื่อมั่นว่าการตรวจโรคคือทางออกในการกลับมาใช้ชีวิตตามปกติอีกราวอย่างปลอดภัย ความไวในการวิเคราะห์ของการตรวจไวรัสจึงได้รับความสำคัญเป็นพิเศษ โดยมาตรฐานซึ่งเป็นที่ยอมรับคือการตรวจด้วยวิธีปฏิกริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบเรียลไทม์เชิงปริมาณ (qPCR) การวิเคราะห์เหล่านี้มีขึ้นจำกัดในการวิเคราะห์สำหรับการตรวจจับ ซึ่งมักกำหนดตามจำนวนส่าน RNA ของไวรัสภายในช่วงไม่เกิน  $10^3$  ส่านต่อมิลลิลิตร (cp/ml) [6] โดยประมาณ อย่างไรก็ตาม วิธี qPCR ยังคงมีค่าใช้จ่ายสูง และเนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ในห้องปฏิบัติการ จึงมักมีระยะเวลาอุบัติเหตุ 24-48 ชั่วโมงนับจากเก็บตัวอย่าง การพัฒนาใหม่ๆ สำหรับการวินิจฉัย SARS-CoV-2 มีแนวโน้มที่จะสามารถลดค่าใช้จ่ายได้อย่างมีนัยสำคัญ ช่วยให้ทำการทดสอบได้อย่างกว้างขวาง ยิ่งขึ้นหรือทดสอบได้บ่อยครั้งยิ่งขึ้น และสามารถลดระยะเวลาผลให้เหลือเพียงไม่กี่นาทีเท่านั้น [7, 8, 9] อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์เหล่านี้ส่วนใหญ่แล้วไม่เป็นไปตามมาตรฐานซึ่งเป็นที่ยอมรับในแง่ความไวในการวิเคราะห์ ซึ่งเป็นอุปสรรคในการนำวิธีการวิเคราะห์เหล่านี้มาใช้อย่างแพร่หลาย [10]

คุณลักษณะสำคัญของการตรวจไวรัส ทั้งการเพิ่มจำนวน ความสามารถในการแพร่เชื้อ และการลดจำนวนในระหว่างการติดเชื้อ SARS-CoV-2 นำเราไปสู่ข้อสันนิษฐานว่าวิธีการทดสอบเพื่อตรวจหาไวรัสซึ่งมีค่าความไวแตกต่างกัน เช่น วิธี RT-qPCR ซึ่งมีขึ้นจำกัดการตรวจจับ (LOD) อยู่ที่  $10^3$  cp/ml [6] เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีตรวจที่มักมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าหรือรวดเร็วกว่า โดยมีขึ้นจำกัดของการตรวจจับสูง (กล่าวคือ ประมาณ  $10^5$  cp/ml [7, 8, 9]) เช่น วิธี LAMP ตรวจหากรดนิวคลีอิกในสถานที่ดูแลผู้ป่วย และวิธีการทดสอบแอนติเจนแบบเร็ว ที่จริงแล้วอาจมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้นในการเฝ้าระวังที่มีประสิทธิภาพ (ภาพประกอบ 1A) ประการแรก เนื่องจากตัวอย่างที่ผ่านการกรองซึ่งเก็บจากผู้ป่วยที่พบ RNA ยืน N หรือ E จำนวนน้อยกว่า  $10^6$  cp/ml มีไวรัสที่แพร่เชื้อได้น้อยมากหรือไม่สามารถตรวจวัดได้ [11, 12, 13] การทดสอบไม่ว่าคลาสใดก็ควรจะสามารถระบุผู้ที่แพร่เชื้อได้ในขณะนั้น การที่ไม่มีอนุภาคแพร่เชื้อได้ที่ความเข้มข้น RNA ของไวรัส  $< 10^6$  cp/ml น่าจะเนื่องจาก (i) ข้อเท็จจริงที่ว่า RNA ยืน N และ E สามารถพบได้ใน mRNA ซับจีโนมจำนวนมาก นำไปสู่การประเมินจำนวนจีโนม

มีไวรัสมากเกินจริงประมาณ 100-1000 เท่า [14] (ii) ผลในทางเทคนิคของวิธี RT-PCR ที่ใช้ค่า Ct > 35  
เนื่องจากเหตุผลจำกัด [15, 16] และ (iii) การผลิตอนุภาคไวรัสที่แพร่เชื้อไม่ได้ซึ่งพบได้ทั่วไปในไวรัส RNA  
หลายชนิด [17] 따라서ที่สอง การเพิ่มจำนวนของไวรัสแบบเอกซ์โพเนนเชียลระหว่างจำนวน  $10^3$  ถึง  $10^5$  cp/ml  
ใช้เวลาอยู่มาก ช่วงเวลาที่เหมาะสมที่จะใช้การทดสอบที่มีความไวสูงในการวินิจฉัยบุคคลจึงมีเพียงเล็กน้อย  
เท่านั้น ซึ่งสำหรับวิธี qPCR ระยะเวลาดังกล่าวสอดคล้องกับเวลาที่ไวรัสใช้ในการเพิ่มจำนวนจากค่า Ct 40 ถึง  
ประมาณ 34 ขณะนี้ยังไม่มีการระบุกรอบเวลาดังกล่าวสำหรับ SARS-CoV-2 อายุang แนวชัด [18] แต่สำหรับไว  
รัสทางเดินหายใจชนิดอื่นๆ เช่น ไข้หวัดใหญ่ และในโมเดลเฟรีตของการแพร่ SARS-CoV-2 กรอบเวลาดังกล่าว  
มีระยะเวลาประมาณหนึ่งวัน [19, 20] และสุดท้าย การตรวจคัดกรองด้วยความไวสูง หากใช้ในระหว่างการพื้นฟู  
ร่างกายซึ่งไวรัสลดจำนวนลงแล้ว ไม่น่าจะส่งผลมากนักต่อการแพร่ ทั้งนี้เนื่องจากบุคคลดังกล่าวถูกตรวจพบเชื้อ  
ขณะที่มีความสามารถในการแพร่เชื้อต่ำหรืออาจไม่มีเลย [14] ที่จริงแล้ว ในการพิจารณาเมื่อไบมนานนานี้ของ  
Cevik และคณะ [18] ได้ระบุว่าในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาครั้งใดที่สามารถเพาะเลี้ยงไวรัสที่มีชีวิตได้นานกว่า 9  
วันนับจากเริ่มปรากฏอาการ



รูป 1:

### ประสิทธิภาพของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังขึ้นอยู่กับความถี่

(A) แสดงเส้นวิถีปริมาณไวรัสต่อวันอย่างพร้อมกันที่ LOD ของการทดสอบสองแบบ และการทดสอบผลบวกตามสมมติฐานในวันที่ 6 เป็นเวลาสองวันหลังจากมีปริมาณไวรัสสูงสุด ปริมาณไวรัสที่สร้างขึ้นโดยเฉลี่ย 20 ค่าอื่นๆ แสดงเพื่อเน้นถึงความสามารถหลักหลายของเส้นวิถี (สีเทาอ่อน โปรดดูที่ส่วนวิธีการ) (B) ความสามารถในการแพร์เซ็นต์สัมพัทธ์สำหรับปริมาณไวรัสจะแสดงในการทดสอบเบื้องต้นในแผนภูมิ A รวม 35% (สีน้ำเงิน) และหลังการกักตัวรวม 65% (สีดำ) (C) ใช้โค้งการเฝ้าระวังโดยใช้การทดสอบที่ค่า LOD  $10^3$  และ  $10^5$  ตามความถี่ที่ระบุ ในเส้นวิถีของ 10,000 คน ซึ่งจะมี 35% ที่เข้ารับการกักตัวโดยแสดงอาการเมื่อปริมาณไวรัสเข้าใกล้ระดับสูงสุด หากไม่ได้รับการทดสอบและกักตัวก่อนหน้านี้ ความสามารถในการแพร์เซ็นต์หายไปโดยรวมในระหว่างการเฝ้าระวัง (สีต่างๆ) และการกักตัวเอง (ลายขีด) จะแสดงสำหรับโครงการเฝ้าระวังตามที่ระบุ เทียบกับความสามารถในการแพร์เซ็นต์รวมเมื่อไม่มีการเฝ้าระวังและการกักตัวเอง (D) แสดงผลกระทบของการเฝ้าระวังต่อความสามารถในการแพร์เซ็นต์ของ 100 คนสำหรับโครงการเฝ้าระวังแต่ละแบบและไม่มีการทดสอบ ตามที่แสดง ซึ่งแต่ละคนจะมีสีระดับตามการทดสอบหากตรวจพบการติดเชื้อในระหว่างที่มีความสามารถในการแพร์เซ็นต์ (มัธยฐาน เส้นสีดำ) หรือเป็นสีฟ้าหากไม่พบการติดเชื้อในการเฝ้าระวังหรือตรวจพบผลบวกหลังจากระยะที่แพร์เซ็นต์ได้ (มัธยฐาน เส้นสีฟ้า) ใช้หน่วยที่กำหนดขึ้นเองและปรับสเกลตามความสามารถในการแพร์เซ็นต์สูงสุดของผู้ที่เก็บตัวอย่าง

---

## ผลลัพธ์

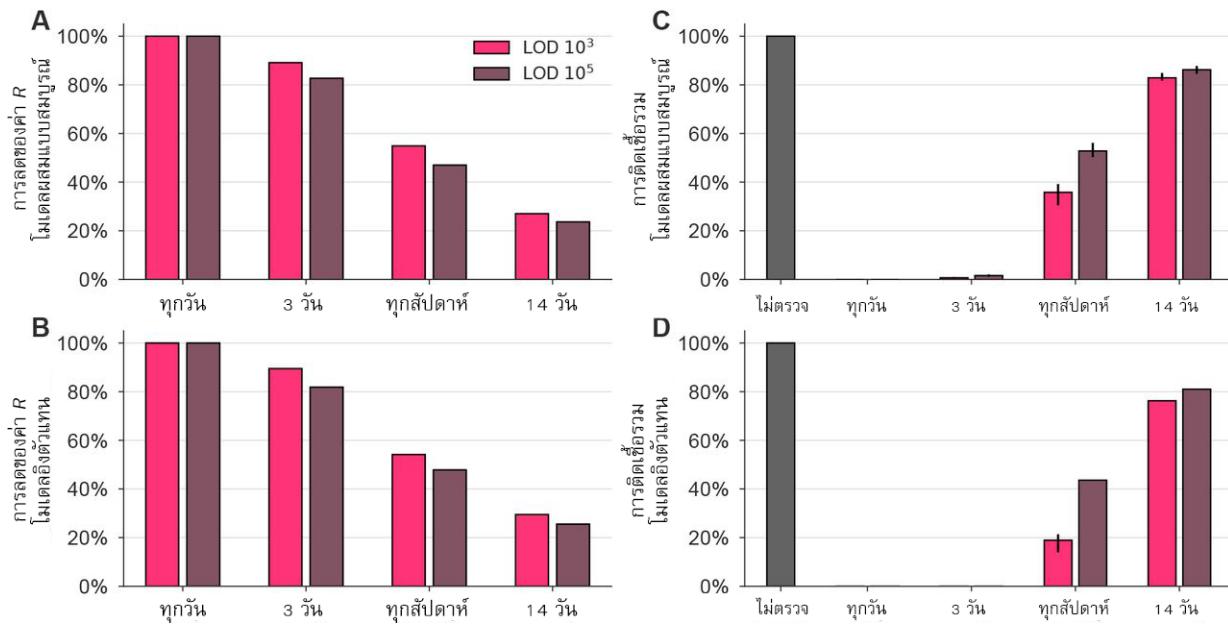
### ผลของการเฝ้าระวังต่อบุคคล

เพื่อพิจารณาว่าการทดสอบเพื่อเฝ้าระวังจะสามารถลดความสามารถในการแพร่เชื้อด้วยเฉลี่ยของบุคคลได้อย่างไร ก่อนอื่นเราได้สร้างโน้มเดลเส้นปริมาณไวรัสและความสามารถในการแพร่เชื้อของ 10,000 คน ซึ่งจำลองขึ้นโดยใช้เส้นวิถีไวรัสที่คาดการณ์ไว้จากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ตามลักษณะเด่นในแง่ระยะสั้น การเพิ่มจำนวน จำนวนสูงสุด และการลดจำนวน ดังที่ระบุในเอกสาร (ภาพประกอบ 1A โปรดดูที่ส่วน วิธีการ) จากลักษณะทางจนพลศาสตร์ของไวรัสภายในโภคสัตว์เหล่านี้ เราได้คำนวณร้อยละของความสามารถในการแพร่เชื้อด้วยรวมซึ่งการเฝ้าระวังและการกักตัวจะช่วยบรรเทาได้ (ภาพประกอบ 1B) โดยใช้การทดสอบที่ค่า LOD  $10^3$  และ  $10^5$  โดยใช้ความถี่ต่างๆ จากขั้นตอนนี้จะถือว่าความสามารถในการแพร่เชื้อเป็นสัดส่วนกับลักษณะที่มีของปริมาณไวรัสมากกว่าค่าปกติคือ  $10^6$  cp/ml (โดยมีอีกสมมติฐานหนึ่งในการวิเคราะห์ความไว โปรดดูที่ข้อมูลเสริม) ซึ่งสอดคล้องกับสิ่งที่สำรวจพบ นั่นคือผู้ป่วยในระยะก่อนแสดงอาการจะแพร่เชื้อได้มากที่สุดในช่วงเวลาเพียงไมนานก่อนเริ่มปรากฏอาการ [21] และเป็นหลักฐานสนับสนุนว่า ประสิทธิภาพของการแพร่ไวรัสสอดคล้องกับปริมาณไวรัสสูงสุด ซึ่งทราบในระหว่างการแพร่ระบาดของโรค寨卡ไวรัสเมื่อปี 2003 ซึ่งมีความเชื่อมโยงกัน [22, 23] เรายังสามารถว่าผู้ป่วย 35% จะเข้าสู่การกักตัวโดยแสดงอาการภายในสามวันของช่วงที่มีปริมาณไวรัสสูงสุดหากไม่ได้รับการทดสอบและกักตัวก่อนหน้านั้น และมี 65% ที่มีอาการเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีอาการใดๆ จึงไม่ได้รับการกักตัวเว้นแต่จะพบจากการตรวจเพื่อเฝ้าระวัง เราได้สร้างโน้มเดลการติดเชื้อด้วยไม่แสดงอาการและแสดงอาการขึ้นจากผลลัพธ์เมื่อไมนานนาน โดยใหม่ปริมาณไวรัสเริ่มแรกเท่ากัน [1, 24, 25, 26] แต่กลุ่มที่ไม่แสดงอาการมีการกำจัดเชื้อที่รวดเร็วกว่า [24, 26, 27, 28, 29] (โปรดดูที่ส่วน วิธีการ) การวิเคราะห์นี้ได้แสดงให้เห็นว่าการทดสอบระหว่างสองคลัสเตอร์มีความแตกต่างเพียงเล็กน้อยเท่านั้นในการช่วยลดความสามารถในการแพร่เชื้อ พนักงานตรวจสอบระหว่างวันหรือทุกสามวันจะช่วยลดความสามารถในการแพร่เชื้อด้วยรวมของบุคคลได้อย่างมาก และสามารถได้ประมาณ 65% เมื่อทำการตรวจทุกสัปดาห์ และ < 50% หากทำการตรวจทุกสองสัปดาห์ (ภาพประกอบ 1C) เนื่องจากปริมาณไวรัสและความสามารถในการแพร่เชื้อในแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกันไป เราจึงได้วิเคราะห์ผลกระทบของหลักเกณฑ์การเฝ้าระวังที่แตกต่างกันต่อการแยกแยะความสามารถในการแพร่เชื้อของบุคคลด้วย ซึ่งชี้ให้เห็นว่าอย่างมีการทดสอบขึ้นเป็นระยะๆ มากขึ้น ก็ยิ่งทำให้มีโอกาสมากขึ้นที่บุคคลเหล่านี้จะได้ผลตรวจเป็นบวกหลังจากที่พากษาไม่สามารถแพร่เชื้อได้อีกต่อไปหรือตรวจไม่พบก่อนหน้านั้น (ภาพประกอบ 1D)

### ผลของการเฝ้าระวังต่อประชากร

ข้างต้นเป็นข้อมูลที่ถือว่าการติดเชื้อในแต่ละรายเป็นอิสระจากกัน ในการตรวจสอบผลของกลุ่มที่การตรวจเพื่อเฝ้าระวังในระดับประชากร เราใช้การจำลองเพื่อเฝ้าสังเกตว่าการระบาดใหญ่ถูกจำกัดหรือเป็นไปอย่างไม่มีการควบคุม พร้อมกับปรับเปลี่ยนความถี่ของการตรวจ ในช่วงตั้งแต่การตรวจทุกวันไปจนถึงการตรวจทุก 14 วัน โดยพิจารณาค่า LOD  $10^3$  และ  $10^5$  ตามการทดสอบแบบเดียวกัน ด้วยวิธี RT-qPCR และ RT-LAMP / วิธีแบบเร็ว ตามลำดับ เราได้รวมเส้นวิถีปริมาณไวรัสของบุคคลไว้ในโน้มเดลระบาดวิทยาสองโน้มเดล เพื่อให้มั่นใจว่าการสังเกตที่สำคัญจะเป็นอิสระจากวิธีการสร้างโน้มเดลอย่างได้อย่างหนึ่ง โน้มเดลแรกเป็นโน้มเดลแบบสมดุลโดยสมบูรณ์อย่างง่าย แสดงกลุ่มประชากร 20,000 คน ซึ่งคล้ายกับในมหาวิทยาลัยขนาดใหญ่ โดยมีค่าการติดเชื้อจากภายนอกคงที่ที่ประมาณหนึ่งครั้งต่อวัน โน้มเดลที่สองเป็นโน้มเดลอิงตัวแทนซึ่งได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้ โดยใช้โครงสร้างการสัมผัสทั้งภายในครัวเรือนและแบ่งชั้นอายุซึ่งอิงข้อมูลจุลภาคจากการสำรวจ

สำมะโนประชากรในเมืองแห่งหนึ่งซึ่งเป็นตัวแทนของนครนิวยอร์ก [30] โดยเราระบุต้นจาก 100 เคส และไม่มีการติดเชื้อจากภายนอกเพิ่มเติม โดยจำลองปริมาณไวรัสในบุคคลสำหรับการติดเชื้อแต่ละเคส และผู้ที่ได้รับผลการตรวจเป็นบวกจะถูกกักตัว แต่ไม่ได้รวมการติดตามและเฝ้าสังเกตการติดต่อไว้ด้วย เพื่อให้การประมาณการณ์ผลกระทบของการเฝ้าระวังเพียงอย่างเดียวเป็นไปอย่างรวดกุม [31, 32] รายละเอียดและพารามิเตอร์ของโมเดลได้อธิบายไว้อย่างสมบูรณ์ในส่วน วิธีการ เราสังเกตว่าการใช้โคงการเฝ้าระวังที่ใช้การตรวจทั้งสองวิธีและมีความถี่ในการตรวจสูง สามารถจำกัดการแพร่ของไวรัสได้ โดยวัดผลทั้งจากการลดลงของค่าความสามารถในการแพร่  $R$  (ภาพประกอบ 2A และ B สำหรับขั้นตอนการคำนวณโปรดดูที่ส่วน วิธีการ) และจากการติดเชื้อร่วมซึ่งยังคงอยู่แม้จะใช้โคงการเฝ้าระวังที่แตกต่างกัน โดยแสดงเทียบกับกรณีที่ไม่มีการเฝ้าระวัง (ภาพประกอบ 2C และ D) และพบว่าความถี่ในการทดสอบคือปัจจัยหลักของการควบคุมการระบาดใหญ่ในระดับประชากร โดยที่การใช้วิธีทดสอบที่มีความไวสูงขึ้นให้ผลที่ดีกว่าเพียงเล็กน้อยเท่านั้น การตรวจสอบการจำลองโดยตรงแสดงให้เห็นว่าเมื่อไม่มีการตรวจเพื่อเฝ้าระวังหรือตรวจทุกสองสัปดาห์ จะไม่มีการควบคุมการติดเชื้อ ในขณะที่การตรวจเพื่อเฝ้าระวังทุกสัปดาห์เมื่อว่าจะใช้  $LOD = 10^3$  หรือ  $10^5$  ต่ำกว่าสามารถยับยั้งระลอกการติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ (แสดงตัวอย่างใน ภาพประกอบ S1)



รูป 2:

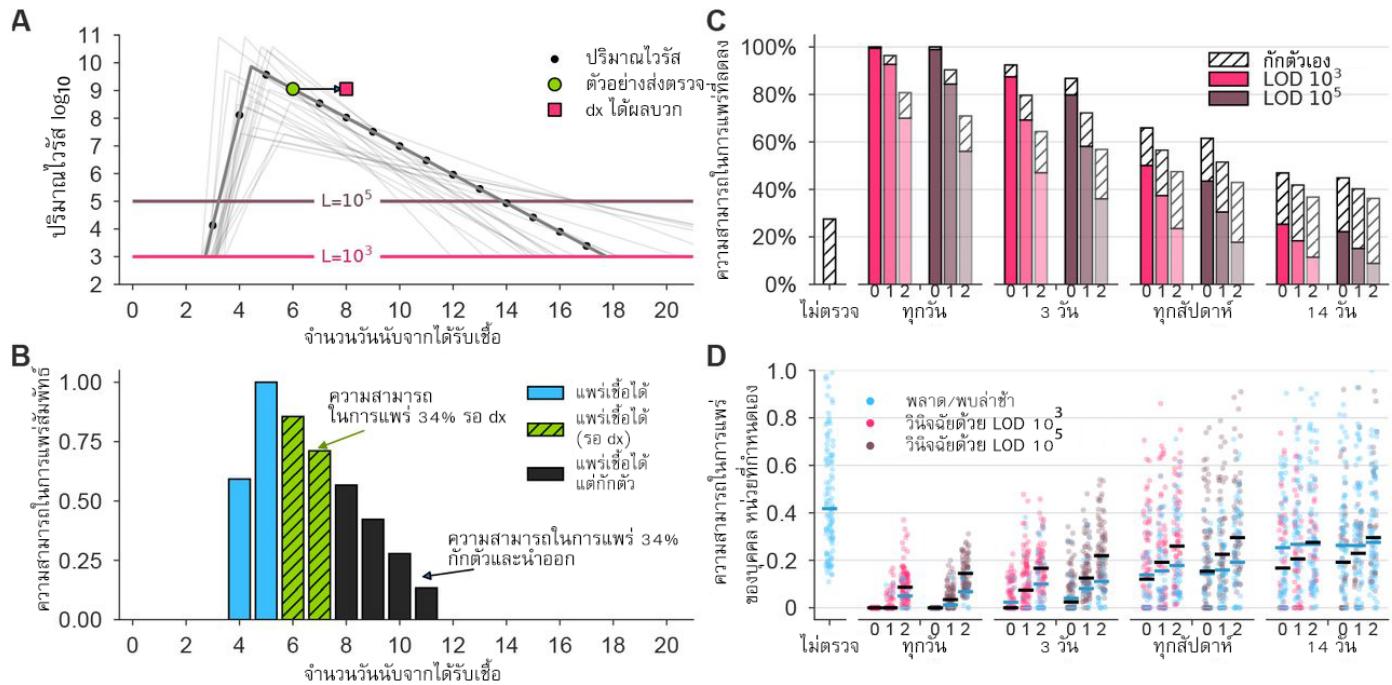
### การตรวจเพื่อเฝ่าระงับส่งผลการทดสอบต่อพลวัตของโรค

ทั้งโน้มเดลแบบแบ่งกลุ่มประชากรผสานโดยสมบูรณ์ (ແຄວນ) และโนມเดลອີງຕົວແທນ (ແຄວລ່າງ) ຕ່າງກີໄດ້ຮັບผลการทดสอบຈາກໂຄຮງການເຝັ້ງສິນ (A, B) ການตรวจທີ່ນໍອຍຍິ່ງຂັ້ນຈະລັດຄ່າຄວາມສາມາດໃນການແພຣ  $R$  ໄດ້ຍ່າງມີປະສິທິກິາພ ຊຶ້ງແສດງເປັນຮ້ອຍລະທີ່ຄ່າ  $R_0$  ລດລັງ  $100 \times (R_0 - R)/R_0$  ອ່ານ  $R$  ໄດ້ມາຈາກການປະມານຈາກການຈຳລອງພລວັດຢ່າງເປັນອີສະ 50 ຄັ້ງ (ໂປຣດູທີ່ສ່ວນ ວິທີການ) (C, D) ເມື່ອເປົ້າຍິນເຫັນກັນໄມ້ມີການตรวจ (ແທ່ງຂ້ອມຸລສື່ເທາ) ຈະພວວກການເຝັ້ງສິນຂ່າຍຍັບຍັງຈຳນວນການຕິດເຊື້ອຮັມໄດ້ໃນໂນມเดລທັງສອງແບບເມື່ອທ່າການตรวจທຸກວັນທີ່ສິນສັນກັນ ແຕ່ສາມາດຮຽກຮ່າງຈຳນວນເຄສຽມໄດ້ເພີ່ມບາງສ່ວນເມື່ອການตรวจທຸກສັບດາຫຼາກ ສອງສັບດາຫຼາກ ແກ່ນຂ້ອມຸລພລາດຮຽກຮ່າງສ່ວນໃໝ່ 95% ສໍາຮັບການຈຳລອງທີ່ເປັນອີສະ 50 ຄັ້ງ

ความสัมพันธ์ระหว่างความไวของการทดสอบและความถี่ของการทดสอบที่จำเป็นสำหรับการควบคุมการแพร์ราบัดทั้งในโมเดลสมมูลและโมเดลอิงด้วยแทน มีความสอดคล้องกันในตัวอย่างต่างๆ ซึ่งแสดงไว้ใน **ภาพประกอบ 2** และยังพบความสัมพันธ์ดังกล่าวเมื่อใช้ความถี่หรือความไวในการตรวจค่าอื่นๆ รวมถึงในส่วนของที่ไม่แสดงอาการ เราได้จำลองโมเดลทั้งสองแบบด้วยค่า LOD  $10^3$ ,  $10^5$  และ  $10^6$  และช่วงการตรวจดังแต่ทุกวันไปจนถึงทุก 14 วัน เราได้วัดผลของนิยามการเฝ้าระวังแต่ละรูปแบบด้วยจำนวนการติดเชื้อร่วม (**ภาพประกอบ S2A และ B**) และต่อค่า R (**ภาพประกอบ S2C และ D**) ใน **ภาพประกอบ 2** เราได้สร้างโมเดลความสามารถในการแพร์เชื้อเป็นสัดส่วนกับ  $\log_{10}$  ของปริมาณไวรัส เพื่อบรุ่งสิ่งที่ค้นพบเหล่านี้มีความอ่อนไหวต่อความสัมพันธ์ตามการจำลองนี้หรือไม่ เราจึงได้ทำการจำลองที่คล้ายกันโดยใช้ความสามารถในการแพร์เชื้อที่เป็นสัดส่วนกับปริมาณไวรัส (**ภาพประกอบ S3**) หรือมากกว่า  $10^6/\text{ml}$  อย่างสม่ำเสมอ (**ภาพประกอบ S4**) เราพบว่าผลลัพธ์มีความคงทนต่อความแปรปรวนที่สูงเหล่านี้ ในความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการแพร์เชื้อและปริมาณไวรัสที่ได้จำลองขึ้น เพื่อระบุเพิ่มเติมว่าผลลัพธ์ของเราขึ้นอยู่กับสัดส่วนที่แน่นอน 35% ของผู้ที่ถือว่าแสดงอาการในเชิงพฤติกรรมหรือไม่ เราได้ทำการวิเคราะห์ความไวโดยใช้จำนวนผู้ที่แสดงอาการน้อยลง (20%) หรือมากขึ้น (50%) และพบว่าผลลัพธ์ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (**ภาพประกอบ S5**)

#### ผลกระทบของผลการตรวจที่ล่าช้า

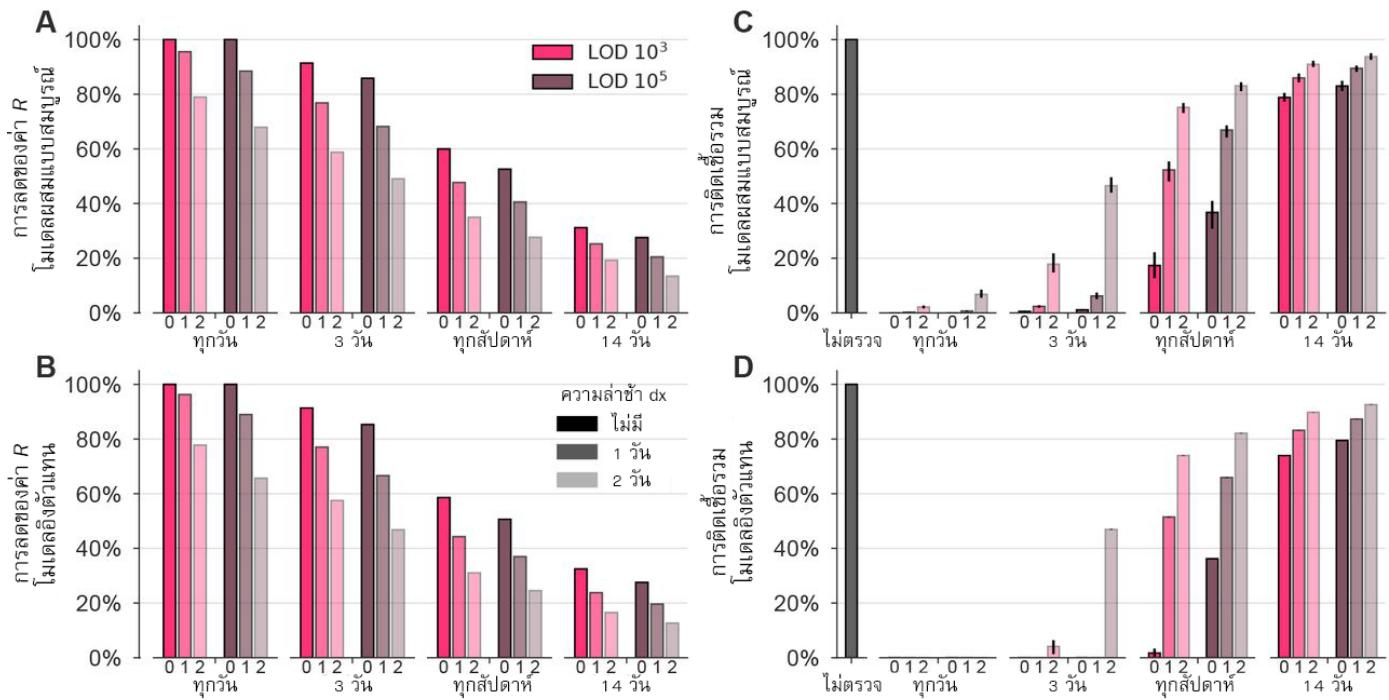
ตัวแปรที่สำคัญอย่างหนึ่งในการตรวจเพื่อเฝ้าระวังคือระยะเวลาในการรายงานผลส่งผลอย่างไรต่อการควบคุมการระบาดใหญ่ เราจึงได้ทำการวิเคราะห์อีกครั้ง ทั้งการลดความสามารถในการแพร์เชื้อของบุคคล รวมถึงทำการจำลองทางระบาดวิทยา ต่างๆ โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรายงานผลทันที (สอดคล้องกับวิธีตรวจแบบเร็วในสถานที่ดูแล) ล่าช้านึงวัน และล่าช้าสองวัน (**ภาพประกอบ 3A และ B**) ความล่าช้าในการรายงานผลจะทำให้การลดความสามารถในการแพร์เชื้อของบุคคลทำได้น้อยลง เห็นได้จากความสามารถในการแพร์เชื้อร่วมที่ลดลง (**ภาพประกอบ 3C**) การแจกแจงความสามารถในการแพร์เชื้อของบุคคล (**ภาพประกอบ 3D**) หรือพลวัตของโมเดลทางระบาดวิทยา (**ภาพประกอบ 4**) ผลลัพธ์ดังกล่าวมีความคงทนต่อความสัมพันธ์ในการจำลองระหว่างความสามารถในการแพร์เชื้อและปริมาณไวรัสในโมเดลทั้งสองแบบ รวมถึงสำหรับความไวและความถี่ของการตรวจระดับต่างๆ (**ภาพประกอบ S6**) ผลลัพธ์เหล่านี้เน้นย้ำให้เห็นว่าความล่าช้าในการรายงานผลจะนำไปสู่ประสิทธิภาพที่ลดลงอย่างมากในการควบคุมการระบาดของไวรัส และยังเน้นย้ำว่าการรายงานผลที่รวดเร็วเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่งในการตรวจเพื่อเฝ้าระวังไม่ว่ารูปแบบใด ผลลัพธ์เหล่านี้ยังสนับสนุนว่าขีดจำกัดของการตรวจที่ดีขึ้นจะเกิดประโยชน์เพียงเล็กน้อยเท่านั้น



### รูป 3:

#### ประสิทธิผลของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังจะด้อยลงเนื่องจากความล่าช้าของการรายงานผล

(A) แสดงเส้นวิถีปริมาณไวรัสตัวอย่างพร้อมเกณฑ์ LOD ของการทดสอบสองแบบ และการทดสอบผลบวกตามสมมติฐานในวันที่ 6 แต่รายงานผลลัพธ์ในวันที่ 8 ปริมาณไวรัสที่สร้างขึ้นโดยเพ็นสุน 20 ค่าอื่นๆ แสดงเพื่อเน้นถึงความหลากหลายของเส้นวิถี (สีเทาอ่อน โปรดูที่ส่วน วิธีการ) (B) แสดงความสามารถในการแพร์เซ็นต์สัมพัทธ์สำหรับปริมาณไวรัสในการทดสอบเบื้องต้นในแผนภูมิ A (ผลรวม 35% สีฟ้า) และหลังการทดสอบในช่วงก่อนการวินิจฉัย (รวม 34% สีเขียว) และหลังจากกักตัวแล้ว (รวม 31% สีดำ) (C) โครงการเฝ้าระวังที่ใช้วิธีทดสอบด้วยค่า LOD 10<sup>3</sup> และ 10<sup>5</sup> ด้วยความถี่ตามที่ระบุ และได้รับผลการตรวจหลังจาก 0, 1 หรือ 2 วัน (แสดงด้วยข้อความขนาดเล็กใต้แท่งข้อมูล) นำไปใช้กับเส้นวิถีสำหรับ 10,000 คน ซึ่งมี 35% ที่แสดงอาการและกักตัวหลังจากที่มีปริมาณไวรัสสูงสุดหากไม่ได้รับการตรวจและกักตัวก่อนหน้านั้น ความสามารถในการแพร์เซ็นต์หายไปโดยรวมในระหว่างการเฝ้าระวัง (สีดำๆ) และการกักตัวเอง (ลายขีด) จะแสดงเทียบกับความสามารถในการแพร์เซ็นต์รวมเมื่อไม่มีการเฝ้าระวังและการกักตัวเอง ความล่าช้าส่งผลอย่างมากต่อการลดความสามารถในการแพร์เซ็นต์ (D) แสดงผลกระทบของการเฝ้าระวังที่มีความล่าช้าในการส่งผลการวิเคราะห์ 0, 1 หรือ 2 วัน (ข้อความขนาดเล็กใต้แกน) ต่อความสามารถในการแพร์เซ็นต์ของ 100 คนสำหรับโครงการเฝ้าระวังแต่ละแบบและไม่มีการทดสอบ ตามที่แสดง ซึ่งแต่ละคนจะมีสีระดับตามการทดสอบหากตรวจพบการติดเชื้อในระหว่างที่มีความสามารถในการแพร์เซ็นต์ (มัธยฐาน เส้นสีดำ) หรือเป็นสีฟ้าหากไม่พบการติดเชื้อในการเฝ้าระวังหรือได้ผลวิเคราะห์เป็นบวกหลังจากระยะที่แพร์เซ็นต์ได้ (มัธยฐาน เส้นสีฟ้า) ใช้หน่วยที่กำหนดขึ้นเองและปรับสเกลตามความสามารถในการแพร์เซ็นต์สูงสุดของผู้ที่เก็บตัวอย่าง



รูป 4:

#### ความล่าช้าในการรายงานจะลดผลในทางระนาดวิทยาของการกักตัวเนื่องจากการเฝ้าระวัง

ประสิทธิภาพของโครงการเฝ้าระวังจะลดลงอย่างมากเมื่อมีความล่าช้าในการรายงานผล ทั้งในโมเดลแบบแบ่งกลุ่มประชากรผสมโดยสมบูรณ์ (ແຄວນ) และโน้มเดลອິງຕົວແທນ (ແຄວລ່າງ) (A, B) ແສດຜລກຮບບານຂອງການເຟຳຮວງທຸກວັນ ທຸກ 3 ວັນ ທຸກສັປັກ ຂໍ້ອທຸກສອງສັປັກ ສໍາຮັບຄ່າຄວາມສາມາດໃນການພຽງ  $R$  ຊຶ່ງຄ້ານາລຸໄດ້ຈາກ  $100 \times (R_0 - R)/R_0$  ສໍາຮັບຄ່າ LOD  $10^3$  ແລະ  $10^5$  ແລະມີຄວາມລ່າຍ້າ 0, 1 ອື່ນ 2 ວັນ (ຂອງຄວາມຂາດເລັກໃດແກ່ນ) ຄ່າ  $R$  ໄດ້ມາຈາກການປະມານຈາກການຈໍາລັອງພລວດຕອຍໆຢ່າງເປັນອີສະ 50 ຄຣັງ (ໂປຣດູທີ່ສຸວນ ວິຊີການ) (C, D) ເຟີ່ມີຄວາມລ່າຍ້າໃນການຕຽບກັບກໍາໄໝການຕຽບກັບໃຫ້ຂໍ້ມູນລືສີເທິງ ຈະພວ່າການເຟຳຮວງຂ່າຍຍັນຍັງຈຳນັວນ ການຕິດເຂົ້າຮວມໄດ້ໃນໂມດີລັບທັງສອງແບບມີທຳການຕຽບທຸກວັນຫຼືທຸກສາມວັນ ແດ້ຜລກການຕຽບກັບທີ່ລ່າຍ້າຈະທຳໃຫ້ບຣເທາຈຳນັວນເຄສຽມໄດ້ເພີ່ມບາງສ່ວນທ່ານັ້ນ ແມ່ຈະທຳການຕຽບທຸກວັນຫຼືທຸກ 3 ວັກສັປັກ ແລ້ວຂໍ້ມູນພິດພລາດ ຮະບຸຄວນໄທລ໌ສ່ວນໃນ 95% ສໍາຮັບການຈໍາລັອງທີ່ເປັນອີສະ 50 ຄຣັງ

## สิ่งที่ค้นพบมีความเป็นทั่วไปเพียงได้ต่อความเปลี่ยนแปลงของสมมติฐานในการจำลอง

แต่ละชุมชนมีผลลัพธ์ของการแพร่ที่ต่างกันไป เนื่องจากความแตกต่างของอัตราการติดเชื้อจากภายนอกชุมชน และในแง่ความสามารถในการแพร่พื้นฐาน  $R_0$  ซึ่งปัจจัยทั้งสองประการจะส่งผลต่อความถี่และความไวของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังที่ต้องดำเนินการ เราได้ทำการวิเคราะห์สองครั้ง เพื่อแสดงประเด็นดังกล่าว ก่อนอื่น เราได้ปรับเปลี่ยนอัตราการติดเชื้อจากภายนอกเขามายังโนเดลแบบสมดุลของเรา และยืนยันได้ว่าเมื่ออัตราการติดเชื้อจากภายนอกสูงขึ้น จะต้องทำการตรวจเพื่อเฝ้าระวังบ่อยยิ่งขึ้นเพื่อป้องกันการแพร่ระบาด (ภาพประกอบ S7A) อันดับที่สอง เราได้ปรับเปลี่ยนค่าความสามารถในการแพร่  $R_0$  ระหว่างผู้ที่ติดเชื้อในทั้งสองโนเดล และสามารถยืนยันได้ว่าเมื่อค่า  $R_0$  สูงขึ้น จะจำเป็นต้องทำการตรวจเพื่อเฝ้าระวังก็ขึ้นเช่นกัน (ภาพประกอบ S7B และ C) ซึ่งน่าจะสอดคล้องกับสภาพของสถาบันต่างๆ เช่น วิทยาลัย วิทยาเขต หรือฐานทัพ ซึ่งมีการเรียนในชั้นเรียนหลายครั้งหรือพักอาศัยในหอพัก ซึ่งน่าจะเป็นการเพิ่มอัตราการติดต่อ ดังนั้น กลยุทธ์ที่เฉพาะเจาะจงในการเฝ้าระวังที่ประสบความสำเร็จจะขึ้นอยู่กับความชุกของโรคและอัตราการแพร่ในชุมชนในขณะนั้น

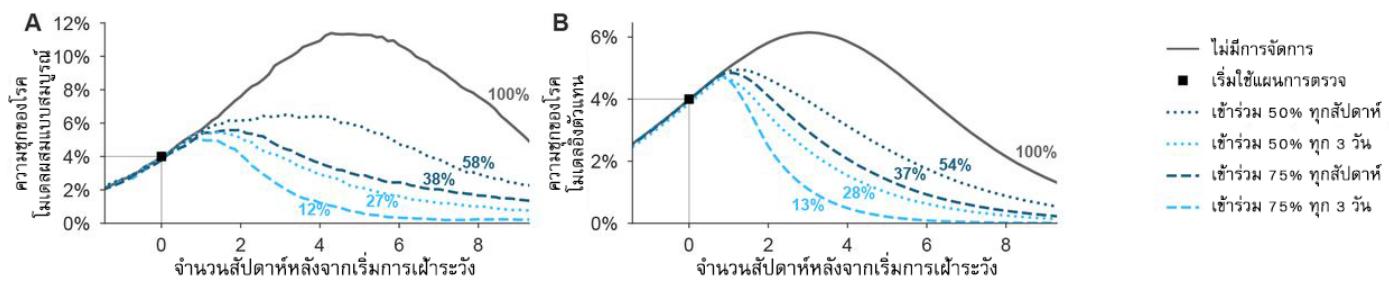
ความเป็นทั่วไปของสิ่งที่เราค้นพบต่อพารามิเตอร์ทางระบาดวิทยาที่แตกต่างกัน (ภาพประกอบ S7) ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไวรัสและความสามารถในการแพร่เชื้อ (ภาพประกอบ S3 และ S4) และสัดส่วนของผู้ที่แสดงอาการ (ภาพประกอบ S5) ได้ทำให้เรารับคิดว่าสูตรคณิตศาสตร์ที่มีความเป็นทั่วไปมากขึ้นจะสามารถคาดการณ์ค่า  $R$  โดยไม่ต้องทำการจำลองทางระบาดวิทยาได้หรือไม่ เราได้หาสูตรดังกล่าว (ข้อความเสริม S1) และพบว่าค่า  $R$  ที่สูตรดังกล่าวได้คาดการณ์ไว้มีความสัมพันธ์กับค่าโดยประมาณจากการจำลองอย่างเกือบสมบูรณ์แบบ (ค่า  $r$  ของเพียร์สัน =  $0.998$ ,  $p < 10^{-6}$  ภาพประกอบ S8) ซึ่งเป็นวิธีทางคณิตศาสตร์สำหรับใช้ทดสอบการวิเคราะห์ความไวโดยใช้การจำลอง

## การตรวจเพื่อเฝ้าระวังเพื่อบรรเทาการระบาดให้ญี่ที่ดำเนินอย่างต่อเนื่อง

ผลกระทบของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังต่อผลลัพธ์ของการแพร่ ทำให้เราตั้งข้อสันนิษฐานว่าจะสามารถใช้การตรวจเพื่อเฝ้าระวังเป็นเครื่องมือเชิงรุกในการบรรเทาการระบาดให้ญี่ที่ดำเนินอย่างต่อเนื่องได้ เพื่อทดสอบความติดเชื้อ เราได้จำลองสถานการณ์การแพร่ระบาดโดยใช้ห้องโนเดลแบบสมดุลโดยสมบูรณ์และโนเดลอิ่งตัวแทน แต่มีปัจจัยเพิ่มเติมสามอย่าง ประการแรก เราเชื่อว่าในการระบาดให้ญี่ที่ดำเนินอย่างต่อเนื่อง การเข้าจัดการเพื่อบรรเทาปัญหาด้วยวิธีอื่นๆ สามารถลดค่าความสามารถในการแพร่ได้ในระดับหนึ่งอย่างแน่นอน ประการที่สอง เราพิจารณาว่าบางคนอาจไม่ต้องการหรือไม่สามารถเข้าร่วมในโครงการเฝ้าระวัง SARS-CoV-2 ได้ ประการที่สาม เราเชื่อว่าหากทำการเก็บรวบรวมตัวอย่างสำหรับการตรวจในสเกลใหญ่ อาจส่งผลให้การเก็บตัวอย่างมีความบกพร่อง ส่งผลให้อัตราผลลบลงเพิ่มขึ้น โดยไม่เกี่ยวข้องกับความไวในการวิเคราะห์ของชุดวิเคราะห์ ปัจจัยปรับเปลี่ยนเหล่านี้ได้อธิบายไว้อย่างสมบูรณ์ในส่วน วิธีการ

เราได้จำลองการระบาดให้ญี่ซึ่งเริ่มใช้การตรวจเพื่อเฝ้าระวังเมื่อความชุกของโรคเพิ่มขึ้นถึง 4% เมื่อไม่มีการควบคุม จากผลลัพธ์ของการวิเคราะห์ก่อนหน้านี้ของเรา เราได้พิจารณาการตรวจที่รวดเร็วแต่ความไวน้อยกว่าซึ่งมีค่า LOD  $10^5$  cp/ml และมีความล่าช้าในการรอผลศูนย์วัน แล้วคาดว่า 10% ของตัวอย่างที่ควรจะได้ผลบวกจะได้ผลลบเนื่องจากการเก็บตัวอย่างอย่างไม่เหมาะสม จากนั้นเราได้ตรวจสอบสถานการณ์ต่างๆ สำหรับการตรวจทุก 3 วันและทุก 7 วัน โดยมีผู้เข้าร่วม 50% หรือ 75% และเริ่มต้นจากค่า  $R_0 = 1.5$  เนื่องจากมีการบรรเทาบางส่วน เราพบว่าการตรวจเพื่อเฝ้าระวังคน 75% ทุก 3 วันส่งผลเพียงพอที่จะทำให้การระบาดให้ญี่ยุติลงภายใน 6 สัปดาห์ และลดอัตราการเกิดโรคสะสมได้ถึง 88% และการกำหนดตัวแปรรูปแบบอื่นๆ ก็ล้วนประสบความสำเร็จเช่นกัน แต่ส่งผลในการบรรเทาปัญหาได้ช้ากว่า โดยเฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่จัดการ

ได้ (ภาพประกอบ 5) สังเกตได้ว่าแม้ทำการตรวจทุกสัปดาห์โดยมีผู้เข้าร่วมเพียง 50% ก็สามารถลดจุดสูงสุดและระยะเวลาของการแพร่ระบาดได้ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแม้ทำการตรวจเพื่อเฝ้าระวังเพียงบางส่วนโดยใช้วิธีทดสอบที่มีความไวไม่เลกูลต่ำกว่าวิธี PCR 100 เท่า ก็เป็นประโยชน์ในด้านสาธารณสุขหากทำบ่อยครั้ง (ภาพประกอบ 5) เมื่อทดสอบการจำลองเหล่านี้อีกครั้งโดยใช้วิธีทดสอบที่มีค่า LOD 10<sup>0</sup> ก็ได้ผลลัพธ์ที่คล้ายกัน (ภาพประกอบ S9) เพื่อให้ผลเหล่านี้ใช้ได้ทั่วไปมากขึ้น เราได้ปรับสูตรคณิตศาสตร์ของเรามีค่าดัชนีผลกระทบของการปฏิเสธการเข้าร่วมของบุคคลและความไวที่เกี่ยวข้องกับตัวอย่างทดสอบ ต่อค่าความสามารถในการแพร่ R (โปรดดูข้อความเสริม S1)



รูป 5:

### การตรวจเพื่อเฝ้าระวังช่วยยับยั้งการระบาดให้หยุดที่ดำเนินอย่างต่อเนื่องได้

การตรวจและกักตัวผู้ที่ติดเชื้อเป็นวงกว้างจะช่วยลดความชุกของโรคสำหรับทั้งโน้มเดลแบ่งกลุ่มประชากรแบบผสมโดยสมบูรณ์ (A) และโน้มเดลอิงตัวแทน (B) อนุกรมเวลาของความชุกของโรค ซึ่งวัดเป็นจำนวนรวมของผู้ที่ติดเชื้อ จะแสดงไว้สำหรับกรณีที่ไม่มีการจัดการ (เส้นทึบ) และมีสถานการณ์การตรวจเพื่อเฝ้าระวัง (เส้นประแบบต่างๆ โปรดดูคำอธิบายแผนภูมิ) การตรวจเพื่อเฝ้าระวังจะเริ่มขึ้นเฉพาะเมื่อความชุกของโรคเพิ่มถึง 4% (กรอบ) และอนุกรมเวลาจะเลื่อนไปโดยให้การทดสอบเริ่มต้นที่  $t = 0$  สถานการณ์ต่างๆ จะแสดงถึงผลกระทบของการตรวจที่มีค่า LOD  $10^5$  โดยไม่มีความล่าช้า และถือว่าตัวอย่าง 10% มาจากการเก็บรวมรวมตัวอย่างในสถานการณ์ที่มีการตรวจอย่างกว้างขวาง คำอธิบายจะแสดงจำนวนรวมของการติดเชื้อหลังจากมีการจัดการ เป็นร้อยละของสถานการณ์ที่ไม่มีการจัดการซึ่งระบุด้วยค่า 100% โปรดดูภาพประกอบ S9 สำหรับการจำลองแบบเดียวกันโดยใช้วิธีตรวจที่มีค่า LOD  $10^6$

## การอภิปราย

ผลของเราร่วมให้เราสรุปได้ว่าสามารถใช้การตรวจเพื่อเฝ้าระวังผู้ที่ไม่แสดงอาการเพื่อจำกัดการแพร่ของ SARS-CoV-2 ได้อย่างไรก็ตาม สิ่งที่เราค้นพบอยู่ภายใต้ข้อจำกัดบางประการ ประการแรก ความไวของการตรวจ อาจขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ นอกเหนือจากค่า LOD เช่น ความไม่สม่ำเสมอของผู้ผลิต และการเก็บตัวอย่างทางคลินิกอย่างไม่เหมาะสม [33] แม้กรณีหลังอาจปรับปรุงได้ด้วยการใช้วิธีการต่างๆ ในการเก็บตัวอย่าง เช่น ใช้การตรวจด้วยน้ำลาย [34] ประการที่สอง ความแตกต่างในแบบประสิทธิภาพอย่างแน่นชัดระหว่างแผนการทดสอบแบบต่างๆ จะขึ้นอยู่กับว่าโมเดลของเราสอดคล้องกับลักษณะทางจนพลศาสตร์และแบบแผนความสามารถในการแพร่เชื้อของไวรัสเพียงใด [21] โดยเฉพาะในระหว่างช่วงที่เพิ่มจำนวนแบบอัตราเร่งตั้งแต่ได้รับเชื้อจนถึงระยะที่มีปริมาณไวรัสสูงสุด การพิจารณาพลวัตภายในโศสต์เหล่านี้อย่างต่อเนื่องจะช่วยเพิ่มผลกระทบและคุณค่าของ การศึกษาด้วยการสร้างโมเดลครั้งนี้และครั้งอื่นๆ [31, 32, 35, 36] ท้ายสุด เราได้สร้างโมเดลการเข้าร่วมแผนการตรวจเพื่อเฝ้าระวัง (หรือการปฏิเสธการเข้าร่วม) ว่าเป็นอิสระระหว่างบุคคลในทางสถิติ แต่พบว่า พฤติกรรมเกี่ยวกับสุขภาพมีความสัมพันธ์กันในทางสังคม [37] และทางภูมิศาสตร์ [38, 39] การปฏิเสธเข้าร่วมการตรวจเพื่อเฝ้าระวังหรือปฏิเสธการกักตัวเมื่อได้ผลตรวจเป็นบวกเป็นกลุ่มใหญ่อาจเป็นอุปสรรคที่ท้าทายในการปรับใช้แผน

สิ่งที่เราค้นพบได้ขึ้นให้เห็นว่าผลกระทบของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังสามารถได้จากการลดลงของค่าความสามารถในการแพร่ R เมื่อเชื่อมโยงแผนการตรวจหนึ่งเข้ากับการลดลงของค่า R ระดับหนึ่ง จะสามารถประเมินผลกระทบของแผนการตรวจและสามารถนำไปใช้เป็นการทั่วไปได้โดยไม่ต้องทำการจำลองที่ซับซ้อน ตัวอย่าง เช่น เป็นไปได้ที่จะประมาณค่าสูงสุดของความล่าช้าในการรอผลที่ยอมรับได้ หรือความถี่ในการทดสอบต่อสุดที่จำเป็นในการทำให้ค่า R ลดลงต่ำกว่าหนึ่ง ตามสมมติฐานที่ผู้ใช้กำหนดและเฉพาะเจาะจงกับสถานการณ์ เพื่อความสะดวกในการนำไปใช้เป็นการทั่วไปและการวางแผนสถานการณ์ตั้งกล่าว เอกสารนี้จึงได้รวมเครื่องมือคำนวณซึ่งเป็นโอเพนซอร์สไว้ด้วย

ประเด็นที่สำคัญอย่างยิ่งคือขอกำหนดสำหรับการตรวจเพื่อเฝ้าระวังไม่เหมือนกับการทดสอบทางคลินิก การวินิจฉัยทางคลินิกมุ่งเป้าผู้ที่แสดงอาการ ต้องการความแม่นยำและความไวสูง และไม่มีข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่าย เนื่องจากการตรวจเหล่านี้เน้นผู้ที่แสดงอาการและบุคคลเหล่านี้สามารถกักตัวได้ ความล่าช้าของการวินิจฉัยจึงไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อเพิ่มเติม แตกต่างจากผลของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังในผู้ที่ไม่แสดงอาการ ซึ่งต้องการผลตรวจที่รวดเร็ว เนื่องจากความล่าช้าของการวินิจฉัยแม้เพียงวันเดียว ก็ส่งผลบันทึกในประสิทธิผลของโครงการเฝ้าระวัง ที่จริงแล้วทราบว่าความเร็วของกระบวนการรายงานผลมีความสำคัญมากกว่าความไว แม้ว่าการตรวจที่มีความไวสูงกว่าจะมีประสิทธิผลสูงกว่าบ้างก็ตาม อย่างน้อยก็สำหรับไวรัสที่มีลักษณะทางจนพลศาสตร์ของการติดเชื้อคล้ายคลึงกับ SARS-CoV-2

ความแตกต่างระหว่างการตรวจทางคลินิกและการตรวจเพื่อเฝ้าระวังได้นับให้เห็นถึงความจำเป็นในอนุมัติวิธีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อนำมาใช้ในการเฝ้าระวัง วิธีการตรวจดังกล่าวไม่ควรจำกัดว่าจะต้องมีความไวในระดับเดียวกับการตรวจทางคลินิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากการจำกัดเช่นนั้นเป็นอุปสรรคต่อการนำไวรัสตัวเรือง SARS-CoV-2 ที่มีเวลาอพลสั้นกว่าและมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่ามาปรับใช้อย่างรวดเร็ว เรายกเสนอให้ FDA หน่วยงานอื่นๆ หรือรัฐบาลมลรัฐ ส่งเสริมการพัฒนาและการนำชุดตรวจทางเลือกซึ่งรวดเร็วกว่าและค่าใช้จ่ายต่ำกว่าใช้เพื่อการเฝ้าระวัง แม้ว่าจะมีขีดจำกัดในการตรวจจับด้วยกาวกีตาม หากการมีชุดตรวจพร้อมใช้งานเพื่อเฝ้าระวังในสถานที่ดูแลหรือดำเนินการด้วยตนเองได้ ช่วยให้ระยะเวลารอผลลัพธ์ลงหรือทำการตรวจได้บ่อยยิ่งขึ้น ผลลัพธ์ของเราซึ่งให้เห็นว่าการตรวจเหล่านี้จะมีคุณค่าในด้านระบบวิทยามากขึ้น

การสร้างแบบจำลองของเรานั้นบอกว่าการเฝ้าระวังบางรูปแบบทำให้บางคนต้องทำการกักตัวโดยไม่จำเป็น ตัวอย่างเช่น การใช้ชุดตรวจที่มีความไวสูงไม่บ่อยครั้งจะไม่เพียงระบุ (i) ผู้ที่มีปริมาณไวรัสต่ำซึ่งอยู่ในช่วงเริ่มต้นของการติดเชื้อ ซึ่งต้องกักตัวเพื่อจำกัดการติดต่อของไวรัสเท่านั้น แต่ยังระบุ (ii) ผู้ที่อยู่ในช่วงพื้นดัวซึ่งยังคงมีไวรัสหรือ RNA ในระดับที่ตรวจพบแต่ยังไม่สามารถแพร่เชื้อได้ [13, 14] การกักตัวผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่สองจะไม่ส่งผลกระทบต่อการติดต่อของไวรัส แต่ทำให้มีค่าใช้จ่ายในการกักตัว ซึ่งไม่แตกต่างจากการกักตัวผู้ที่มีผลบวกลงทะเบียนจากความจำเพาะของการตรวจที่ไม่สมบูรณ์แบบ การตรวจทางเชรุ่มวิทยาช้าโดยเงินระยะ 24 หรือ 48 ชั่วโมง หรือทำการทดสอบวิธีอื่นเพื่อแยกแยะผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสด้ำและอยู่ในขาขึ้นของการติดเชื้ออออกจากผู้ที่อยู่ในระยะพื้นดัว จะช่วยให้การตัดสินใจเกี่ยวกับการกักตัวเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

## ปริมาณไวรัส

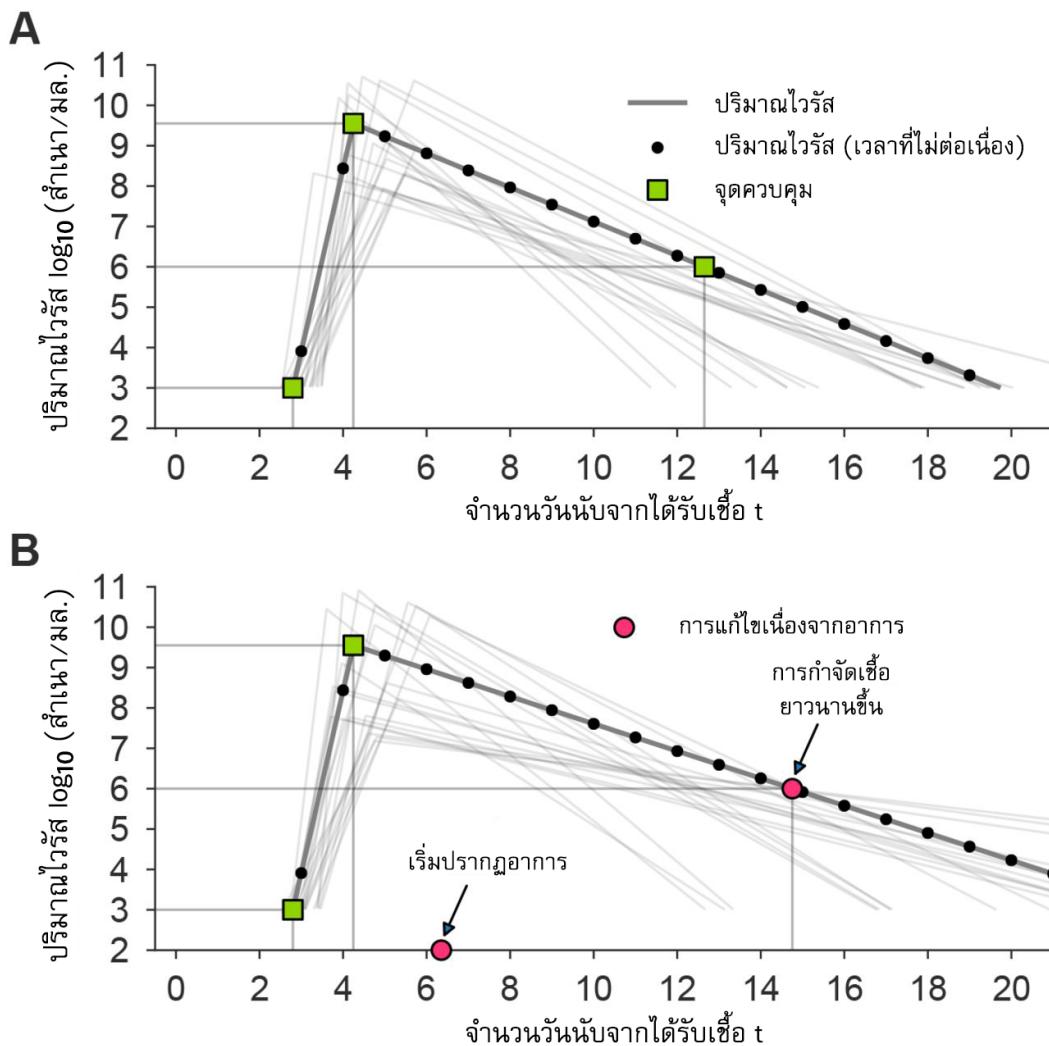
ปริมาณไวรัสนำมาจากการแพร่กระจายของไวรัสอย่างง่าย โดยตั้งใจให้สอดคล้องกับ (1) ระยะเวลาแฝงซึ่งไม่คงที่ (2) ระยะการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วจากขีดจำกัดต่ำสุดที่วิธี PCR สามารถตรวจพบได้ จนถึงระดับที่มีปริมาณไวรัสสูงสุด (3) ระยะที่ลดเชื้อจำนวนอย่างช้าๆ และ (4) ระยะการกำจัดเชื้อในผู้ที่แสดงอาการซึ่งใช้ระยะเวลานานเมื่อเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อโดยไม่แสดงอาการ พลวัตเหล่านี้อ้างอิงจากการสังเกตดังต่อไปนี้

ได้มีการประเมินว่าระยะเวลาแฝงก่อนปรากฏอาการคือประมาณ 5 วัน [40] ประมาณกันว่าระยะเวลาแฝงสูงสุดก่อนที่จะตรวจพบด้วยวิธีตรวจทางไวรัสวิทยาที่ใช้ทุติยภูมิของการแบ่งตัวหรือการขับ เชื้อคือ 4 วัน [41] ตามระยะเวลาแฝงหรือระยะอีคลิปส์ที่สังเกตจากไวรัสชนิดอื่นๆ [42] ปริมาณไวรัสจะปรากฏที่ระดับสูงสุดก่อนเริ่มปรากฏอาการ [21] และถึงระดับสูงสุดภายใน 2 วันในโมเดลการทดสอบติดเชื้อจริงในลิงแสม [43, 44] อย่างไรก็ตามโปรดสังเกตว่าการทดสอบด้วยเชื้อจริงในลิงแสมมีโดสสูง ปริมาณไวรัสจะลดลงอย่างสม่ำเสมอจนกระทั่งเริ่มปรากฏอาการ [21, 45, 46, 47, 48] แต่อาจอยู่ในระดับสูงและตรวจพบได้ในช่วง 3 วันก่อนเริ่มปรากฏอาการ หรือนานกว่านั้น [1, 49] ระดับปริมาณไวรัสสูงสุดสามารถวัดได้ยากเนื่องจากขาดการศึกษาการเก็บตัวอย่างเฉพาะกลุ่มที่ได้รับความเสี่ยงในบุคคลก่อนที่จะได้รับเชื้อ แต่มีการรายงานปริมาณไวรัสว่าอยู่ในช่วง 0 ( $10^4$ ) ถึง  $0(10^9)$  สำเนาต่อมิลลิลิตร [12, 47, 48] ปริมาณไวรัสสูงเมื่อฉะตรวจจับไม่ได้ด้วยวิธี PCR หลังจากผ่านไปไม่เกิน 3 สัปดาห์นับจากเริ่มปรากฏอาการ [45, 48, 50] แต่ความสามารถในการตรวจจับและจังหวะเวลาอาจแตกต่างกันไปตามระดับของอาการหรือการปรากฏอาการ [50, 51] การศึกษาส่วนใหญ่ซึ่ง Cevik และคณะได้พิจารณา [18] พบว่าปริมาณไวรัสเริ่มแรกในกลุ่มที่ติดเชื้อโดยไม่แสดงอาการมีความคล้ายคลึงกัน

[1, 24, 25, 26] แต่กลุ่มที่ติดเชื้อโดยไม่แสดงอาการมีการกำจัดไวรัสที่รวดเร็วกว่าอย่างมากและสังเกตได้ชัด [24, 26, 27, 28, 29] และท้ายสุด เราทราบว่าความเข้าใจโดยทั่วไปเกี่ยวกับลักษณะทางจลนพลศาสตร์ของไวรัสอาจมีความแตกต่างกันไปตามรูปแบบการเก็บตัวอย่าง ดังจะเห็นได้จากการเปรียบเทียบระหว่างตัวอย่างจาก semen และการสรุป [12] เพื่อการพิจารณาอย่างครอบคลุมเกี่ยวกับพลวัตของปริมาณไวรัส ระยะเวลาการขับเชื้อ และความสามารถในการแพร่เชื้อ โปรดดูที่ ข้อมูลอ้างอิง [18]

เพื่อจำลองการเพิ่มและลดจำนวน จึงได้กำหนดปริมาณไวรัส  $\log_{10}$  ด้วยฟังก์ชันเชิงเส้นเป็นช่วงอย่างต่อเนื่อง “จุดหักเห” ที่กำหนดอย่างเฉพาะเจาะจงโดยใช้จุดควบคุมสามจุด:  $(t_0, 3)$ ,  $(t_{\text{สูงสุด}}, V_{\text{สูงสุด}})$ ,  $(t_f, 6)$  (**ภาพประกอบ 6A** สีเหลืองสีเขียว) จุดแรกแสดงถึงช่วงเวลาที่ปริมาณไวรัสของบุคคลผ่านระดับ  $10^3$  เป็นครั้งแรก ซึ่งมี  $t_0 \sim \text{unif}[2.5, 3.5]$  ตามจำนวนวันนับจากได้รับเชื้อ จุดที่สองแสดงปริมาณไวรัสสูงสุด ระบุความสูงระดับสูงสุด  $V_{\text{สูงสุด}} \sim \text{unif}[7, 11]$  และระบุจังหวะเวลาที่จุดสูงสุดจากการเริ่มต้นของช่วงที่เพิ่มจำนวนแบบเอกซ์โพเนนเชียล  $t_{\text{สูงสุด}} - t_0 \sim 0.5 + \text{gamma}(1.5)$  ซึ่งมีค่าสูงสุดคือ 3 จุดที่สามแสดงเวลาที่ปริมาณไวรัสของบุคคลลดต่ำกว่าเกณฑ์  $10^6$  ซึ่งปริมาณไวรัสที่จุดดังกล่าวไม่ทำให้เชื้อมีการเพาะแบบแอคทีฟในการทดลองในห้องปฏิบัติการได้อีกด้วย [11, 12, 13, 18] สำหรับการติดเชื้อโดยไม่แสดงอาการ จุดดังกล่าวจะระบุโดยเทียบกับระยะเวลาของจุดสูงสุด  $t_f - t_{\text{สูงสุด}} \sim \text{unif}[4, 9]$  สำหรับการติดเชื้อโดยแสดงอาการ จะระบุเวลาที่เริ่มปรากฏอาการโดยเทียบกับระยะเวลาของจุดสูงสุด  $t_{\text{อาการ}} - t_{\text{สูงสุด}} \sim \text{unif}[0, 3]$  เป็นอันดับแรก จากนั้นระบุจุดควบคุมที่สามโดยเทียบกับเมื่อเริ่มปรากฏอาการ  $t_f - t_{\text{อาการ}} \sim \text{unif}[4, 9]$  ดังนั้น เสนอวิถีในกรณีแสดงอาการจะมีลักษณะยาวกว่าอย่างเป็นแบบแผน ทั้งระยะเวลาของความสามารถในการแพร่เชื้อ (โปรดดูที่ด้านล่าง) และระยะเวลาของการขับเชื้อไวรัส ซึ่งสอดคล้องกับการกำจัดเชื้อที่ยาวนานขึ้นตามที่ได้บันทึกไว้และความสัมพันธ์กับการทดลองเพาะเลี้ยงไวรัส (**ภาพประกอบ 6B** วงกลมสีแดง) ในการจำลอง พารามิเตอร์ปริมาณไวรัสแต่ละค่าจะกำหนดขึ้นอย่างเป็นอิสระจากกัน และฟังก์ชันต่อเนื่องที่อธิบายในที่นี้จะประเมินบนจุดเวลาจำนวนเดิม 28 จุด (**ภาพประกอบ 6** จุดสีดำ) ซึ่งแทนช่วงเวลาสีสปด้าของค่าปริมาณไวรัส





รูป 6:

ตัวอย่างปริมาณไวรัสสำหรับกรณีไม่แสดงอาการและแสดงอาการพร้อมจุดควบคุมโนเมเดล

ตัวอย่างของปริมาณไวรัสในโนเมเดล (เส้น) และจุดควบคุมที่สัมพันธ์กันซึ่งกำหนดขึ้นอย่างเพียงสุ่ม (สีเหลืองจัดตัวกลม) จะแสดงไว้สำหรับ (A) วิถีปริมาณไวรัสกรณีไม่แสดงอาการ และ (B) วิถีปริมาณไวรัสกรณีแสดงอาการ เนื่องจากการจำลองเกิดขึ้นในเวลาที่ไม่ต่อเนื่อง จุดสีดำลิงแสดงจุดที่ควรจะเก็บตัวอย่างและได้ปริมาณไวรัสในระดับตามที่แสดง เส้นสีเทาอ่อนแสดงวิถีแบบอื่น 20 รูปแบบในแผนภูมิแต่ละภาพ เพื่อแสดงความหลากหลายของปริมาณไวรัสซึ่งคาดว่าจะมาจากโนเมเดลอย่างง่าย วงกลมสีแดงจะแสดงจุดควบคุมซึ่งมีการปรับเปลี่ยนของวิถีในการแสดงอาการเพื่อให้สัมพันธ์กับระยะเริ่มปรากฏอาการและระยะเวลาที่รายงานขึ้นในการกำจัดเชื้อ

## ความสามารถในการแพร์เซ็ชัน

ความสามารถในการแพร์เซ็ชัน  $F$  ถือว่าเกี่ยวข้องกับปริมาณไวรัส  $V$  โดยตรงในหนึ่งจากสามรูปแบบ ในส่วนข้อความหลัก ความสามารถในการแพร์เซ็ชันสัมพัทธ์ของแต่ละบุคคลจะเป็นสัดส่วนกับ  $\log_{10}$  ของปริมาณไวรัสซึ่งเกินจาก  $10^6$  ก่อร้ายคือ  $F \propto \log_{10}(V) - 6$  ในกรณีเดียวที่ความไวเสริมเราระบุตัวตรวจสอบกรณีสุดโต่งที่ต้องข้ามกันสองกรณีเพื่อความสอดคล้องกับความสัมพันธ์ที่สุดโดยต้องยิ่งขึ้นระหว่างความสามารถในการแพร์เซ็ชันและปริมาณไวรัส เราได้พิจารณาว่า  $F$  เป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณไวรัสซึ่งเกินจาก  $10^6$  ก่อร้ายคือ

$$F \propto 10^{\log_{10}(V)-6} = V \times 10^{-6}$$
 และเพื่อความสอดคล้องกับความสัมพันธ์ที่สุดโดยยิ่งขึ้น แต่ในทางตรงข้าม เราพิจารณาว่า  $F$  เป็นเพียงค่าคงที่เมื่อปริมาณไวรัสสูงกว่า  $10^6$  ก่อร้ายคือ

$$F \propto 1_{V>10^6}$$
 เราเรียกฟังก์ชันทั้งสามเหล่านี้ว่า เป็นสัดส่วนล็อก เป็นสัดส่วน

และ เกณฑ์ ตลอดทั้งข้อความและข้อมูลเสริม

เราทราบว่าจากการพิจารณาอย่างครอบคลุมเกี่ยวกับปริมาณไวรัส การขับเชื้อ และความสามารถในการแพร์เซ็ชัน [18] พบร่วมกันในสิ่งพิมพ์ที่ทำการสำรวจ “ไม่สามารถทำการเพาะเลี้ยงไวรัสได้เมื่อผ่านไปเป็นเวลามากกว่า 9 วันนับจากประภากูอาการ ดังนั้นทางเลือกในการระบุจุดควบคุมสุดท้ายในโนเมเดลปริมาณไวรัสกรณีแสดงอาการของเรา (ภาพประกอบ 6B) ซึ่งสอดคล้องกับเวลาสุดท้ายที่บุคคลสามารถแพร์เซ็ชันได้ คือไม่เกิน 9 วันหลังจากเริ่มประภากูอาการ

เมื่อไม่นานมานี้ เขาและคณะ [21] ได้เผยแพร่การวิเคราะห์ความสามารถในการแพร์เซ็ชันเมื่อเทียบกับระยะเริ่มประภากูอาการ ซึ่งได้รับการแก้ไขโดย Bonhoeffer และคณะ (สำหรับรายละเอียดโปรดดูที่ [21]) จากฟังก์ชันความสามารถในการแพร์เซ็ชันของเรา ความสัมพันธ์จากการประเมินดังกล่าวมีความคล้ายคลึงกันอย่างมากในระยะยาวต่อฟังก์ชันความสามารถในการแพร์เซ็ชันเป็นสัดส่วนล็อก ดังที่แสดงด้วยภาพใน ภาพประกอบ 1 และ 3 โนเมเดลเป็นสัดส่วนและเกณฑ์จึงแสดงถึงการวิเคราะห์ความไวแบบหนึ่งจากหลายรูปแบบ ผลลัพธ์สำหรับโนเมเดลเหล่านี้สามารถพบได้ใน ภาพประกอบ S3, S4 และ S6

ในการจำลองทั้งหมด ได้มีการเลือกค่าคงที่ความไวเป็นสัดส่วนโดยอาศัยนัยจากฟังก์ชันความสามารถในการแพร์เซ็ชันข้างต้น เพื่อให้ได้ค่าเป้าหมาย  $R_0$  สำหรับการจำลองดังกล่าว และยืนยันด้วยการจำลองดังที่อธิบายด้านล่างนี้

## โนเมเดลการแพร์เซ็ชันโรค

### ภาพรวม

เราได้ใช้สองโนเมเดลในการจำลองพลวัตของ SARS-CoV-2 ซึ่งทั้งสองโนเมเดลจะอิงรูปแบบการแบ่งกลุ่มประชากรโดยทั่วไป โนเมเดลแรกคือโนเมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์ซึ่งมี  $N = 20,000$  คน โดยมีโครงสร้างการสัมผัสจากทุกคนไปยังทุกคน ไม่มีการติดเชื้อเริ่มแรก และค่าคงที่ความไวจะเป็นที่จะติดเชื้อจากแหล่งภายนอก  $1/N$  ต่อบุคคล โนเมเดลนี้เป็นตัวแทนของชุมชนซึ่งมีสัดส่วนการผสมสูง ดังอยู่ในชุมชนที่มีขนาดใหญ่กว่า และมีความชุกของโรคในระดับต่ำ เช่น วิทยาเขตในวิทยาลัยขนาดใหญ่ เป็นต้น โนเมเดลที่สองเป็นโนเมเดลอิงตัวแทนซึ่งมี  $N = 8.4$  ล้านคน และแสดงถึงกลุ่มประชากรและโครงสร้างการติดต่อของนิรภัยอร์ก ดังที่ได้อธิบายไว้ก่อนหน้านี้ [30] รูปแบบการสัมผัสจะอิงรูปแบบการติดต่อในครัวเรือนในระดับบุคคลจากข้อมูลจุลภาคในการสำรวจสำมะโนประชากร และเมตริกการสัมผัสแบบแบ่งชั้นอายุซึ่งอธิบายการติดต่อนอกครัวเรือน โนเมเดลนี้เริ่มต้นโดยมีการติดเชื้อเริ่มแรก 100 คน และไม่มีแหล่งการติดเชื้อภายนอก

ทั้งโนเมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์และโนเมเดลอิงตัวแทนจะติดตามแต่ละบุคคล ทั้งที่มีโอกาสติดเชื้อ ( $S$ ) ติดเชื้อ ( $I$ ) หายป่วยแล้ว ( $R$ ) กักตัว ( $Q$ ) และกักตัวเอง ( $SQ$ ) ที่แต่ละช่วงยี่สิบของเวลาซึ่งแบ่งเป็นช่วงละหนึ่งวัน เมื่อติดเชื้อ ( $S \rightarrow I$ ) วิถีปริมาณไวรัส  $V(t)$  จะถูกการติดเชื้อโดยที่รวมถึงระยะเวลาแฝง การเพิ่มจำนวน และการลดจำนวน ใช้วิถีปริมาณไวรัสของบุคคลในแต่ละวันเพื่อรับผลการตรวจวินิจฉัยของบุคคลนั้นๆ จะเป็นวงหรือไม่หากมีการตรวจ รวมถึงความสามารถในการแพร์เซ็ชันไปยังผู้ที่มีโอกาสติดเชื้อ จากกำหนดการตรวจแต่ละคนทุก  $D$  วัน หากบุคคลหนึ่งได้รับการตรวจในวันที่ปริมาณไวรัสสูงกว่าขีดจำกัดของการตรวจแต่ละคนทุก  $L$  ของการตรวจ ผลบวกของพวงเข้าครัวจะทำให้พวงเข้าต้องกักตัว ( $I \rightarrow Q$ ) แต่อาจมีความล่าช้าเนื่องจากระยะเวลาการผลิต บุคคลในกลุ่ม 1 –  $f$  จะกักตัวเองในวันที่เริ่มประภากูอาการ ซึ่งจะเกิดขึ้นในวันที่ 0 ถึง 3 หลังจากปริมาณไวรัสสูงระดับสูงสุด เพื่อให้สอดคล้องกับการกักตัวเนื่องจากมีอาการ ( $I \rightarrow SQ$ ) ซึ่งค่า  $f = 0.65$  สำหรับทั้งสองโนเมเดล และทดลองด้วยค่า  $f = 0.8$  และ  $f = 0.5$  ในกรณีเดียวที่ความไว (ภาพประกอบ S5) ผู้ที่อยู่ในระยะก่อนแสดงอาการจะสามารถกักตัวก่อนเริ่มประภากูอาการได้เมื่อได้รับผลตรวจเป็นบวกเท่านั้นหากปริมาณไวรัสของบุคคลลดลงต่ำกว่า  $10^3$  ถือว่าบุคคลดังกล่าวหายป่วยแล้ว ( $I, Q, SQ \rightarrow R$ ) รายละเอียดมีดังต่อไปนี้

### การตรวจ การกักตัว และระยะเวลาการติดต่อ เก็บตัวอย่างจนกระทั่งได้รับผล

ทุกคนได้รับการตรวจทุก  $D$  วัน เพื่อให้สามารถเริ่มทำการกักตัวหากปริมาณไวรัสของตนสูงถึงขีดจำกัดการตรวจ จับ  $V(t) > L$  ของการทดสอบนั้นๆ แต่ละคนได้รับการตรวจเชิงกำหนดทุก  $D$  วันอย่างแม่นยำ แต่ละระยะบุวันที่

ทดสอบโดยสุ่มอย่างสม่ำเสมอ กัน เพื่อไม่ให้ทุกคนได้รับการตรวจในวันเดียวกัน เพื่อจัดการความล่าช้าในการส่งผลการทดสอบ เราได้รวมรายเวลานับจากเก็บตัวอย่างจนกระทั่งได้รับผล  $T$  ซึ่งหมายความว่าผู้ที่ได้รับผลเป็นบวกในวันที่  $t$  ควรจะกักตัวในวันที่  $t + T$

### การแพร์ โคงสร้างประชากร และรูปแบบการผสม: โนเมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์

เริ่มต้นการจำลองโดยให้ทุกคนมีโอกาสสติดเชื้อ  $S = N$  แต่ละคนถูกกำหนดด้วนตัวเองว่าแสดงอาการอย่างเป็นอิสระด้วยความน่าจะเป็น  $f$  และเลือกวันแรกของการตรวจของแต่ละคน ( เช่น วันในสัปดาห์ที่จะทำการตรวจรายสัปดาห์ ) โดยสุ่มอย่างสม่ำเสมอ ระหว่าง 1 ถึง  $D$  วัน ความสามารถในการแพร์เชื้อสัมพัทธ์จะปรับสเกลขึ้นหรือลงเพื่อให้ได้ค่า  $R_0$  ที่กำหนด ในกรณีที่ไม่มีนโยบายการตรวจ แต่จะมีการกักตัวผู้ที่แสดงอาการ ในแต่ละช่วงอย่างของเวลา ผู้ที่ถูกระบุให้รับการตรวจในวันนั้นๆ ได้รับการตรวจ และตัวนับจะถูกกำหนดค่าตั้งแต่เป็น  $T$  ซึ่งระบุจำนวนวันจนกระทั่งบุคคลดังกล่าวได้รับผลการตรวจ จากนั้น ผู้ที่ตัวนับของผลการตรวจเป็นศูนย์จะถูกกักตัว  $I \rightarrow Q$  จากนั้น ผู้ที่แสดงอาการซึ่งปริมาณไวรัสได้ลดลงจากวันก่อนหน้าจะถูกตัวเอง  $I \rightarrow SQ$  จากนั้น ผู้ที่มีโอกาสสติดเชื้อแต่ละรายจะได้รับเชื้อ ( จากภายนอก ) โดยเกิดขึ้นเองตามปกติ เป็นอิสระจากกัน และมีความน่าจะเป็น  $1/N$ ,  $S \rightarrow I$  จากนั้น ผู้ที่ติดเชื้อทั้งหมดมีการสัมผัสผู้ที่มีโอกาสสติดเชื้อทั้งหมด โดยความน่าจะเป็นของ การแพร์จะเป็นไปตามปริมาณไวรัสของวันนั้นๆ  $V(t)$  สำหรับแต่ละคนและตามฟังก์ชันความสามารถในการแพร์ เชื้อที่เฉพาะเจาะจงตามที่ได้อธิบายไว้ข้างต้น  $S \rightarrow I$   
เพื่อสรุปแต่ละช่วงอย่างของเวลา ปริมาณไวรัสและตัวนับของผลการตรวจของบุคคลจะดำเนินไป ซึ่งผู้ที่ได้พ้นจากระยะแพร์เชื้อได้ไปแล้วอย่างสมบูรณ์จะเข้าสู่การพื้นตัว  $I, Q, SQ \rightarrow R$

### การแพร์ โคงสร้างประชากร และรูปแบบการผสม: โนเมเดลอิงตัวแทน

โนเมเดลอิงตัวแทนได้เพิ่มลักษณะทางจลนพลศาสตร์ของไวรัสและนโยบายการตรวจ ( ดังที่ได้อธิบายไว้ข้างต้น ) ในโนเมเดลที่มีอยู่เดิมสำหรับการแพร์ของ SARS-CoV-2 ในนครนิวยอร์ก สามารถดูคำอธิบายที่สมบูรณ์สำหรับโนเมเดลตัวแทนได้ที่ [30] ในที่นี้เราจะเสนอภาพรวมของพลวัตการแพร์ที่เกี่ยวข้อง การจำลองได้รับการกำหนดค่าตั้งแต่โดยทุกคนมีโอกาสสติดเชื้อ ยกเว้น 100 คนที่ติดเชื้อตั้งแต่สถานะตั้งต้น  $S = N - 100$  ตามโนเมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์ วันที่แต่ละคนรับการทดสอบจะเลือกโดยสุ่มอย่างสม่ำเสมอ กัน และความสามารถในการแพร์เชื้อสัมพัทธ์ได้รับการปรับสเกลเพื่อให้ได้ค่า  $R_0$  ตามที่กำหนด ในแต่ละช่วงอย่างของเวลา ผู้ที่ถูกระบุให้รับการตรวจในวันนั้นๆ ได้รับการตรวจ และตัวนับจะถูกกำหนดค่าตั้งแต่เป็น  $T$  ซึ่งระบุจำนวนวันจนกระทั่งบุคคลดังกล่าวได้รับผลการตรวจ จากนั้น ผู้ที่ตัวนับของผลการตรวจเป็นศูนย์จะถูกกักตัว  $I \rightarrow Q$  ในโนเมเดลนี้จะไม่มีการกักตัวเอง ( โนเมเดลนี้ไม่มีการระบุคคลว่าแสดงอาการหรือไม่แสดงอาการ )

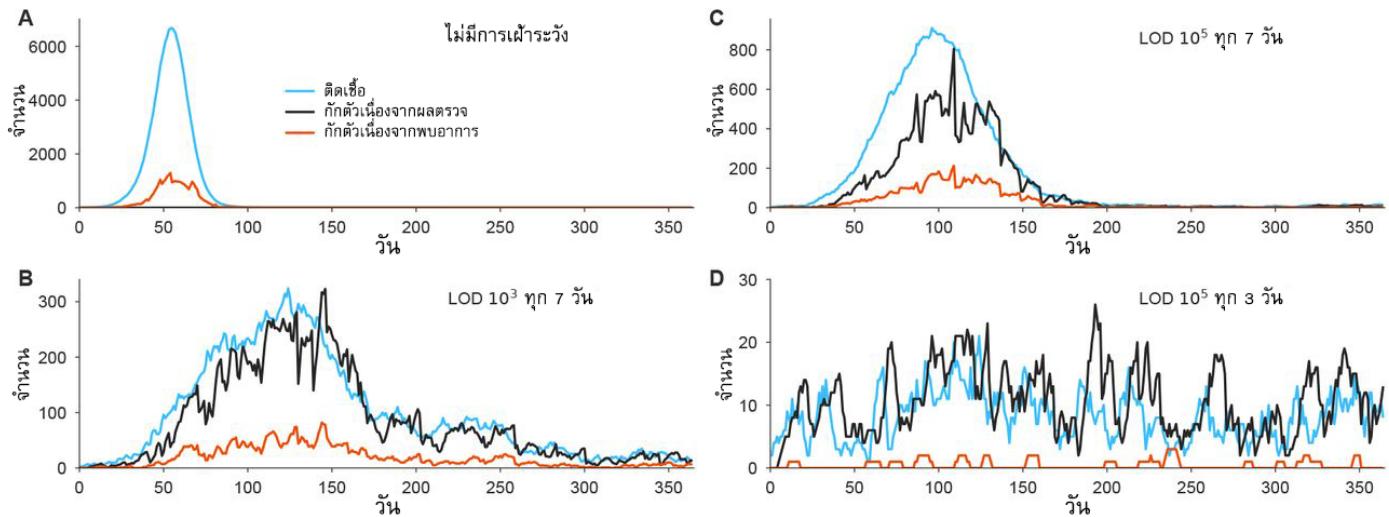
จากนั้น การแพร์จากผู้ที่ติดเชื้อไปยังผู้ที่มีโอกาสสติดเชื้อจะได้รับการจำลองขึ้นทั้งภายในและภายนอกครัวเรือน เพื่อจำลองการแพร์ภายในครัวเรือน และคนจะมีบุคคลอื่นๆ จำนวนหนึ่งซึ่งรวมอยู่ในครัวเรือนของตน โคงสร้างของครัวเรือนและอายุของแต่ละคนนำตัวอย่างมาจากการข้อมูลจุลภาคจากการสำรวจสำมะโนประชากรสำหรับนครนิวยอร์ก [52] การระบุความน่าจะเป็นที่ผู้ที่สามารถแพร์เชื้อได้จะทำให้สามารถใช้ในการจำลองตัวตนแต่ละคนติดเชื้อ จะทำโดยการปรับสเกลความสามารถในการแพร์เชื้อสัมพัทธ์ให้สอดคล้องกับอัตราโจรจับทุดิยภูมิประมาณการสำหรับการสัมผัสเชื้ออย่างใกล้ชิดในครัวเรือน ซึ่งได้มีการรายงานก่อนหน้านี้ในกรณีศึกษาคลัสเตอร์ [53] การจำลองการแพร์นอกครัวเรือนในชั้เมทริกซ์การแพร์แบ่งชั้นอายุ ซึ่งอธิบายจำนวนการแพร์ที่คาดหมายในแต่ละวัน ระหว่างบุคคลในช่วงอายุหนึ่งและในกลุ่มช่วงอายุอื่นแต่ละกลุ่ม แต่ละคนที่แพร์เชื้อได้ซึ่งมีอายุ  $i$  จะทำให้เกิดการสัมผัส Poisson( $M_i$ ) กับผู้ที่อยู่ในกลุ่มอายุ  $j$  ซึ่ง  $M$  คือเมทริกซ์การสัมผัส ผู้ที่มีการสัมผัสจะได้รับการเก็บตัวอย่างโดยสุ่มอย่างสม่ำเสมอ กันจากกลุ่มอายุ  $j$  เรายาใช้เมทริกซ์การติดต่อสำหรับสหรัฐอเมริกา ซึ่งประมาณค่าโดย [54] การสัมผัสแต่ละครั้งสองผลให้เกิดการติดเชื้อ  $S \rightarrow I$  โดยค่าความน่าจะเป็นเป็นสัดส่วนกับความสามารถในการแพร์ เชื้อสัมพัทธ์ของผู้ที่ติดเชื้อในวันนั้นๆ โดยปรับสเกลเพื่อให้ได้ค่า  $R_0$  ตามที่กำหนด เพื่อสรุปแต่ละช่วงอย่างของเวลา ปริมาณไวรัสและตัวนับของผลการตรวจของบุคคลจะดำเนินไป ซึ่งผู้ที่ได้พ้นจากระยะแพร์เชื้อได้ไปแล้วอย่างสมบูรณ์จะเข้าสู่การพื้นตัว  $I, Q \rightarrow R$

### การปรับเทียบเพื่อให้ได้ค่า $R_0$ ตามเป้าหมาย และการประมาณค่า $R_0$

เพื่อตรวจสอบความสามารถสอดคล้อง การประมาณค่า  $R_0$  ของการจำลองแต่ละครั้งจะทำดังนี้ เพื่อให้มั่นใจว่าการจำลองจะได้รับการปรับเทียบอย่างเหมาะสมเพื่อให้ได้ค่าที่น่าจะเป็นการจำลองดังกล่าว พึงระวังว่าในการปรับค่า  $R_0$  จำเป็นต้องปรับเพิ่มหรือลดค่าคงที่ซึ่งเป็นสัดส่วนในฟังก์ชันที่เชื่อมโยงปริมาณไวรัสกับความสามารถในการแพร์ เชื้อเท่านั้น ในโนเมเดล SEIR ทั่วไป การปรับดังกล่าวจะสอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงพารามิเตอร์ความสามารถในการแพร์เชื้อซึ่งควบคุมอัตราที่การติดต่อจากกลุ่ม  $I$  ไปยัง  $S$  จะทำให้เกิดการติดเชื้อใหม่  $\beta$  สำหรับแบบผสมโดยสมบูรณ์ การประมาณค่า  $R_0$  จะใช้วิธีทางตัวเลข โดยรันการจำลองรุ่นเดียวซึ่งกำหนดให้มีผู้ติดเชื้อ 50 คนในประชากรส่วนอื่นอีก  $N - 50$  คน จำนวนการติดเชื้อทุดิยภูมิจากผู้ที่ติดเชื้อเมื่อเริ่มต้นจะถูกบันทึกไว้และใช้เพื่อประมาณค่า  $R_0$  โดยตรง สำหรับโนเมเดลอิงตัวแทน ค่า  $R_0$  จะขึ้นอยู่กับการแยกแจงของตัวแทนที่ติดเชื้อ เนื่องจากการแบ่งชั้นตามอายุและครัวเรือน ด้วยวิธีทางตัวเลข เราได้ประมาณ

ค่า  $R_0$  โดยการเฉลี่ยจำนวนการติดเชื้อทุกตัวอยู่ในช่วงเกิดจากตัวแทนแต่ละคนที่ติดเชื้อภายใน 15 วันแรกของการจำลอง (ซึ่งเป็นจุดที่ยังคงมีประชากรที่มีโอกาสติดเชื้อมากกว่า 99.99%) การประมาณค่า  $R_0$  จะดำเนินการในลักษณะเดียวกับการประมาณค่า  $R_0$  สำหรับทั้งสองโนเมลทุกประการ ยกเว้นมีการเข้าจัดการปริมาณไวรัสและส่งผลต่อพลวัตด้วย การคาดการณ์ค่า  $R_0$  โดยไม่ทำการจำลองโดยตรงได้อธิบายไว้ในข้อความเสริม S1

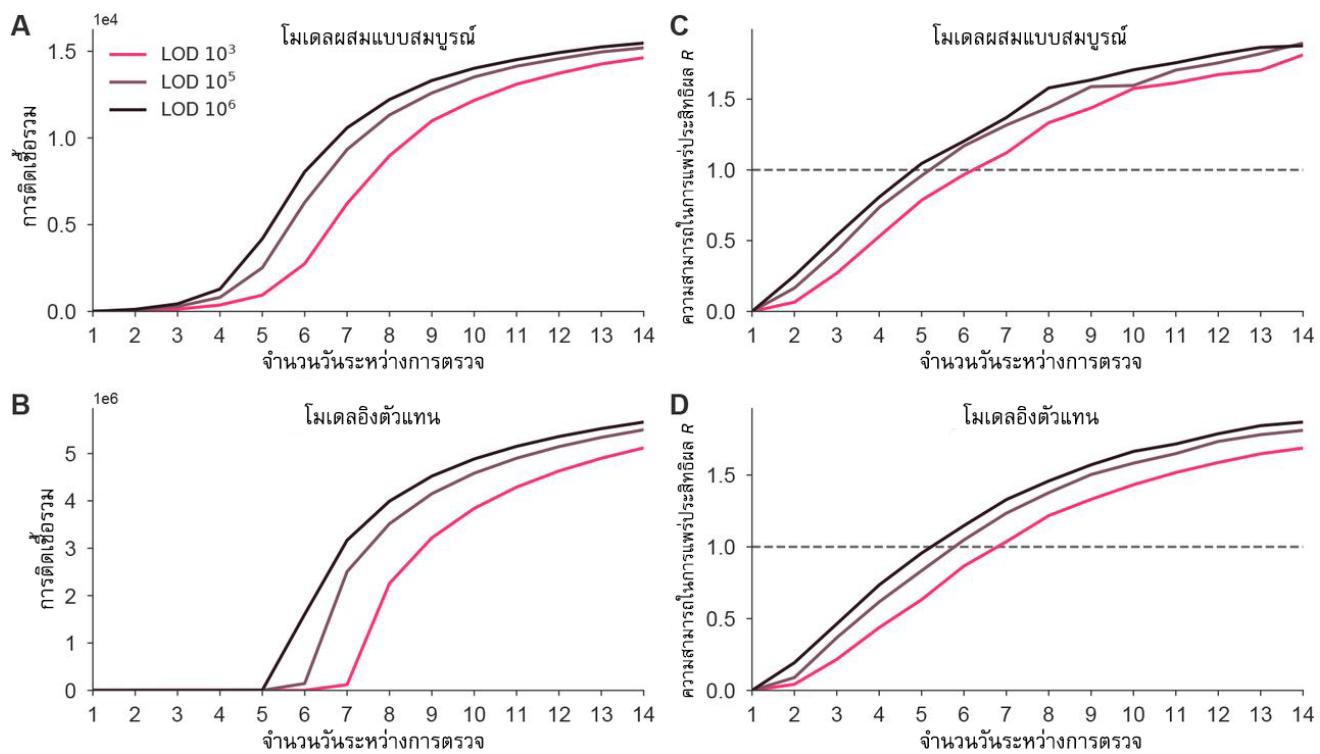
## ภาพประกอบและตารางเสริม



### ภาพประกอบ S1:

#### วิธีการจำลองตัวอย่าง จำกัดเมล็ดแบบผสมโดยสมบูรณ์

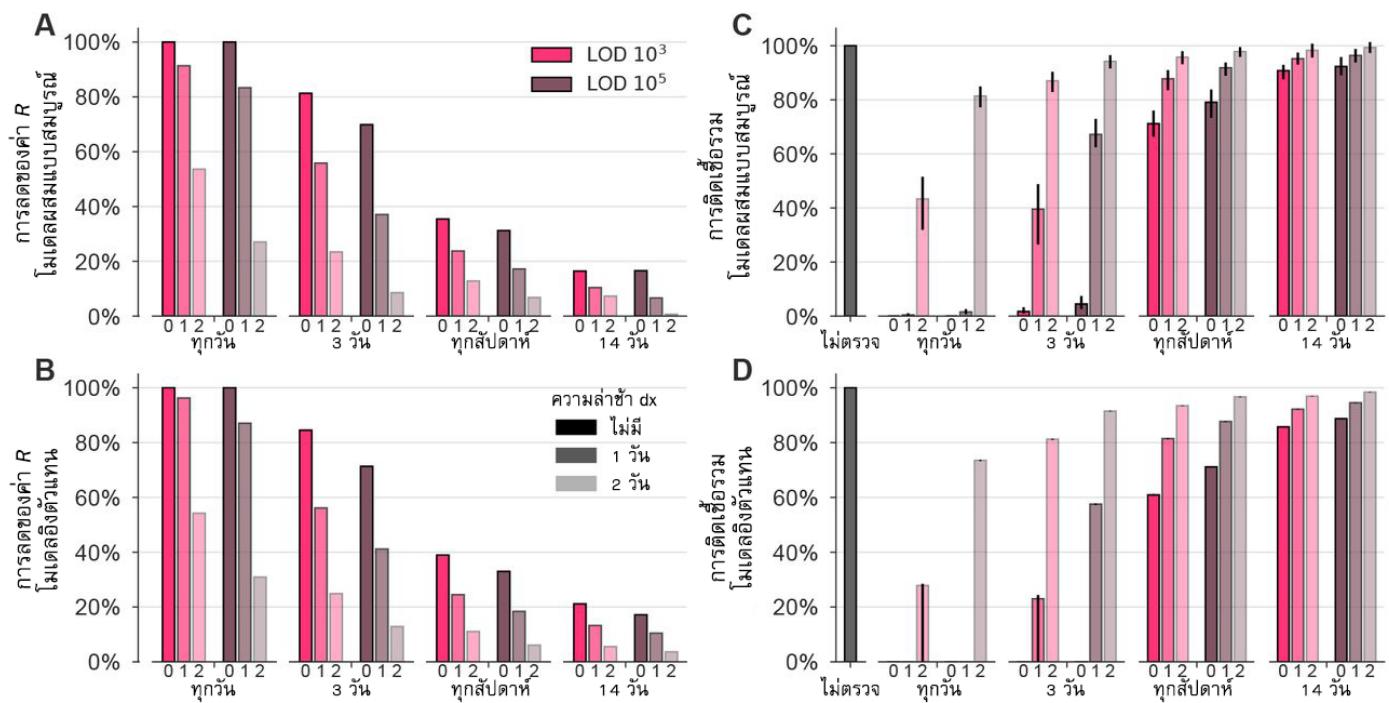
วิธีการจำลองแสดงให้เห็นถึงจำนวนผู้ที่ติดเชื้อในกลุ่มประชากร  $N = 20,000$  โดยกำหนดอัตราการติดเชื้อจากภายนอกคงที่ที่  $1/N$  ต่อคนต่อวัน กล่าวคือ มีเดสที่ติดเชื้อจากภายนอกประมาณ 1 คนต่อวัน การติดเชื้อ (สีฟ้า) การกักตัวเนื่องจากผลการตรวจ (สีดำ) และการกักตัวเมื่อพบอาการ (สีแดง) จะแสดงไว้สำหรับสถานการณ์สี่รูปแบบ โดยใช้ค่า  $R_0 = 2.5$  (A) ไม่มีการเฝ้าระวัง (B) การตรวจทุกสัปดาห์ที่ค่า  $LOD 10^3$  (C) การตรวจทุกสัปดาห์ที่ค่า  $LOD 10^5$  (D) การตรวจทุก 3 วันที่ค่า  $LOD 10^5$  โปรดสังเกตความไม่สม่ำเสมอของสเกลแกนตั้ง โมเดลนี้ได้รับการอธิบายไว้อย่างสมบูรณ์ในส่วน วิธีการ



## ภาพประกอบ S2:

ผลของโมเดลระนาดวิทยาสำหรับการตรวจด้วยค่า LOD และความถี่ต่างๆ

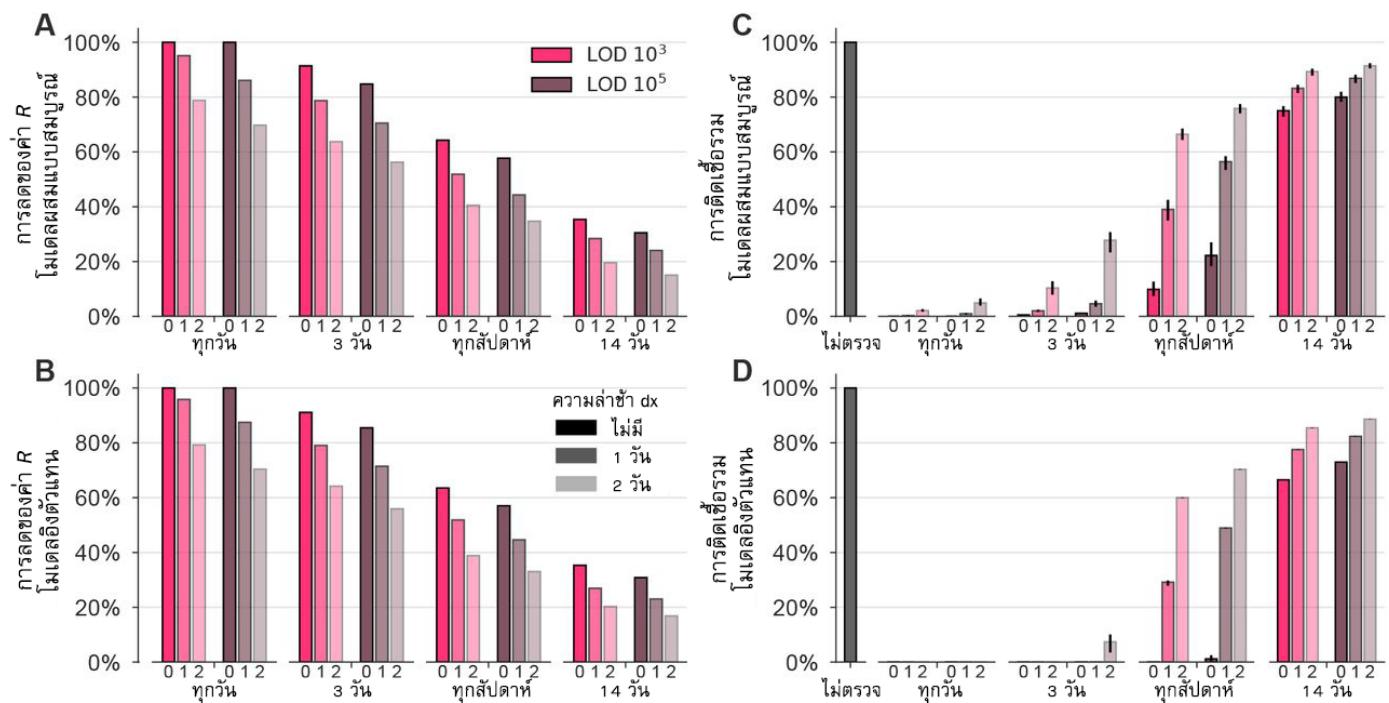
โนเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์ (แก้วน) และโนเดลอิงตัวแทน (แก้วล่าง) ได้รับการจำลอง (วิธีการ) โดยใช้ความถี่ในการตรวจที่แตกต่างกัน ดังแต่ตรวจทุกวันไปจนถึงหนึ่งครั้งทุก 14 วัน โดยใช้ค่า LOD  $10^3$ ,  $10^5$  และ  $10^6$  ผลการจำลองโนเดลได้แสดงผลเฉลี่ยจากการจำลอง 50 ครั้งที่เป็นอิสระตอกันที่แต่ละจุด ซึ่งแสดง (A, B) การติดเชื้อร่วม และ (C, D) ค่าความสามารถในการแพร่ประสิทธิผล R จากค่าเกณฑ์พื้นฐาน  $R_0 = 2.5$  สำหรับโนเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์จะแสดงเฉพาะการติดเชื้อทุกภูมิโดยไม่รวมการติดเชื้อจากภายนอก ขนาดประชากรรวมคือ  $N = 2 \times 10^4$  สำหรับโนเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์ และ  $8.4 \times 10^6$  สำหรับโนเดลอิงตัวแทน เสน่ประจจะระบุค่า R = 1 สำหรับการอ้างอิง



### ภาพประกอบ S3:

ความล่าช้าในการรายงานจะลดผลในทางระนาดวิทยาของการกักตัวเนื่องจากการเฝ้าระวัง (ความสามารถในการแพร่เชื้อย่างเป็นสัดส่วน)

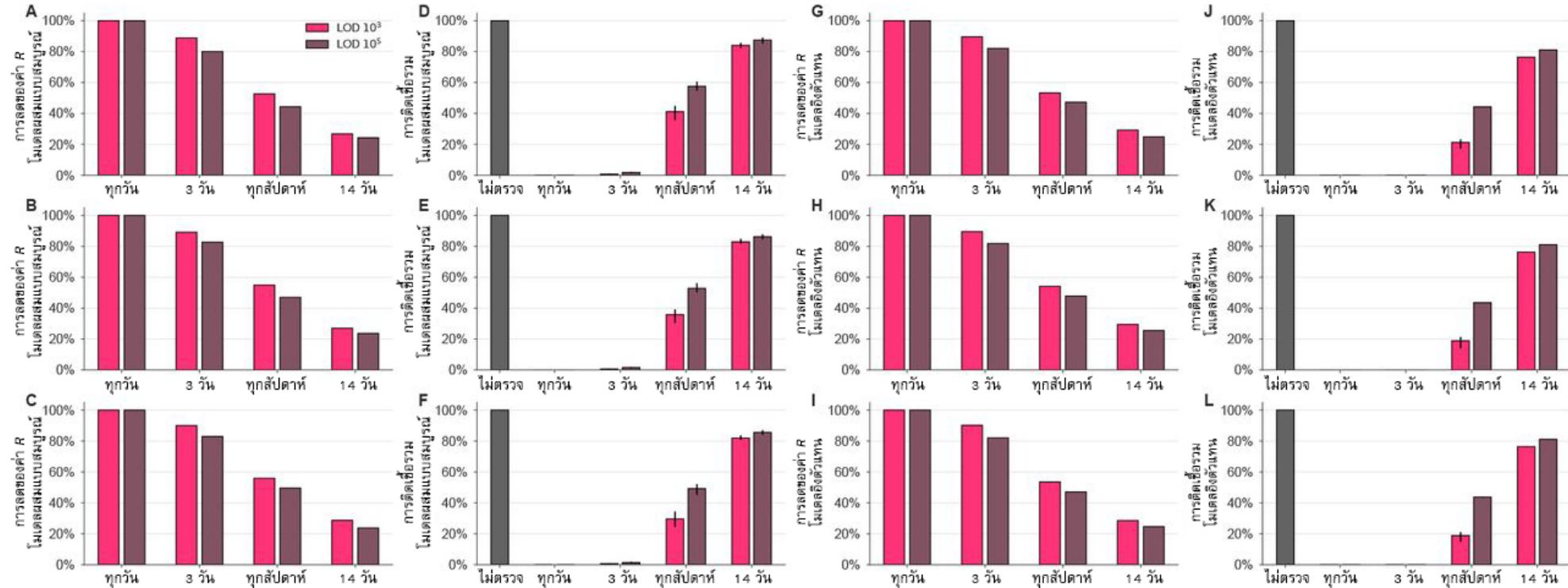
ภาพประกอบนี้แสดงผลลัพธ์จากการจำลองซึ่งเหมือนกับที่แสดงในภาพประกอบ 4 ในข้อความหลัก แต่จะถือว่าความสามารถในการแพร่เชื้อเป็นสัดส่วนกับปริมาณไวรัสโดยตรง เปรียบเทียบกับความสามารถในการแพร่เชื้อเกณฑ์ (ไบนาเรีย) ในภาพประกอบ S4 และความสามารถในการแพร่เชื้อเป็นสัดส่วนล็อก ในภาพประกอบ 4 โปรดดูที่ส่วน วิธีการ



#### ภาพประกอบ S4:

ความล่าช้าในการรายงานจะลดลงในทางระนาบวิทยาของการกักตัวเนื่องจากการเฝ้าระวัง (ความสามารถในการแพร่เชื้อเกณฑ์)

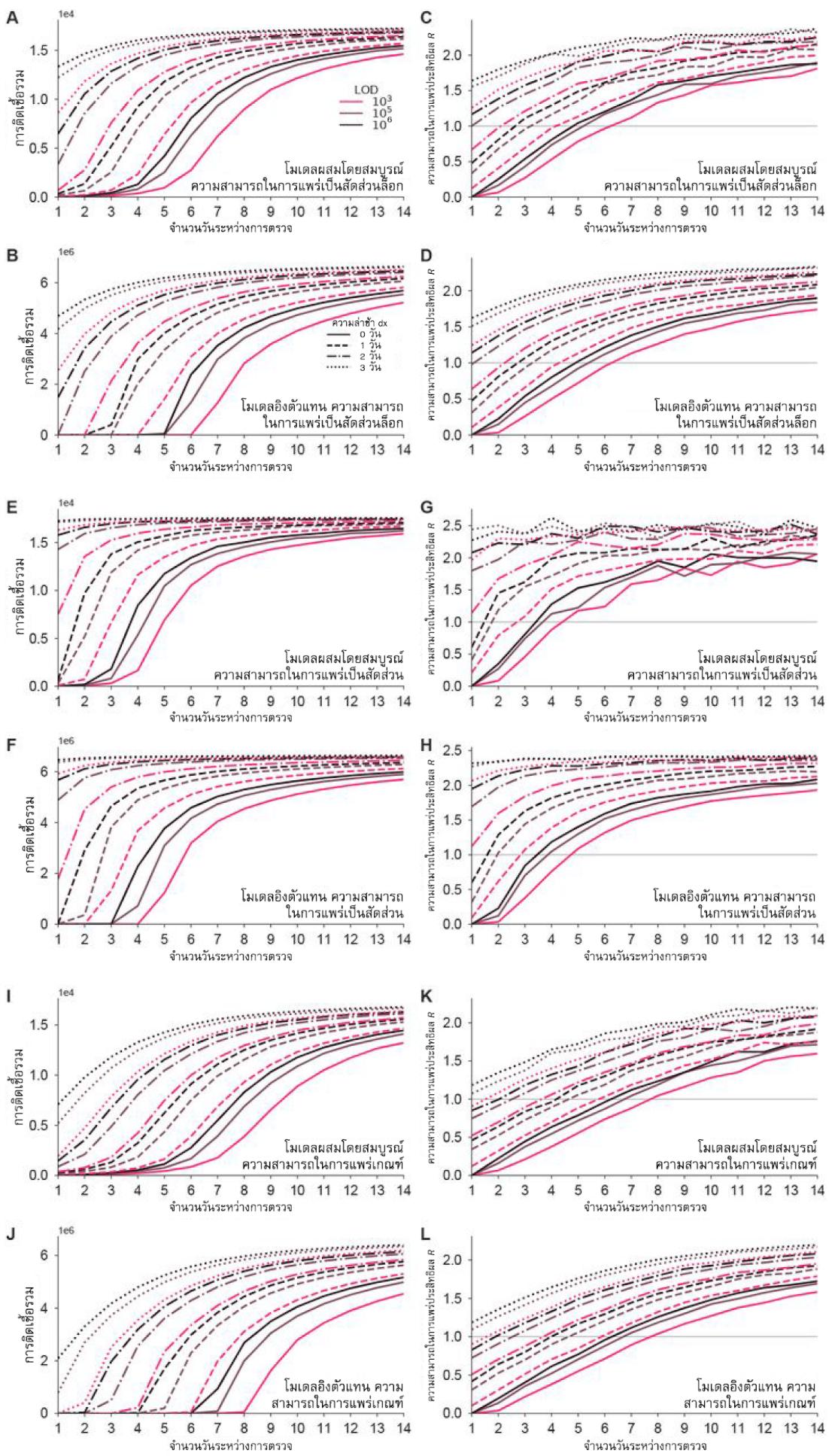
ภาพประกอบนี้แสดงผลลัพธ์จากการจำลองซึ่งเหมือนกับที่แสดงในภาพประกอบ 4 ในข้อความหลัก แต่ถือว่าความสามารถในการแพร่เชื้อเป็นไปได้ กล่าวคือ "ไม่มีความสามารถในการแพร่เชื้อที่ระดับต่ำกว่า  $10^6$  และมีความสามารถในการแพร่เชื้อเท่ากันเมื่อปริมาณไวรัสสูงกว่า  $10^6$  ในทุกระดับ เปรียบเทียบกับความสามารถในการแพร่เชื้อที่เป็นสัดส่วนในภาพประกอบ S3 และความสามารถในการแพร่เชื้อเป็นสัดส่วนล็อกในภาพประกอบ 4 โปรดดูที่ส่วน วิธีการ



## ภาพประกอบ S5:

ความคงทนของประสิทธิผลในการเฝ้าระวังต่อผู้ที่จดอยู่ในกลุ่มแสดงอาการ

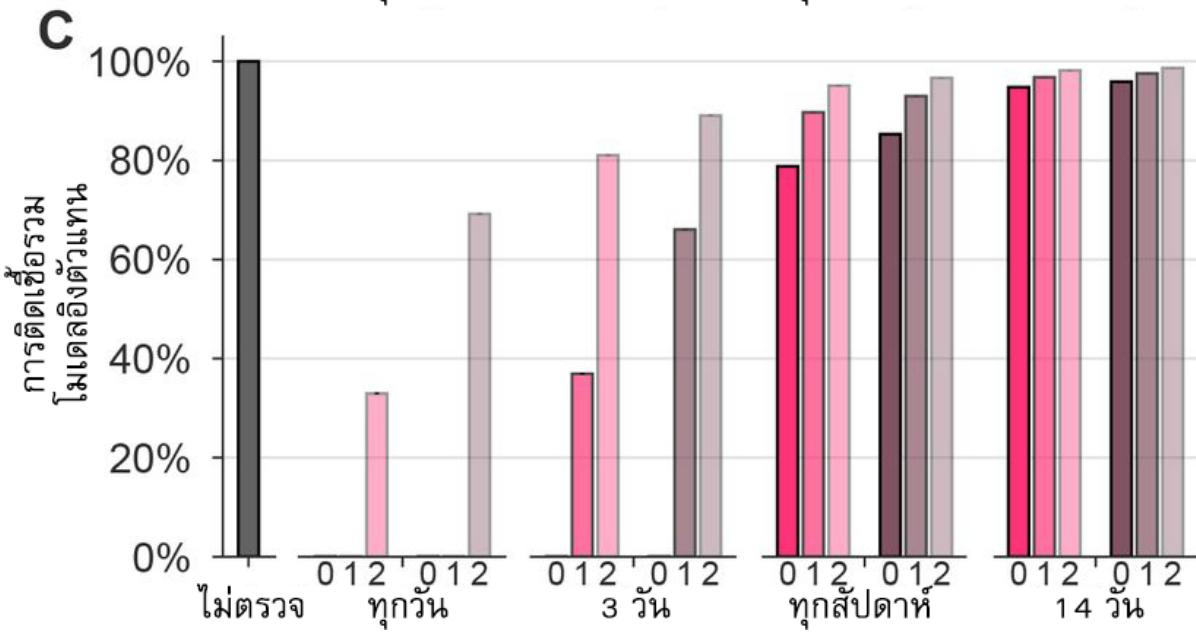
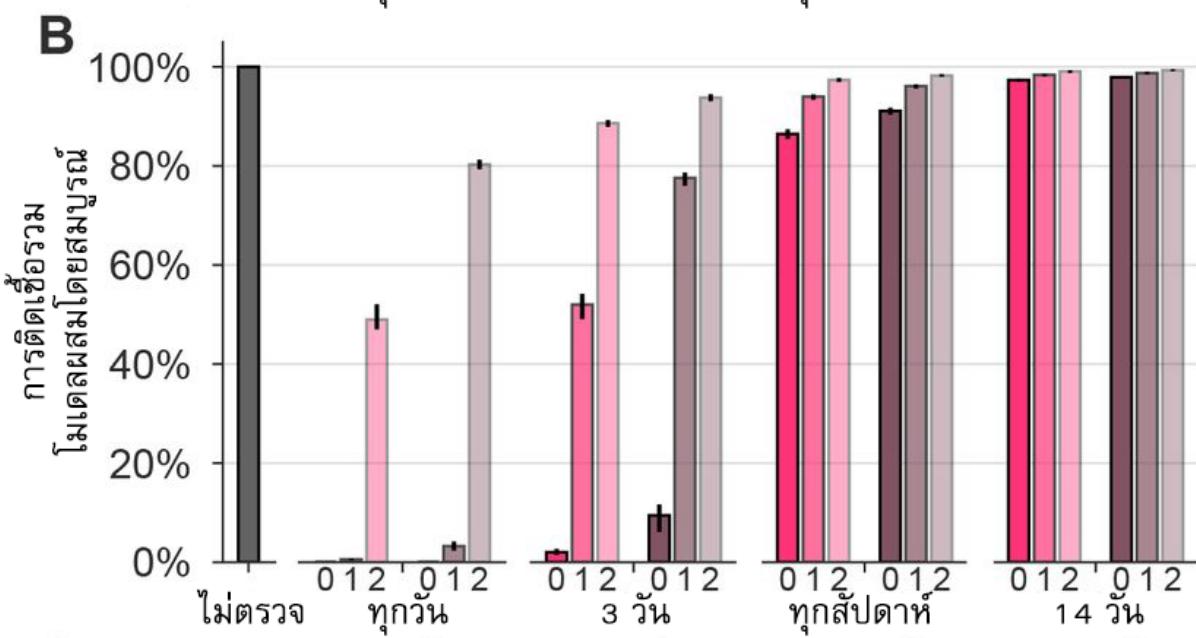
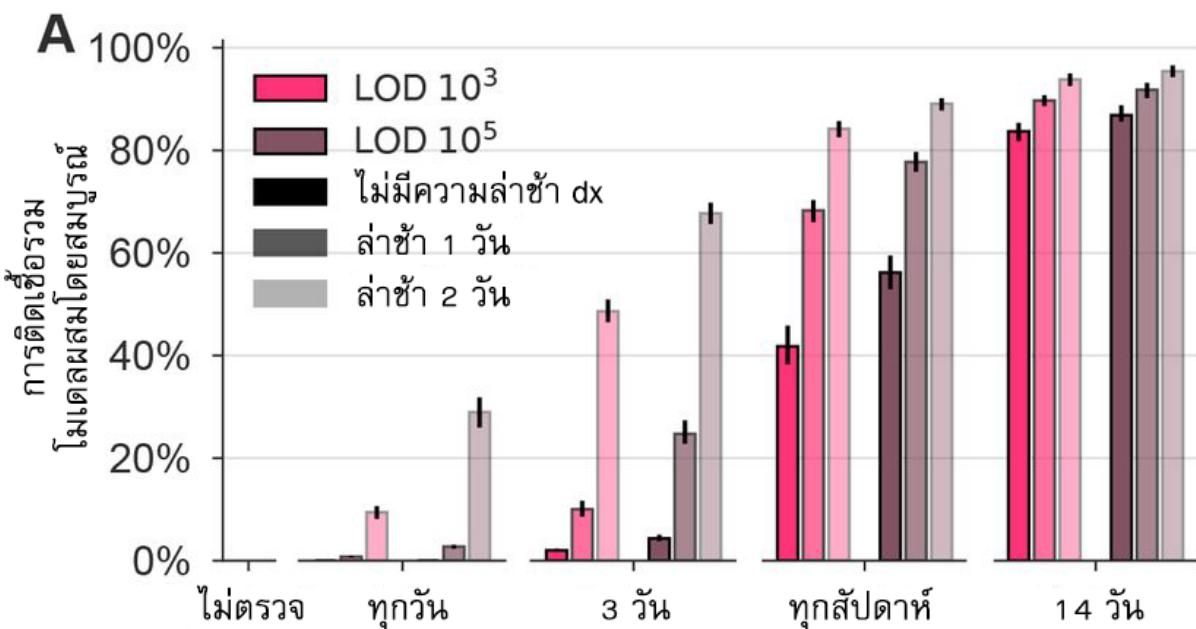
(A-F) ผลลัพธ์จากการจำลองแบบสมดุลเบรน์ และ (G-L) การจำลองอิงตัวแทนโดยใช้อัตราไม่แสดงอาการ 50% (แควน) 65% (แควกาง ชี้่งเหมือนกับภาพประกอบ 2 ในข้อความหลัก) และ 80% (แควล่าง)



## ภาพประกอบ S6:

ผลของโมเดลระบาดวิทยาสำหรับการตรวจด้วยค่า LOD ความถี่ พังก์ชันความสามารถในการแพร์เซ็ง และความล่าช้าในการรายงานผลที่แตกต่างกัน

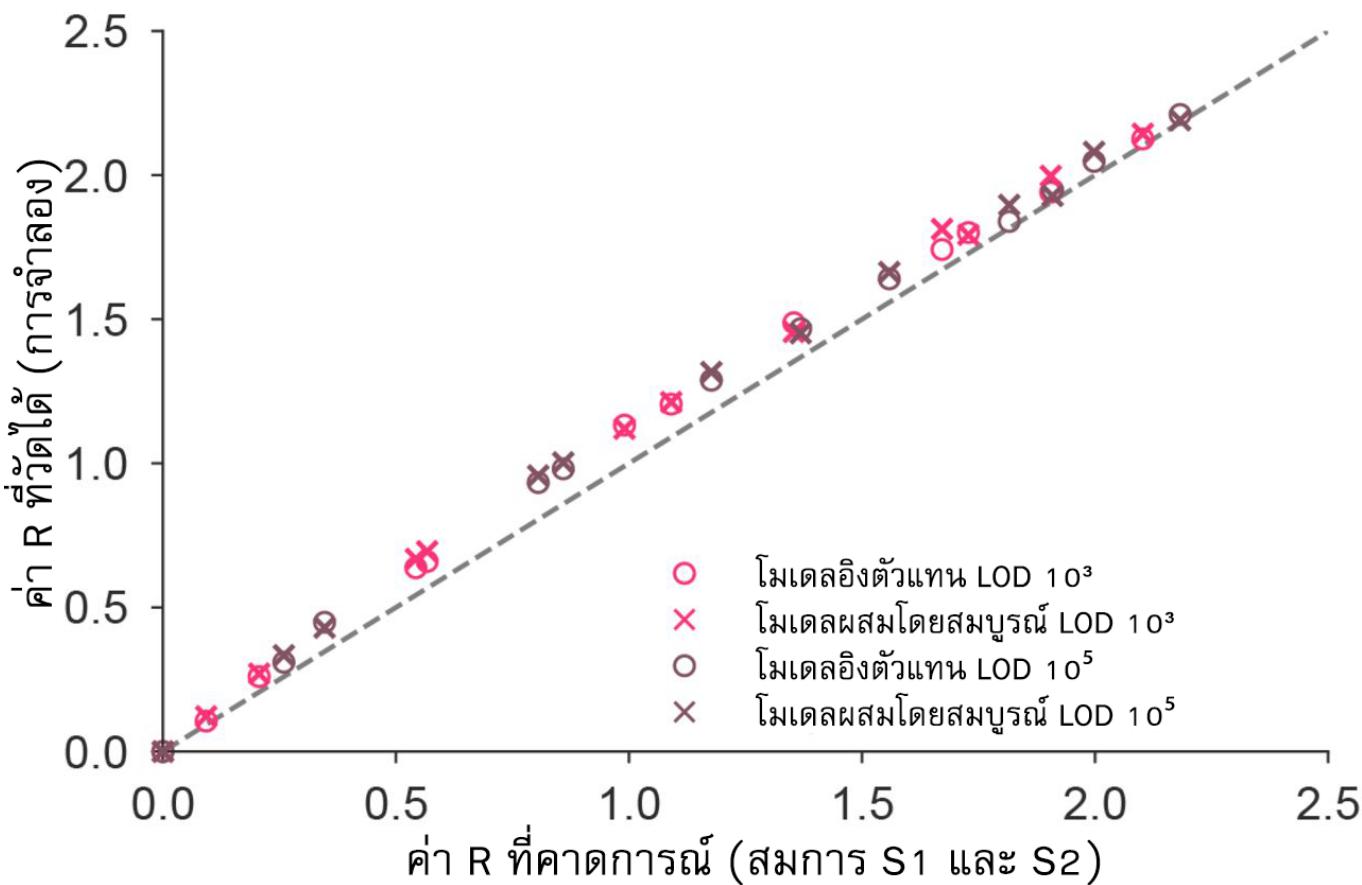
ทำการจำลองด้วยโมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์และโมเดลอิงตัวแทน (วิธีการ) โดยใช้ความถี่ในการทดสอบที่แตกต่างกันไป ตั้งแต่ตรวจทุกวันไปจนถึงหนึ่งครั้งทุก 14 วัน โดยมีค่า LOD  $10^3$ ,  $10^5$  และ  $10^6$  และมีความล่าช้า 0, 1, 2 หรือ 3 วัน และใช้ พังก์ชันความสามารถในการแพร์เซ็งเป็นสัดส่วนล็อก เป็นสัดส่วน และตามเกณฑ์ (โปรดดูที่ส่วน วิธีการ) ค่าอธิบายแผนภูมิใน A และ B แสดงค่า LOD ความล่าช้า และค่าอธิบายประกอบในผังซึ่งอธิบายเงื่อนไขต่างๆ ผลการจำลองโมเดลได้แสดงผลเฉลี่ยจากการจำลอง 50 ครั้งที่เป็นอิสระต่อกันที่แต่ละจุด ซึ่งแสดงการติดเชื้อร่วมและค่าความสามารถในการแพร์ประสิทธิผล R จากค่าเกณฑ์พื้นฐาน  $R_0 = 2.5$  สำหรับโมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์จะแสดงเฉพาะการติดเชื้อทุกภูมิโดยไม่รวมการติดเชื้อจากภายนอก ขนาดประชากรรวมคือ  $N = 2 \times 10^4$  สำหรับโมเดลแบบผสมโดยสมบูรณ์ และ  $8.4 \times 10^6$  สำหรับโมเดลอิงตัวแทน มีเส้นแนวโน้มซึ่งระบุ  $R = 1$  สำหรับการอ้างอิง



## ภาพประกอบ S7:

### ความคงทนของประสิทธิผลในการเฝ้าระวังต่อพารามิเตอร์ของโนมเดลทางระนาดวิทยา

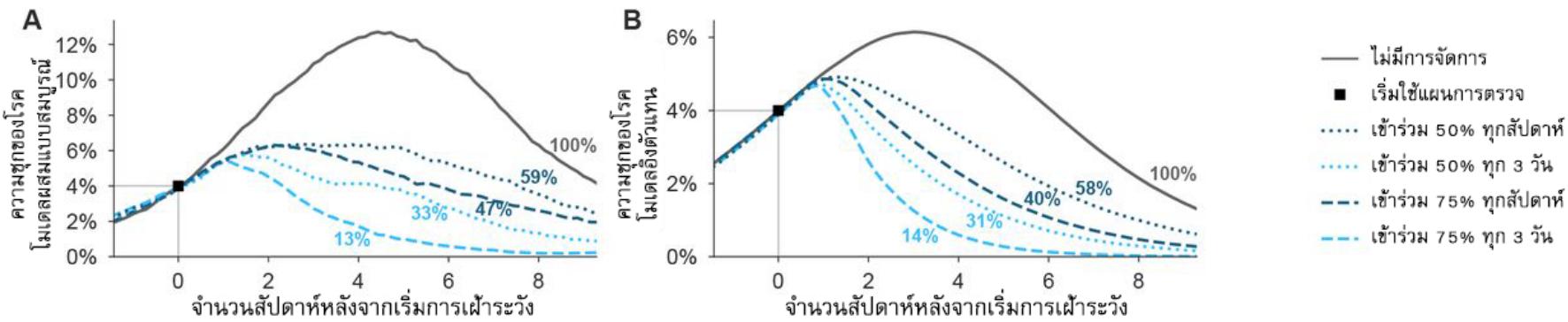
(A) ผลลัพธ์จากการจำลองแบบสมมติโดยสมบูรณ์โดยใช้อัตราการติดเชื้อจากภายนอกสามเท่า กล่าวคือ  $3/N$  ต่อคนต่อวัน (B) ผลลัพธ์จากการจำลองแบบสมมติโดยสมบูรณ์โดยเพิ่มค่า  $R_0$  เป็นสองเท่า กล่าวคือ  $R_0 = 5$  (C) ผลลัพธ์จากการจำลองอิงตัวแทนโดยเพิ่มค่า  $R_0$  เป็นสองเท่า กล่าวคือ  $R_0 = 5$



ภาพประกอบ S8:

ผลของการเฝ้าระวังด้วยค่าความสามารถในการแพร่ R จากการคาดการณ์และการจำลอง

การคาดการณ์ทางคณิตศาสตร์สำหรับค่าความสามารถในการแพร่ R (โปรดดูที่ สมการ (S1) ในข้อความเสริม S1) มีลักษณะกระจายตัวจากการวัดเชิงประจักษ์ สำหรับการจำลองที่แสดงในข้อความหลัก (ภาพประกอบ 2 และ 4) ค่า r ของเพียร์สัน = 0.998,  $p < 10^{-6}$



### ภาพประกอบ S9:

#### การตรวจเพื่อเฝ้าระวังสามารถยับยั้งการระบาดในญี่ปุ่นได้เนินอย่างต่อเนื่อง โดยใช้การตรวจที่มีค่า LOD $10^6$

การตรวจและกักตัวผู้ที่ติดเชื้อเป็นวงกว้างจะช่วยลดความซุกของโรคสำหรับทั้งโน美德ลแบ่งกลุ่มประชากรแบบสมบูรณ์ (A) และโน美德ลอิงตัวแทน (B) อนุกรมเวลา ของความซุกของโรค ซึ่งวัดเป็นจำนวนรวมของผู้ที่ติดเชื้อ จะแสดงไว้สำหรับกรณีที่ไม่มีการจัดการ (เส้นทึบ) และมีสถานการณ์การตรวจเพื่อเฝ้าระวัง (เส้นประแบบต่างๆ โปรดดูคำอธิบายแผนภูมิ) การตรวจเพื่อเฝ้าระวังจะเริ่มขึ้นเมื่อความซุกของโรคเพิ่มถึง 4% (กรอบ) และอนุกรมเวลาจะเลื่อนไปโดยให้การทดสอบเริ่มต้นที่  $t = 0$  สถานการณ์ต่างๆ จะแสดงถึงผลกระทบของการตรวจที่มีค่า LOD  $10^6$  โดยไม่มีความล่าช้า และถือว่าตัวอย่าง 10% มาจากการเก็บรวบรวมอย่างไม่ถูกต้อง (สีงา喜) ผลเป็นลบ เพื่อให้สอดคล้องกับความไวที่ลดลงเมื่อทำการเก็บรวบรวมตัวอย่างในสถานการณ์ที่มีการตรวจอย่างกว้างขวาง คำอธิบายจะแสดงจำนวนรวมของการติดเชื้อหลังจาก มีการจัดการ เป็นร้อยละของสถานการณ์ที่ไม่มีการจัดการซึ่งระบุด้วยค่า 100% โปรดดู ภาพประกอบ 5 สำหรับการจำลองแบบเดียวกันโดยใช้วิธีตรวจที่มีค่า LOD  $10^5$



## ข้อความเสริม

### S1 คาดการณ์ถึงผลของการตรวจเพื่อเฝ้าระวังต่อค่า $R$

ผลกระทบของการเฝ้าระวังต่อค่าความสามารถในการแพร่สารสามารถได้โดยการพิจารณาอัตราส่วนของความสามารถในการแพร่เชื้อของประชากรที่มีการตรวจเพื่อเฝ้าระวัง เทียบกับความสามารถในการแพร่เชื้อของประชากรที่ไม่มีการตรวจเพื่อเฝ้าระวังอย่างไรก็ตาม พิริมาณภัยผลของนโยบายการตรวจเพื่อเฝ้าระวังอาจขึ้นอยู่กับปัจจัยเพิ่มเติมสองประการ

ประการแรก ไม่ใช่ทุกคนที่จะต้องการเข้าร่วมโครงการตรวจ กำหนดให้  $\phi$  แทนกลุ่มผู้ที่เข้าร่วม

ประการที่สอง การตรวจอาจให้ผลลบลวง ที่ไม่เกี่ยวข้อง กับชีดจำดของ การตรวจจับ เช่น เนื่องจากตัวอย่างที่เก็บรวมรวมอย่างไม่เหมาะสม เมื่อกำหนดความไวในการตรวจคือ  $se$  ตามความหมายของความน่าจะเป็นในการวินิจฉัยอย่างถูกต้องว่าบุคคลมีผลตรวจเป็นบวก เมื่อปริมาณไวรัสของบุคคลนั้นๆ น่าจะทำให้ความเข้มข้นของ RNA สูงพอที่จะสามารถตรวจจับได้ในทางทฤษฎี กำหนดให้  $f_0$  เป็นความสามารถในการแพร่เชื้อโดยรวมที่ลดลงโดยไม่มีนโยบายการตรวจโรค กล่าวคือ การกักตัวเองเนื่องจากพบอาการ กำหนดให้  $f_{test}(se)$  คือความสามารถในการแพร่เชื้อโดยรวมส่วนที่ลดลงโดยมีนโยบายการตรวจโรคที่เลือก มีการกักตัวเองเนื่องจากพบอาการของโรค และมีความไวของการตรวจ  $se$  ดังที่แนะนำข้างต้น

การประมาณค่า  $f_0$  และ  $f_{test}(se)$  สามารถทำได้อย่างรวดเร็วโดยใช้การจำลองแบบอนติคาร์โล โดยวัดเส้นวิกีและใช้ข้อมูลนโยบายการเฝ้าระวัง เพื่อสูงกว่าและลดลงอย่างสม่ำเสมอ กันเป็นจำนวน 1 –  $se$  ในข้อความหลักเราพบว่าการประมาณค่าเหล่านี้โดยใช้เส้นวิกีซึ่งสูมรวมขึ้น 10,000 เส้น เพียงพอที่จะได้การประมาณการที่เสถียร

ภายใต้สมมติฐานความเป็นอิสระในทางสถิติระหว่างการเข้าร่วมหรือปฏิเสธเข้าร่วมของบุคคล ปริมาณไวรัส และค่า  $se$  เราสามารถประมาณค่าความสามารถในการแพร่เป็น

$$R \approx \left[ \phi \frac{1 - f_{test}(se)}{1 - f_0} + 1 - \phi \right] R_0 , \quad (S1)$$

ชี้แจงผลรวมค่าว่า

น้ำหนักของความสามารถในการแพร่เชื้อที่ลดลงเนื่องจากการเข้าร่วมการตรวจเพื่อเฝ้าระวังและกรณีที่ไม่มีการตรวจ และพิริมาณภัยหากมีการปฏิเสธเข้าร่วมโดยสมบูรณ์ ( $\phi = 0$ ) หรือทำการตรวจที่ไม่มีประสิทธิผลอย่างสิ้นเชิง ( $f_{test}(se) = f_0$ ) จะได้  $R \approx R_0$  ดังที่คาดไว้

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้จัดทำข้อขอบคุณกลุ่ม IT HPC สถาบัน BioFrontiers ผลงานขึ้นนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก NIH F32 AI145112 (James Burke), NIH F30 AG063468 (Evan Lester), MURIW911NF1810208 (Bryan Wilder, Milind Tambe), ผู้อำนวยการ NIH DP5 award 1DP5OD028145-01 (Michael Mina) และสถาบันการแพทย์ Howard Hughes (Roy Parker)

## เชิงอรรถ

- ✉ daniel.larremore{at}colorado.edu
- ✉ mmina{at}hsph.harvard.edu
- ✉ roy.parker{at}colorado.edu