

COVID-19 i Danmark

Epidemiologisk trend og fokus: kontakttal

11. juni 2020

Epidemiologisk trend og fokus er et supplement til den daglige epidemiologiske overvågning. I denne uges rapport sættes der fokus på reproduktionstal, tidligere refereret til som 'smittetryk', men nu refereret til som 'kontakttal'.

Seneste uges udvikling

I uge 23 er der testet 73.861 personer, 251 af disse er fundet positive for SARS-CoV-2 (0,3%). Disse fordeler sig på 44 kommuner (se figur 6.2 på [SSI's overvågningsside](#)), det vil sige, at der ikke er diagnosticeret nye COVID-19-tilfælde i 54 ud af 98 kommuner i uge 23. I alt har 15 kommuner ikke haft COVID-19-tilfælde i de seneste 4 uger. I fem kommuner er der i uge 23 diagnosticeret COVID-19 hos 10 eller flere personer.

Det basale reproduktionstal, et mål for hvor smitsom en sygdom er

Når man skal beskrive hvor smitsom en infektionssygdom er, bruges den epidemiologiske indikator, 'det basale reproduktionstal', forkortet R_0 . R_0 beskriver, hvor mange personer én smittet person i gennemsnit vil smitte videre i en befolkning, hvor ingen tidligere har mødt infektionen, og hvor alle derfor er modtagelige. Da det er sjældent, at en infektionssygdom spreder sig videre i en befolkning, hvor ingen tidligere har mødt sygdommen, er R_0 en teoretisk indikator, som alene kan estimeres på baggrund af matematiske modeller. R_0 afhænger af tre faktorer: Sandsynligheden (d) for at en smittet person giver smitten videre til en anden person, som vedkommende er i kontakt med, antallet af personer (c) den smittede er i kontakt med pr. tid, og tidsperioden (τ), hvor den smittede er smitsom. R_0 er produktet af disse tre størrelser:

$$R_0 = d * c * \tau$$

Hver af disse tre størrelser afhænger dels af miljøfaktorer, befolkningens adfærd og kontaktmønstre dels af beskyttelsesforanstaltninger som fx håndhygiejne, og R_0 kan således variere i forskellige befolkninger og på forskellige tidspunkter. Alligevel kan R_0 bruges som én af flere indikatorer til at vurdere, hvor hurtigt en infektionssygdom kan sprede sig i en befolkning. Hvis R_0 er under 1, smitter hver person færre end én person og sygdommen vil dermed dø ud, og vi opdager måske aldrig at den har eksisteret. Hvis R_0 er større end 1 spreder infektionen sig i befolkningen, og jo større R_0 er, des større sandsynlighed er der for at sygdommen kan give anledning til udbrud og epidemier. Noget af det mest smitsomme, vi kender til, er mæslinger, skoldkopper og fåresyge hvor R_0 er over 10. R_0 for SARS-CoV-2 er estimeret til at være mellem 2 og 4. Disse estimater er stadig behæftet med stor usikkerhed.



Reproduktionstal

Reproduktionstallet, R , kan mindskes ved at reducere én eller flere af faktorerne. Afhængig af hvordan en smitsom sygdom smitter, kan d (sandsynligheden for at smitte videre) reduceres ved fx håndvask eller at holde afstand, c (hvor mange man kommer i kontakt med) kan reduceres ved ændring af kontaktmønstre, fx ved isolation/karantæne og forsamlingsforbud, og τ (hvor længe en person er smitsom) kan evt. forkortes med medicinsk behandling. Omvendt kan c og dermed R stige, hvis smittede er i kontakt med særligt mange modtagelige personer.

Det effektive reproduktionstal - Kontakttallet

Hvor det basale reproduktionstal er en teoretisk indikator, som beskriver, hvor smitsom en sygdom er i en helt modtagelig befolkning, beskriver det *effektive* reproduktionstal R_e det antal personer en smittet smitter i den aktuelle befolkning til et givet tidspunkt. Det effektive reproduktionstal tager højde for, hvor gode folk, på et givent tidspunkt, er til at holde afstand og vaske hænder samt hvor mange, der er immune enten som følge af overstået infektion eller vaccination såfremt en vaccine findes. SSI og medier har tidligere refereret til det effektive reproduktionstal som 'smittetryk', men da dette udtryk kan mistolkes som forekomsten af en sygdom, er vi nu gået over til at referere til 'kontakttallet', altså hvor mange kontakter en smittet i gennemsnit smitter. Hvorvidt en epidemi er voksende eller aftagende i befolkningen, afhænger således af om det effektive reproduktionstal er over eller under 1.

Hvordan estimeres det effektive reproduktionstal?

Hvis det effektive reproduktionstal måles til et givent tidspunkt, t , kaldes indikatoren også det tidsafhængige reproduktionstal (R_t), og det rapporteres sammen med en tidsperiode.

R_t kan heller ikke måles direkte, men kan estimeres. Hvis vi kender vækstraten r af en epidemi (fx stigningen i antal af nye smittede, syge, laboratoriebekræftede tilfælde, indlagte eller døde) per tidsenhed (T), findes der flere forskellige måder at beregne R_t fra vækstraten r . Den simpleste er

$$R_t = 1 + rT$$

hvor T er den gennemsnitlige generationstid – dvs. den tid der går mellem fx første og andet tilfælde i en smittekæde.

R_t er dermed en afspejling af hældningen af epidemikurven (epidemikurve = kurve der viser antal tilfælde over tid, fx per dag, fx søjlediagrammerne i figur 1 og 2). Det vil også sige, at hvis antallet af personer, der smittes stabiliserer sig, uagtet om det er på et højt eller lavt niveau, vil der ikke være nogen hældning på epidemikurven - og R_t vil bevæge sig mod 1.

Hvordan estimerer SSI det effektive reproduktionstal for SARS-CoV-2?

Der er en række forskellige måder, hvormed man kan estimere det effektive reproduktionstal. Ideelt ville man beregne reproduktionstallet ud fra antallet af daglige smittede personer, men dette antal er ukendt. I stedet kan man bruge antallet af ny-diagnosticerede tilfælde, indlagte eller døde, som registreres i overvågningen af COVID-19. Da der er forsinkelse fra man bliver



smittet til man dør, ville en beregning på dødsfald ikke være optimal. En beregning baseret på antallet af ny-diagnosticerede tilfælde, er nok det tætteste, tidsmæssigt, man kommer på 'smittetidspunkt' uden at estimere det. Dog kan antallet af ny-diagnosticerede tilfælde være meget følsomt over for ændringer i testaktivitet. SSI har derfor indtil nu beregnet R_t ud fra antallet af indlagte med COVID-19, selvom der også her er en forsinkelse, fra man smittes til man bliver indlagt.

Antallet af nye personer, som diagnosticeredes med COVID-19 er stærkt afhængigt af kriterierne for, hvem der testes. Dette var særligt tydeligt i starten af epidemien i Danmark. Fx sås et kraftigt fald i antallet af ny-diagnosticerede tilfælde omkring 12. marts (figur 2), hvor man alene testede personer med alvorlige symptomer. Fra omkring den 1. april og frem er kriterierne for, hvem der blev testet ændret og udvidet således at fx personer med milde symptomer, der tidligere ikke ville være blevet identificeret af overvågningssystemet, nu blev undersøgt og herefter sås en stigning i antallet af påviste COVID-19-tilfælde, uden at der nødvendigvis var sket ændringer i det reelle smittetal.

SSI beregner derfor R_t ud fra antallet af indlagte med COVID-19. Antallet af personer der indlægges med COVID-19 vurderes i ringe grad at være påvirket af ændringer i kriterierne for hvem der testes. SSI tager til dette formål udgangspunkt i prøvedatoer (som kan ligge før selve indlæggelsen). Indlæggelse er identificeret ved hjælp af Landspatientregisteret (LPR). Da der er en vis forsinkelse i LPR, inkluderes ikke COVID-19-tilfælde som er diagnosticeret de seneste fire dage. Da der, særligt i starten af udbruddet, var mange, der blev smittet i udlandet (i alt 1488, heraf 164 indlagte), tages der højde for om patienten er smittet i udlandet eller i Danmark. Modellen prøver således ikke at forklare de importerede tilfælde, men lader dem kunne smitte videre. Baseret på arbejdet fra [Nishiura et al.](#), regnes der med at tiden mellem to tilfælde i en smittekæde (serieinterval) er gennemsnitligt 4,7. R_t estimeres på baggrund af et tidsvindue som inkluderer de 7 dage foregående dage og derfor er SSI's beregningsmetode ikke egnet til at vurdere dag-til-dag ændringer. R_t estimeres ved hjælp af pakken EpiEstim i R, der er designet til at udregne netop R_t .

Da der går noget tid fra en person smittes, til denne udvikler symptomer (ca. 5-7 dage) og der yderligere går ca. 4-7 dage før indlæggelse, vil R_t , estimeret på baggrund af de indlagte, beskrive resultatet af en udvikling der ligger 9-14 dage tilbage i tid. Der tages ikke højde for denne forsinkelse fra smittetidspunkt til prøvetagning af den indlagte i R_t -beregningerne, eller i den grafiske visningen af R_t .

Da R_t estimeres på baggrund af et tidsvindue på 7 dage, kan der gå et par dage, før ændringer kommer til udtryk i R_t , afhængig af hvor stort faldet eller stigningen er.

Hvad er R_t i øjeblikket, og hvordan har det set ud i Danmark gennem epidemien?

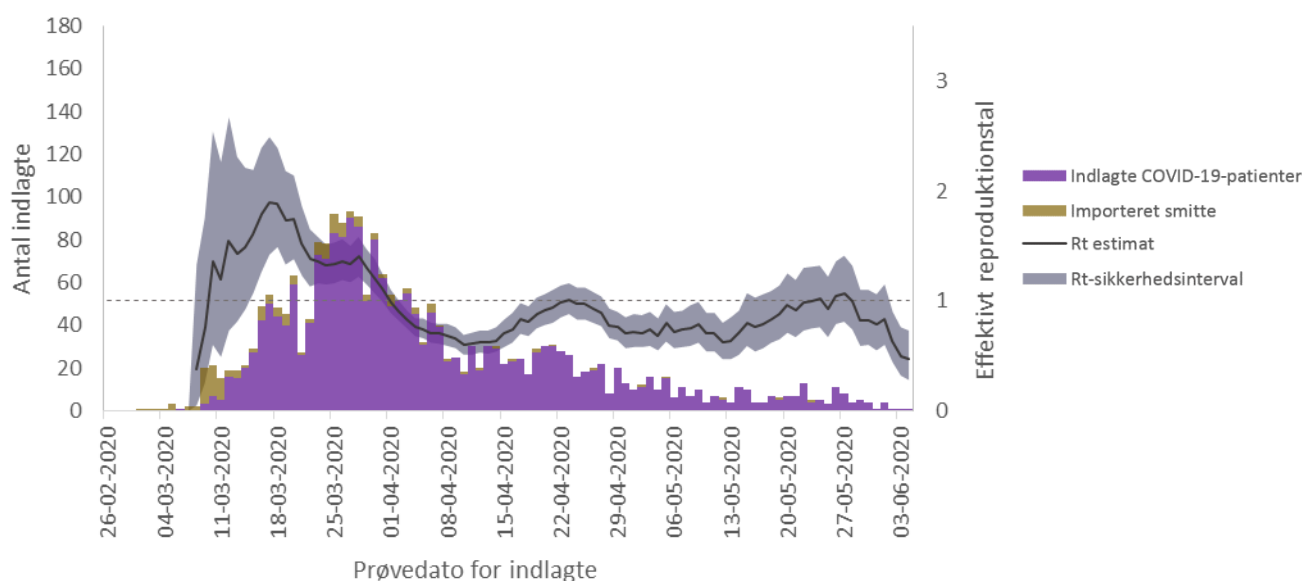
R_t er senest estimeret den 8. juni til at være 0,5 (0,3-0,7) i ugen op til den 4. juni. Da antallet af personer som indlægges i øjeblikket er meget lavt (under 10 personer dagligt), er usikkerheden på estimatet stor (figur 1). Det ses at antallet af personer, der blev indlagt var nogenlunde stabilt i midten af april og igen i sidste del af maj og at R_t derfor bevægede sig mod 1 i disse perioder.

De seneste par uger er antallet af nyindlæggelser faldet yderligere, hvorfor R_t , som jo afspejler hældningen på epidemikurven, falder igen. Tilbage i tid ses det, at stigningen i antallet af indlæggelser var højest i de 7 dage op til 17.-18. marts, hvorefter stigningen aftog langsomt (kommer til udtryk i at R faldt, men stadig var over 1) indtil slutningen af marts. Herefter



begyndte antallet af indlæggelser at falde og Rt estimeret for 2. april var under 1. Som tidligere beskrevet vil Rt, estimeret på baggrund af de indlagte, beskrive resultatet af en smitteudvikling, der ligger 9-14 dage tilbage i tid. Denne forsinkelse er der ikke taget højde for i beregningerne eller i den grafiske visningen af Rt.

Figur 1 - Antal indlagte patienter med COVID-19 per dag for prøvetagning samt estimeret for det tidsafhængige reproduktionstal (Rt) og sikkerhedsintervallet (estimeret med hensyntagen til om de indlagte var smittet i udlandet eller i Danmark)



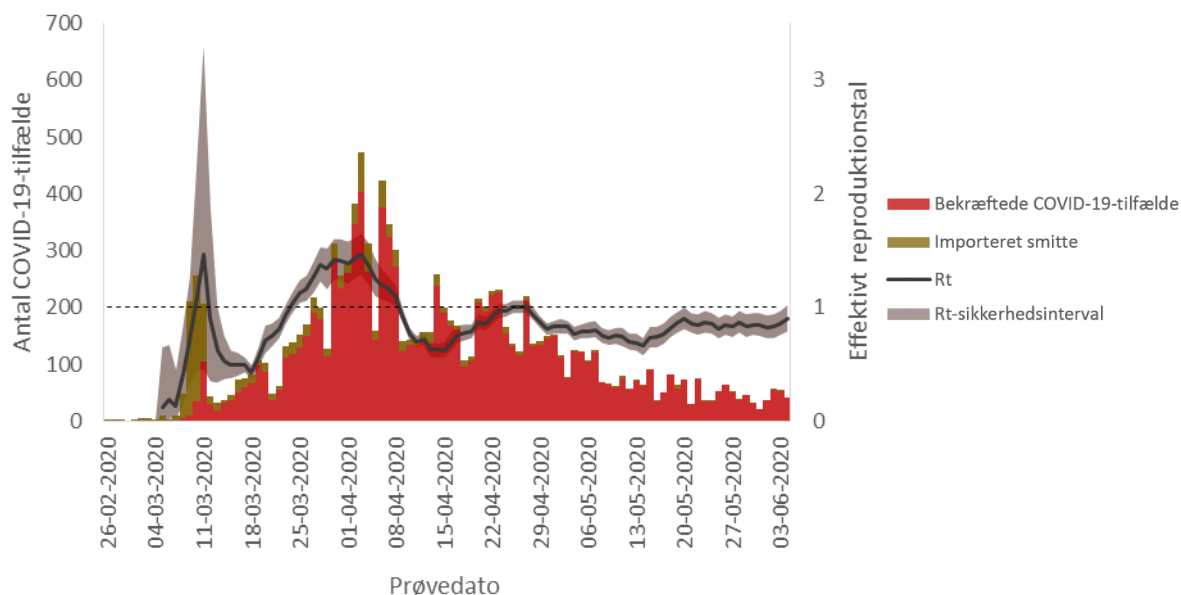
Rt estimeret på baggrund af bekræftede COVID-19-tilfælde

Af figur 2 ses det, at antallet af bekræftede COVID-19-tilfælde faldt kraftigt omkring 12. marts, da kriterierne for, hvem der skulle testes blev indskrænket og at antallet af bekræftede COVID-19-tilfælde steg noget omkring 1. april, da kriterierne for hvem der skulle testes blev udvidet. Derfor er estimerne for Rt baseret på antal bekræftede COVID-19-tilfælde for marts og starten af april misvisende. Fra den 21. april har kriterierne for, hvem der kunne henvises til test været nogenlunde stabil. Siden den 17. maj har alle personer mellem 18-80 haft mulighed for at blive testet. Hermed ændredes sandsynligheden endnu engang for, at en smittet blev opfanget af overvågningssystemet, og dette kan påvirke epidemikurven og dermed Rt-beregningen.

Af figur 2 ses Rt estimeret på baggrund af prøvedatoer for alle bekræftede COVID-19-tilfælde, samt kurven for antallet af bekræftede COVID-19-tilfælde fordelt på prøvedato. Her ses det også, at Rt baseret på bekræftede COVID-19-tilfælde har ligget under 1 siden slutningen af april (figur 2), som udtryk for, at antallet af personer der diagnosticeres med COVID-19 har været faldende. Rt baseret på bekræftede COVID-19-tilfælde er senest estimeret den 8. juni til at være 0,9 (0,8-1,0) i ugen op til den 4. juni. Da antallet af personer, som diagnosticeres med COVID-19 er noget højere end antal personer der indlægges, er usikkerheden på estimatet mindre end estimatet baseret på indlagte. Det ses også, at Rt siden midten af maj har bevæget sig mod 1, da antallet af personer der diagnosticeres, er ved at stabilisere sig på et lavt niveau.

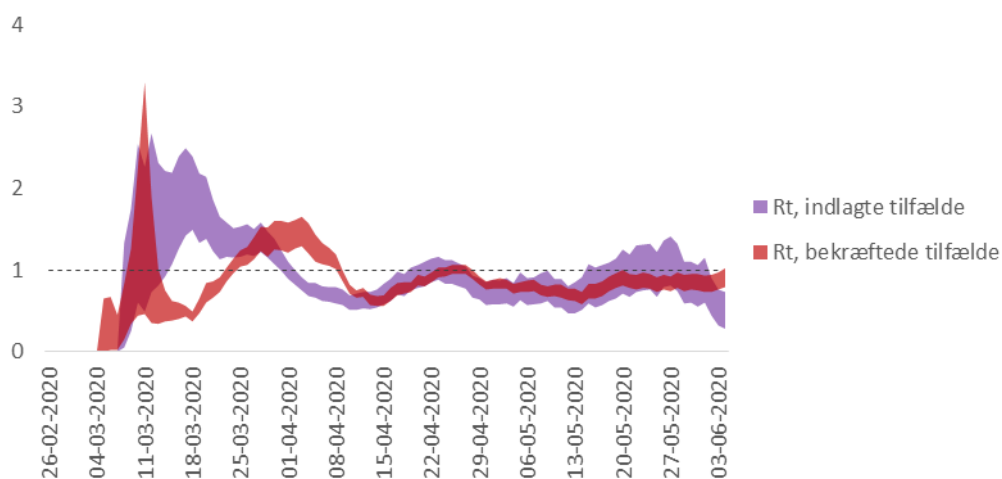


Figur 2 - Antal bekræftede COVID-19-tilfælde per dag samt estimatet for det tidsafhængige reproduktionstal (R_t) og sikkerhedsintervallet (estimeret på prøvedatoer, med hensyntagen til om de bekræftede tilfælde var smittet i udlandet eller i Danmark)



I figur 3 ses estimererne R_t beregnet med hhv. indlagte og alle bekræftede COVID-19-tilfælde. Hvis man ser bort fra perioden ind til midten af april, hvor testkriterierne blev ændret flere gange, følges estimererne ad. Antallet af indlagte stabiliserede sig tidligere end antal bekræftede COVID-19-tilfælde, således at R_t for indlagte begyndte at bevæge sig mod 1 omkring 12. maj, et par dage senere end R_t baseret på bekræftede COVID-19-tilfælde.

Figur 3. Estimer for det tidsafhængige reproduktionstal (R_t) for hhv. indlagte tilfælde og alle bekræftede tilfælde estimeret med hensyntagen til smittet i udlandet eller i Danmark





Sammenfatning

R_t , kontakttallet (tidligere kaldt 'smittetryk'), er en epidemiologisk indikator der alene beskriver hældningen af epidemikurven, dvs. om antal smittede stiger, falder eller er konstant og hastigheden af stigningen eller faldet. Hvis antallet af personer der smittes stabiliserer sig, uagtet om det er på et højt eller lavt niveau, vil der ikke være nogen hældning på kurven - og R_t vil bevæge sig mod 1. Når man vurderer status for et udbrud eller en epidemi, må andre faktorer, så som selve antallet af nye tilfælde eller nye indlagte også tages med i betragtningen.

Der er en række forskellige måder, hvormed man kan forsøge at estimere R_t . SSI har indtil nu valgt at rapportere R_t baseret på en simpel metode som alene baseres på prøvedatoer for indlagte, og hvor der tages hensyn til om personerne er smittet i Danmark eller udlandet. Metoden estimerer R_t i tidsvinduer på 7 dage og er derfor ikke så følsom for dag-til-dag ændringer. SSI har beregnet og brugt R_t baseret på indlagte, da dette antal vurderedes at være mindre påvirket af ændringer i kriterierne for, hvem der testes, end antallet af registrerede tilfælde, som ellers også kan benyttes til at beregne R_t . Siden slutningen af april har kriterierne for hvem der testes for COVID-19 været nogenlunde stabil, så det vurderes at R_t vil kunne beregnes på dette antal også. Begge måder at beregne R_t på vil blive opdateret sideløbende. Siden midten af april 2020 har de to estimater flugtet, hvilket formentligt kan tilskrives at prævalensen er meget lav og at bred adgang til test for alle ikke har identificeret hidtil ukendte lommer af smittede. Det vurderes at R_t estimeret på alle bekræftede COVID-19-tilfælde burde være hurtigere til at opfange ændringer i det egentlige kontakttal, på grund af den kortere latenstid fra smitte til påvist COVID-19 i forhold til indlæggelse. Da der er flere, der får påvist COVID-19, end der bliver indlagt, vil usikkerheden på estimatet også blive mindre. Der arbejdes desuden på andre metoder til at beregne R_t , der er bedre til at registrere dag-til-dag-ændringer, som kan mindske latenstiden ved at estimere smittetidspunktet og tage højde for forsinkelse i rapportering.