

07.05.2020

STATENS
SERUM
INSTITUT



Rapport fra ekspertudvalget

Stikprøvedesign til en løbende repræsentativ undersøgelse af befolkningen¹

¹ Rapporten er revideret d. 13. maj 2020, jf. bilag F.



Indholdsfortegnelse

1. Sammenfatning	3
Baggrund	3
Ekspertudvalgets anbefalinger.....	3
Formål og eksisterende tiltag	5
Forbehold	5
2. Indledning	6
Baggrund	6
Forbehold	6
Definitioner.....	7
Kortfattet oversigt over det foreslåede undersøgelsesforløb.....	9
3. Formål	10
4. Metode	10
Undersøgelingsdesign og deltagerpopulation	10
Antal deltagere i undersøgelsen	11
Afvikling af undersøgelsen	12
Invitation til deltagelse	13
Selvrapporterede symptomer.....	13
Prøvetagning.....	14
Analyse af modtagne prøver	14
Etiske forhold	15
Dataanalyse og kommunikation af resultater	16
Foranstaltninger til at inkludere særlige grupper af borgere.....	16
Samspil med andre undersøgelser og overvågningssystemer	18
Bilag A: Kommissorium	19
Bilag B: Prøvetagning og laboratorietest under Testcenter Danmark	21
Bilag C: Design og stikprøvestørrelse	26
Bilag D: Risiko for underrepræsentation af specifikke befolkningsgrupper	32
Bilag E: Øvrige overvågningsaktiviteter af COVID-19 i Danmark	36
Bilag F: Ændringer i revideret version	40



1. Sammenfatning

Baggrund

Antallet af personer i samfundet, der aktuelt er eller har været smittet med COVID-19 kendes ikke præcist. Et indgående kendskab hertil er imidlertid et vigtigt element i håndteringen af COVID-19-epidemien, herunder som grundlag for de sundhedsfaglige beslutninger, der træffes i forbindelse med epidemibekæmpelsen.

I den politiske aftale vedrørende udvidelse af første fase af genåbningen fremgår det, at der skal testes et repræsentativt udsnit af befolkningen, så udviklingen af COVID-19 kan følges. Sundheds- og Ældreministeriet har på den baggrund bedt Statens Serum Institut om at danne og lede et hurtigarbejdende ekspertudvalg, som har til opgave at opstille forslag til et samlet design for en befolkningsundersøgelse. Sigtet er at opnå repræsentative resultater om udbredelsen af COVID-19 i befolkningen flere steder i landet, som kan indgå i den løbende overvågning af epidemiens udvikling og i planlægningen af en gradvis og kontrolleret genåbning af Danmark.

Der er i dag en tidsmæssig forsinkelse i kendskabet til epidemiens udvikling. De mest pålidelige data som haves til at følge epidemiens udvikling er hospitalsindlæggelser. Det indebærer en betydelig forsinkelse på kendskab til smittetryk og effekt af lempelser, da der i gennemsnit går ca. 10-14 dage fra en person bliver smittet til eventuel indlæggelse. Dertil kommer tiden fra lempelse af tiltag til der sker smittespredning. Dette understreger vigtigheden af, at søge at opnå mere aktuel og løbende kendskab til smittespredningen i samfundet.

Ekspertudvalgets anbefalinger

Ekspertudvalgets væsentligste anbefalinger kan opsummeres i følgende 7 punkter:

1. *Der skal både testes for aktuel smitte og for overstået smitte af COVID-19*

Om en person aktuelt er smittet med COVID-19 kan måles ved en PCR-undersøgelse. Gentagne målinger af andelen af befolkningen, der aktuelt er smittet med COVID-19, kan populært sagt beskrives som et speedometer for epidemien. Ved løbende PCR-test af befolkningen kan man derfor så at sige måle epidemiens aktuelle hastighed, og vurdere om denne skifter.

Om en person tidligere har været smittet med COVID-19 måles ved at påvise, om personen har udviklet antistoffer mod virus, dvs. ved serologi. Tallet for hvor mange, der samlet har været smittet med COVID-19, kan populært sagt beskrives som sygdommens kilometertæller, dvs. hvor stor en andel af befolkningen har været smittet indtil nu. Ved brug af serologiske metoder, kan man derfor udtale sig om, hvor fremskreden epidemien er samlet set og i forskellige dele af landet.

2. *Stikprøvestørrelsen fastsættes, så resultaterne kan estimeres præcist på nationalt og regionalt niveau*

Stikprøvestørrelsen fastsættes således, at resultaterne (med lav statistisk usikkerhed) kan estimeres på nationalt og regionalt niveau. Det er endvidere ønskeligt, at undersøgelsen kan udtale sig om smitten inden for andre befolkningsgrupper, hvor smitten kan tænkes at variere i



forhold til gennemsnittet, herunder aldersgrupper og køn samt socioøkonomisk status og etnicitet forskellig fra dansk. Dette er dog kun muligt, såfremt stikprøven og antallet af testede er tilstrækkelig stor i den givne undergruppe.

Stikprøven udtrækkes tilfældigt fra hele den danske befolkning på baggrund af CPR-registeret.

3. Aktuel smitte og overstået smitte måles på to forskellige måder

Undersøgelsen for overstået smitte designes, så det med statistisk sikkerhed kan siges hvor mange, der har været smittet med COVID-19. Undersøgelsen for aktuel smitte designes, så den med statistisk sikkerhed kan udtale sig om, hvorvidt prævalensen krydser en på forhånd fastsat kritisk grænseværdi, der løbende fastlægges. Fx kunne grænsen sættes, så undersøgelsen i en given uge besvarer spørgsmålet om, hvorvidt prævalensen (fortsat) er under 0,5%.

Årsagen til, at undersøgelsen for aktuel smitte designes på denne vis skyldes, at man ville skulle trække en meget stor stikprøve for at få et præcist estimat for antallet af aktivt smittede (smitte tryk). Ekspertudvalget vurderer, at dette ikke er relevant på nuværende tidspunkt, hvor prævalensen af aktivt smittede er meget lav.

4. Der skal foretages løbende undersøgelser for aktuel smitte

Ekspertudvalget anbefaler, at der løbende (ugentligt) testes for aktuel smitte (PCR-prævalens). Det foreslås, at der testes 250 personer pr. region (1.250 personer nationalt). Resultaterne skal sikre en mere begrænset tidsmæssig forsinkelse i kendskabet til epidemiens udvikling, end indlæggelsesdata giver.

For overstået smitte, anbefales det at starte med en relativt stor stikprøve for at afdække mørketallet. Det foreslås, at der testes 2.000 personer i region H og 1.000 personer i de fire andre regioner (6.000 personer nationalt). Den serologiske undersøgelse anbefales gentaget, men ikke udført løbende som med PCR-undersøgelsen. Gentagelserne kan evt. ske med en mindre stikprøve efter en første fase, hvor antallet af tidligere smittede er fastslået med god præcision.

5. Undersøgelsen anvender de logistiske rammer for Testcenter Danmark i videst muligt omfang

Ekspertudvalget anbefaler, at undersøgelsen anvender de logistiske rammer for Testcenter Danmark i det omfang, som er hensigtsmæssigt. Dvs. at borgere inviteres via et brev (sendt til e-Boks eller med posten) til prøvetagning i den nærmeste teststation.

6. For at sikre repræsentativiteten igangsættes ekstra tiltag for at nå ud til formåede underrepræsenterede grupper

Selvom stikprøven udtages repræsentativt, er det muligt, at en betydelig andel af de udtrukne borgere fravælger at deltage. Dette vil true undersøgelsens validitet, især hvis graden af dette fravalg er større i bestemte befolkningsgrupper, hvor smittetryk kan være forskelligt. Det anbefales derfor, at der yderligere gøres en betydelig indsats for at inkludere eller række ud til de borgere, der må forventes at have en lavere tilbøjelighed til at deltage i undersøgelsen.

Disse grupper omfatter især (men ikke udelukkede): borgere, der aktuelt har udviklet symptomer på COVID-19; borgere, der bor langt væk fra en teststation; borgere, der har vanskeligt ved at læse dansk, herunder nogle indvandreregrupper; psykisk sårbare personer,



borgere, der pga. smittefare er bekymrede for at forlade hjemmet; borgere, der har begrænset adgang til transportmuligheder; samt muligvis børn.

Det anbefales bl.a., at personer der stiller sig tøvende for deltagelse modtager telefonisk rådgivning, og at der anvendes udgående mobile prøvetagningsteams, der kan udføre prøvetagning ved hjemmeadressen.

7. Undersøgelsen igangsættes, så snart det er praktisk muligt

Ekspertudvalget anbefaler, at undersøgelsen igangsættes så snart det er muligt, herunder at de logistiske rammer, i regi af Testcenter Danmark, er på plads. Det bemærkes dog, at der stadig mangler afklaring på en række praktiske forhold.

Ekspertudvalget anbefaler, at der evt. kan testes i en mindre skala i de indledende faser for at opnå nogle erfaringer om en række praktiske forhold, som undersøgelsesdesignet kan justeres på baggrund af. Ekspertudvalget fremhæver dog, at hvis der skal sikres en repræsentativ befolkningsundersøgelse, så kræver det, at der tages højde for ekspertudvalgets øvrige anbefalinger, *jf. anbefaling 1-6*.

Formål og eksisterende tiltag

Overvågningen af smittespredningen understøttes allerede i dag af flere tiltag, herunder "COVIDmeter", hvor borgere ugentligt rapporterer, om de har symptomer, test af blod fra bloddonorer for antistoffer mod COVID-19 og "sentinel testning", hvor ca. 5% af de praktiserende læger ugentligt tester tilfældigt udvalgte patienter, som har milde influenzalignende symptomer, samt et tilsvarende antal patienter uden influenzalignende symptomer.

Disse tiltag er et første skridt i overvågningen af COVID-19. Tiltagene målrettes imidlertid bestemte befolkningsgrupper – enten direkte eller indirekte – og er således ikke repræsentative for resten af befolkningen. Dette kan medføre en skævhed i resultaterne for smitte i det tilfælde at smittetrykket i bestemte befolkningsgrupper er forskelligt fra gennemsnittet. Ekspertudvalgets opdrag har således været at sikre repræsentativitet i undersøgelsen med det formål, at resultaterne herfra skal afspejle den underliggende befolkning.

Forbehold

Det bemærkes, at ekspertudvalget har haft ekstremt korte tidsfrister i udarbejdelsen af et undersøgelsesdesign. Et væsentligt hensyn har været, at testningen af et repræsentativt udsnit af befolkningen kan påbegyndes hurtigst muligt med henblik på at kunne afdække udbredelsen af COVID-19 i befolkningen. Således er der stadig en række forhold vedrørende den praktiske udførelse mm, som der søges afklaring på og som det, grundet de korte tidsfrister, ikke har været muligt at lave dybdegående analyser af. Dette indbefatter bl.a. forhold omkring børns deltagelse i undersøgelsen, mulighed for at lave opsøgende prøvetagning hos nogle grupper af borgere, brug af hotline/tefontjeneste til rådgivning og til at anvise alternative prøvetagningsmuligheder m.fl.



2. Indledning

Baggrund

Niveauet af COVID-19 smitte i den generelle befolkning kendes ikke præcist. Hverken for den andel af befolkningen, som aktuelt er smittet eller den, der tidligere har været smittet med COVID-19.

Da mange smittede med COVID-19 ikke udviser symptomer, eller har så milde symptomer, at de ikke opsøger læge og bliver testet, er der et betydeligt mørketal bag de officielle tal, som består af antallet af laboratoriebekræftede COVID-19 tilfælde. Forskellige vurderinger har angivet niveauer mellem 5 til 100 gange højere end antallet af diagnosticerede patienter. Det vanskeliggør den videre planlægning, at det faktiske antal personer i samfundet, der aktuelt er eller har været smittet, ikke er kendt.

En større kendskab til antallet af personer i samfundet, der aktuelt er eller har været smittet vil give et væsentligt bedre grundlag for de sundhedsfaglige beslutninger, der træffes i forbindelse med epidemibekæmpelsen.

Med oprustningen af den danske testkapacitet, herunder med etableringen af det nye Testcenter Danmark, er der åbnet op for at kunne lave befolkningsbaserede undersøgelser, hvor repræsentative stikprøver af befolkningen undersøges for smitte og overstået smitte af COVID-19. Det vurderes, at der herigennem kan erhverves betydelig ny viden om sygdommen, fx hvor mange der får en infektion uden symptomer, og andelen i befolkningen som har været smittet. Derudover har en befolkningsundersøgelse af denne type potentiale til at kunne følge epidemiens udvikling mere tidstro, end det er muligt via indlæggelsesdata.

Der er nedsat et hurtigarbejdende ekspertudvalg, der har haft til opdrag at komme med forslag til udformningen af de repræsentative undersøgelser af den danske befolkning, sådan at de hviler på et solidt fagligt grundlag. Ekspertudvalget vil løbende blive inddraget i det videre arbejde med befolkningsundersøgelsen i det omfang det findes nødvendigt. Ekspertudvalgets medlemmer og kommissoriet for dets arbejde er beskrevet i **Bilag A**.

Derudover har en arbejdsgruppe med repræsentanter fra Statens Serum Institut og Sundheds- og Ældreministeriet bidraget med konkrete faglige vurderinger og viden til brug for udarbejdelsen af ekspertudvalgets rapport.

Forbehold

Det bemærkes, at ekspertudvalget har haft ekstremt korte tidsfrister i udarbejdelsen af et stikprøvedesign. Et væsentligt hensyn har været, at testningen af et repræsentativt udsnit af befolkningen med henblik på alder, køn og geografi kan påbegyndes hurtigst muligt med henblik på at kunne afdække udbredelsen af COVID-19 i befolkningen. Herunder, at resultaterne snarest muligt kan anvendes i forbindelse med beslutninger vedrørende genåbningen af Danmark. Der er således en række væsentlige forbehold i ekspertudvalgets rapport:



- Ekspertudvalget har anvendt deres faglige viden til at opstille et design for en repræsentativ befolkningsundersøgelse, herunder belyse områder som udvælgelse og sammensætning af stikprøve, stikprøvestørrelse, tidskadence mellem test m.fl. Ekspertudvalget har ligeledes skulle forholde sig til den praktiske gennemførelse, herunder hensynet til den eksisterende testkapacitet. Dette er så vidt muligt forsøgt inden for de givne rammer, herunder de korte tidsfrister. Der søges stadig afklaring på en række forhold vedrørende den praktiske udførelse bl.a. forhold omkring børns deltagelse i undersøgelsen, mulighed for at lave opsøgende prøvetagning hos nogle grupper af borgere, brug af hotline/telefon­tjeneste til rådgivning og til at anvise alternative prøvetagningsmuligheder, mm. Det bemærkes yderligere, at prioriteringen af testkapaciteten er uden for ekspertudvalgets opgave.
- Det samlede design for befolkningsundersøgelsen beror på en række konkrete vurderinger mellem en række fagpersoner med forskellig baggrund. Det er forsøgt belyst i rapporten, hvis bestemte områder har været drøftet i et større omfang. Det bemærkes yderligere, at rapporten ikke nødvendigvis afspejler holdninger fra de institutioner, som ekspertudvalgets medlemmer er tilknyttet.
- Ekspertudvalget har haft til opgave at opstille et design for en repræsentativ undersøgelse af befolkningen. Repræsentativiteten af resultaterne afhænger af to ting. For det første afhænger repræsentativiteten af, hvordan stikprøven udvælges dvs. hvem der inviteres til at deltage i undersøgelsen. For det andet afhænger repræsentativiteten af hvem der faktisk vælger at deltage i undersøgelsen. Begge dele kan have stor betydning for validiteten af resultaterne. Ekspertudvalget har forsøgt belyst, hvilke befolkningsgrupper der forventes underrepræsenteret i undersøgelsen og hvilke tiltag, der kan tages i kraft for at nå ud til disse grupper. Disse forhold er dog behæftet med betydelig usikkerhed. Fx vides det ikke, hvilken betydning afstanden mellem borger og testcenter vil have for deltagelse. Der er således forhold, der først kan blive belyst efter opnåede erfaringer fra de indledende undersøgelser, hvorefter undersøgelsesdesignet kan justeres fremadrettet.
- Stikprøvestørrelsen er udregnet på baggrund af en række antagelser bl.a. antagelser om den sande prævalens og testusikkerhed. De matematiske beregninger er således ekspertudvalgets bedste bud ud fra den viden, som har været tilgængelig, da arbejdet blev udført.

En række af disse forbehold uddybes yderligere i **Bilag C og D**. Nedenfor angives indledningsvis en række termer og definitioner. De nævnte forhold er beskrevet mere detaljeret i rapportens metodeafsnit.

Definitioner

To metoder til at bestemme niveauet af smitte

Om en person aktuelt er smittet med COVID-19 kan måles ved at tage en prøve med en vatpind i næse eller svælg. Denne prøve analyseres med PCR for tilstedeværelsen af SARS-CoV-2. Hvor mange, der aktuelt er smittet med COVID-19, kan måles ved at påvise virus i prøver fra en befolkningsgruppe. Herved kan man undersøge, hvilken andel der aktivt er inficeret på



måletidspunktet (prævalensen; procentdelen af befolkningen, der er inficeret). Der refereres også til denne som PCR-prævalensen. Hvis man udfører målingerne gentaget, ugentligt, får man et mål for uge-prævalensen.

Om en person tidligere har været smittet med COVID-19 måles ved at påvise om personen har udviklet antistoffer mod virus, dvs. ved serologi. Dette gøres via en blodprøve eller ved et prik i fingeren. Blodprøven analyseres med en laboratoriemetode (ELISA), der påviser specifikke antistoffer. Prik i fingeren anvendes ved hurtigtest, der kan laves og analyseres på stedet, men har mindre præcision. Resultaterne af disse analyser opgjort for en befolkningsgruppe opgøres som seroprævalensen.

De anvendte test er nærmere beskrevet i **Bilag B**.

Speedometer og kilometertæller

Andelen af befolkningen, der aktuelt er smittet (prævalensen) med COVID-19 kan populært sagt beskrives som et speedometer for epidemien. Ved løbende PCR-test af befolkningen kan man derfor, så at sige, måle epidemiens aktuelle hastighed og observere om denne skifter. Dette ville kunne gøres ved løbende at estimere uge-prævalensen og vurdere eventuelle ændringer heri. Ved samme gennemsnitlige sygdomsvarighed er prævalensen en funktion af incidensen, som er antal nye tilfælde pr. tidsenhed (fx antal nye COVID-19 tilfælde pr. uge) og den egentlige hastighed.

Tallet for hvor mange, der samlet har været smittet med COVID-19 (seroprævalensen), kan populært sagt beskrives som sygdommens kilometertæller, dvs. hvor stor en andel af befolkningen har været smittet indtil nu. Ved at bruge serologiske metoder (ELISA eller hurtigtest) kan man derfor, med visse begrænsninger, udtale sig om, hvor fremskreden epidemien er i forskellige dele af landet.

Anvende begge metoder

Det foreslås her at anvende begge metoder. Ekspertudvalget foreslår at anvende PCR-undersøgelse til at vurdere epidemiens hastighed. Denne undersøgelse skal igangsættes snarest og løbe i lang tid frem for at monitorere en eventuel opblussen eller aftagen af epidemien. Ekspertudvalget foreslår også at anvende serologi til at undersøge omfanget af smitte i samfundet frem til nu. Den serologiske undersøgelse anbefales startet med en relativt stor stikprøve for at beskrive hvor mange, der har været smittet. Den serologiske undersøgelse anbefales gentaget, men ikke udført løbende som med PCR-undersøgelsen. Gentagelserne kan evt. ske med en mindre stikprøve efter en første fase, hvor antallet af tidligere smittede er fastslået med god præcision. Tidsintervallet mellem gentagelserne skal fastlægges ud fra en vurdering af, hvad resultaterne viser. Mens "speedometer" målingerne skal foretages løbende og foreslået opgjort på ugebasis, anbefales det således at anvende "kilometertælleren" med en længere kadence mellem målingerne.

Repræsentativitet



Når der her tales om en repræsentativ undersøgelse, betyder det at den stikprøve, der testes for COVID-19, skal afspejle den underliggende danske befolkning, som den faktisk er sammensat med hensyn til en række udvalgte parametre. Herved kan man med en præcision, der afhænger af stikprøvens størrelse, bestemme det faktiske antal smittede borgere med og uden symptomer på COVID-19. Man kan vælge at rette fokus mod at sikre repræsentativitet for særlige dele af befolkningen. Her er det af særligt interesse at udtale sig om befolkningsgrupper, hvor niveauet af smitte kan være afvigende fra gennemsnittet. Der kan være mange sådanne grupper, men overordnet set vides det, at epidemien er geografisk uens fordelt, at alder kan spille en vigtig rolle, at køn måske har betydning, samt at niveauet af smitte kan variere for grupper af borgere med anden etnisk baggrund end dansk og afhængigt af socioøkonomisk status. Det er derfor ønskeligt, at undersøgelsen er repræsentativ med hensyn til ovennævnte forhold. Selvom stikprøven udtages repræsentativt, er det muligt at en betydelig andel af de udtrukne borgere fravælger at deltage.² Dette vil true undersøgelsens repræsentativitet, især hvis graden af dette fravalg varierer med de ovennævnte grupper. Disse forhold behandles yderligere i sidste del af rapporten.

Kortfattet oversigt over det foreslåede undersøgelsesforløb

Tilfældigt udtrukne danskere vil få tilsendt et brev og blive inviteret til at henvende sig i et prøvetelt og blive prøvetaget. Når børn udtrækkes inviteres den medfølgende forælder eller begge forældre med. Når de inviterede personer har reageret på henvendelsen bedes de besvare et kort spørgeskema om bl.a. symptomer. De, der ikke reagerer, kontaktes telefonisk med henblik på at afhjælpe eventuelle forståelsesvanskeligheder og herudover kunne tilbydes prøvetagning ved eget hjem. Man kan inviteres til PCR-undersøgelse eller serologisk undersøgelse. Der tages svælgpodning til PCR-undersøgelse hos børn og voksne. Til den serologiske undersøgelse tages en blodprøve til antistofbestemmelse ved ELISA. Præcis hvordan blodprøven skal tages på børn er ikke afklaret af ekspertudvalget. Prøvetagning udføres i telte i regi af Testcenter Danmark. Hvis borgeren finder det vanskeligt at besøge et telt, kan et udgående prøvetagningsteam tage prøven ved eget hjem.

Laboratorieundersøgelserne udføres på Statens Serum Institut. Under hensyntagen til deltagelsesgraden i undersøgelsen og laboratorietestens præcisionsniveau, kan resultaterne opregnes og generaliseres til hele befolkningen på regionalt og nationalt niveau, ligesom undersøgelsen kan bruge til at udtale sig om prævalens i undergrupper i det omfang, der er besvarelser nok.

² En tilfældig udtrukket stikprøve (afhængig af stikprøvestørrelsen) vil sikre repræsentativitet i udvælgelsen af stikprøve. Dvs. hvis stikprøven er tilstrækkelig stor, så vil man (ved at udtrække den tilfældigt) ramme ca. 50/50 på køn og i forskellige aldersgrupper og inkludere andre forskellige relevante befolkningsgrupper. Derudover afhænger undersøgelsens repræsentativitet af, hvem der deltager (fx deltagelse er 50/50 på køn, at alle aldersgrupper deltager og alle andre befolkningsgrupper). Mens første del er ligetil, så er anden del mere kompliceret. Ekspertudvalget har drøftet forskellige muligheder for at sikre repræsentativt fx muligheder for oversampling, statistiske metoder, inddrage resultater fra andre undersøgelser, reminders, udgående teams m.fl.



3. Formål

Undersøgelsens formål er løbende at levere tidstro data for det aktuelle smittetryk i befolkningen, herunder pr. region. Samt at kunne estimere, hvor stor en andel af hele befolkningen, der er og har været smittet, med og uden symptomer. Det er ydermere et formål, i det omfang datamaterialet tillader det, at kunne udtale sig om smitte i udvalgte befolkningsgrupper, herunder forskellige aldersgrupper. Undersøgelsen kan opdeles i to:

Undersøgelse A: Hovedformålet med at måle PCR-prævalens i den danske befolkning er at bestemme:

- A1 Niveaue af den aktuelle COVID-19-prævalens på nationalt og regionalt plan, ved løbende (ugentligt) at måle om prævalensen overstiger en, på forhånd fastsat, grænseværdi. Det underliggende formål er løbende at kunne detektere ændringer i smittetrykket i befolkningen (dette uddybes nedenfor samt i **Bilag C**).

Undersøgelse B: Hovedformålet med at måle seroprævalens i den danske befolkning er at bestemme:

- B1 Andelen af befolkningen opgjort på nationalt og regionalt plan, der har været smittet med COVID-19 (målt ved at have udviklet antistoffer).
- B2 Andelen af personer, som har været smittet med COVID-19, der ikke har haft symptomer.

4. Metode

Undersøgelsesdesign og deltagerpopulation

Både undersøgelse A (PCR) og B (serologi) er en tidsserie af tværsnitsundersøgelser. I Undersøgelse A inviteres en repræsentativ stikprøve af den danske befolkning til at deltage og lade sig undersøge for aktuel COVID-19 infektion. I Undersøgelse B inviteres en repræsentativ stikprøve af den danske befolkning til at deltage og lade sig undersøge for tidligere indtruffet COVID-19 infektion. Det foreslås således, at begge undersøgelser anvender en repræsentativ udtrukket stikprøve af hele den danske befolkning med hensyn til alder, køn og geografi. Denne kan tilvejebringes ved at en tilfældig stikprøve af den danske befolkning udvælges gennem CPR-registret. Andre mere komplekse udvælgelseskriterier er også mulige. Frem for sådanne ser ekspertudvalget imidlertid flere fordele ved at anvende et simpelt design med tilfældig udvælgelse på individniveau: det er inklusivt (alle i Danmark har mulighed for at blive udtrukket og er således repræsenterede), transparent og nemt at tolke på.

Gruppen anbefaler ikke at følge en tilfældigt udtrukket kohorte. Det beror på risikoen for indtrædende selektion i, hvem der vil blive testet løbende, hvilket kan medføre bias i resultaterne. Dvs. det kan forventes, at der sker et løbende frafald i kohorten – hvis dette sker i bestemte grupper, vil der opstå selektion. Hvis det sker generelt, kan det løses ved, at kohorten suppleres op. Herved vil kohorte-designet og de mulige fordele herved imidlertid



udvandes, hvorfor det vurderes, at et tværnsdesign som udgangspunkt vil være mere hensigtsmæssigt.

Det foreslås, at når et barn udtrækkes så inviteres den medfølgende forælder (eventuelt begge forældre) til prøvetagning som et supplement til den grundlæggende deltagerudvælgelse. Dette vil give mulighed for at lave en tillægsanalyse om smitte i familier, mens der kan ses bort fra resultaterne fra forældrene i hovedanalysen.

Antal deltagere i undersøgelsen

Undersøgelse A (PCR)

Da prævalensen af aktivt smittede på nuværende tidspunkt er meget lav i Danmark, vil det kræve uforholdsmæssigt mange tests at kunne estimere den sande prævalens. I stedet foreslås et dynamisk design, hvor antallet af tests øges, såfremt der ses tegn på stigende smitte, men ellers holdes lavt. Princippet er, at man vil teste om prævalensen overstiger en angivet værdi, her sat til 0,5%. Dvs. der foreslås en "trafiklysmode", hvor det undersøges, om man bevæger sig fra grøn (under 0,5%) til gul fase (over 0,5%). Sker dette kan testantal tilpasses (øges), så det nu overvåges, om man bevæger sig fra gul til rød fase (fx 1,5%) eller alternativt tilbage til grøn. Endvidere vil der være mulighed for, med et dynamisk design som dette, at målrette sampling mod områder af særlig interesse på et senere tidspunkt i epidemien. Det foreslås at udrulle undersøgelsen, så estimaterne kan vurderes ugentligt. Der vil med denne model aktuelt skulle inkluderes 250 borgere fra hver af de fem regioner pr. uge, dvs. 1.250 på landsplan. Herved vil man på regionsniveau kunne sige med høj sikkerhed³, om prævalensen bevæger sig fra grøn til gul. De nævnte grænseværdier på 0,5% og 1,5 % kan frit justeres efter situationen og fx skiftes til 0,3% og 0,8 %, hvis prævalensen falder yderligere.

Undersøgelse B (serologi)

Antallet af ønskede deltagere i undersøgelsen afhænger af, hvad seroprævalensen i befolkningen faktisk er, og af den præcision man ønsker at opnå i undersøgelsen. Ud fra den bedste aktuelle forståelse (dannet ud fra resultater fra den løbende undersøgelse af bloddonorer i Danmark i tidsrummet omkring rapportens udarbejdelse og som endnu er meget usikre) antages seroprævalensen i Danmark at være knap 2%; højere i Region Hovedstaden (omkring 3%) end i de øvrige fire regioner (omkring 1%). Der vil under denne antagelse og med ønsket om at opnå en præcision, der gør, at den overordnede seroprævalens i hver region kan beregnes med en usikkerhed på 0,7 procentpoint til begge sider, skulle inkluderes 2.000 borgere i Region Hovedstaden og 1.000 borgere i hver af de fire andre regioner i undersøgelsen.

³ Revideret d. 13. maj 2020, jf. bilag F.



Den til grundlæggende beregning af deltagerantallets størrelse samt alternative beregninger ses i **Bilag C**. Fordi det foreslås også at inkludere prøver på forældre, der følger børn til prøvetagning, vil det faktiske antal prøver blive højere end her angivet. Det skal også bemærkes, at flere borgere, end der ønskes prøvetaget, vil blive inviteret for at tage hensyn til et vist frafald.

Afvikling af undersøgelsen

Undersøgelse A (PCR) og B (serologi) afvikles forskelligt. Undersøgelse A afvikles løbende og resultaterne foreslås opgjort ugentligt, således at der kan opnås aktuel information om det givne smittetryk. Hver uge udtrækkes en stikprøve uafhængigt af de foregående uger og ugeprævalensen opgøres på baggrund af testresultaterne.

Undersøgelse B afvikles på én gang så snart det er praktisk muligt henover en uge eller få uger. Undersøgelsen gentages til et senere tidspunkt med en ny stikprøve. Der er i Undersøgelse B mulighed for at tilpasse gentagelseskadence, stikprøvestørrelse og omstændigheder omkring undersøgelsens afvikling afhængigt af de erfaringer og resultater, der opnås.

At de to arme i undersøgelsen, A og B, afvikles forskelligt, beror ikke blot på at de benytter sig af forskellige testmetoder, men også på forskelle i formålet med de to undersøgelsesformer. Med undersøgelse A søges det løbende at måle om der sker ændringer i epidemiens intensitet. Denne information vil kunne anvendes i en vurdering af gældende foranstaltninger til at bekæmpe epidemien. Det er forventeligt, at der vil kunne opnås mere tidsnære data at foretage en vurdering på, end det sker nu, fordi man vil kunne anvende målet for infektioner og ikke det mere forsinkede mål for indlæggelser. Herved har Undersøgelse A karakter af at være et sygdomsovervågningssystem. Sådanne anvendes for en række andre infektionssygdomme. De er ofte kendetegnede ved ikke at være perfekte (de måler ikke den sande forekomst af infektionerne, men kun et udsnit af de mest alvorligt forekommende), men stadig meget anvendelige til at detektere anomalier (fx sygdomsudbrud) over tid, så længe der ikke ændres i metoderne for overvågningssystemet. Med dette formål for øje vil man i Undersøgelse A derfor kunne tillade en vis grad af frafald blandt de inviterede til undersøgelsen, så længe der blot ikke sker bortfald af hele undergrupper af befolkningen. Omvendt vil det være tilrådeligt, at afvikle den på samme måde uge efter uge.

Det primære formål med Undersøgelse B er ikke at detektere ændringer i smittetrykket, men at monitorere epidemiens progression på lands- og regionsniveau samt at bestemme den sande grad af smitte i samfundet og graden af smitte uden symptomer. Her vil man være interesseret i, at estimaterne for seroprævalensen har høj validitet, hvilket især vil kræve, at der opnås høj deltagelse blandt de borgere, der inviteres til at deltage i undersøgelsen. På den anden side er der et større råderum med hensyn til at ændre på formatet for afviklingen af undersøgelsen fra gang til gang.



Invitation til deltagelse

Via e-Boks udsendes breve med invitation til at deltage. Borgere, der ikke anvender e-Boks, vil få tilsendt en invitation med posten. Invitationsbrevet indeholder oplysning om, hvordan man via nettet kan bestille tid til at blive prøvetaget i det nærmeste testcenter. Brevet forklarer også undersøgelsens formål og oplyser om de juridiske aspekter af undersøgelsen, herunder at deltagelse er frivillig. Ekspertudvalget foreslår at brevet udformes på flere sprog, hvoraf et er engelsk, eller at der i brevet, oversat til relevante sprog, angives et link til en hjemmeside, hvor brevet findes i flere sprogversioner. Ekspertudvalget finder, at der skal opsættes en hotline (telefoner bemandet med trænet, venligt personale og helst mulighed for at anvende flere sprog), hvortil borgeren kan ringe og afklare eventuelle spørgsmål som læsning af brevet måtte give anledning til. Det foreslås endvidere, at de inviterede ved udeblevet svar vil blive kontaktet telefonisk med henblik på at assistere borgeren, såfremt der er tvivl om deltagelse, herunder at kunne anviser til alternativ prøvetagningsmulighed. Processen er illustreret i figur 1.

Prøvetagning og analyse skal ske inden for Testcenter Danmark, samfundssporet. Derimod vil patienter, selv med milde symptomer, løbende blive visiteret til test i sundhedssporet på hospitalerne. Dette indebærer en risiko for, at de ved udvælgelse ikke igen vil tilmelde sig test i samfundssporet. Dette vil have indflydelse på Undersøgelse A (PCR-prævalensundersøgelsen), idet symptomatiske udtrukne systematisk kan forsvinde ud af den udtrukne population. Derfor skal der også indhentes oplysninger på rekvisitioner og tidligere prøvesvar for de personer, der udtrækkes i stikprøven, således at de, der aktuelt er syge eller indlagte, kan inkluderes i undersøgelsen (dette er ikke vist i figuren).

Selvrapporterede symptomer

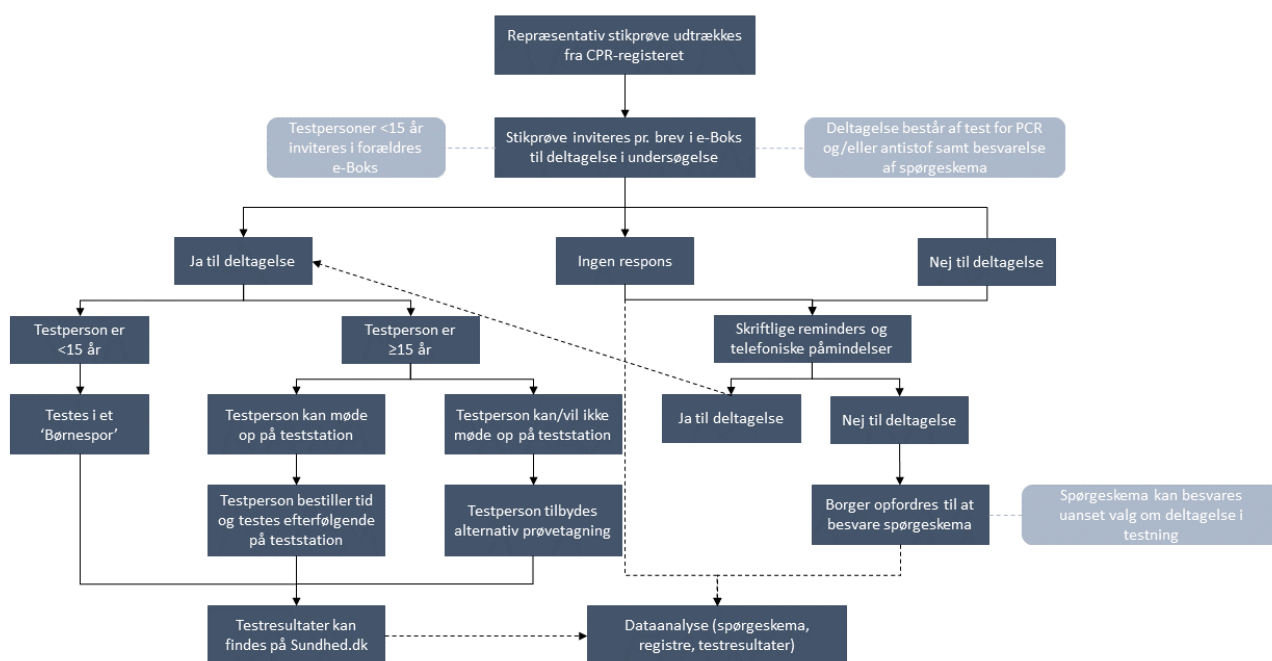
Deltagerne i undersøgelsen vil blive bedt om at udfylde et kort spørgeskema (et udkast er blevet udarbejdet). Invitationsbrevet vil indeholde et personligt link til et online spørgeskema. Formålet med spørgeskemaet er primært at afdække symptombilledet i befolkningen og specifikt blandt de smittede. Desuden bruges spørgeskemaet til at vurdere, om der er underrepræsenterede grupper i undersøgelsen.

Spørgeskemaet vil indeholde spørgsmål om, hvorvidt man aktuelt oplever symptomer forenelige med COVID-19 samt om adfærd i forbindelse med epidemien, især om graden af social kontakt. Spørgeskemaet vil variere afhængigt af, om man inviteres til deltagelse i Undersøgelse A eller B, idet det for Undersøgelse B (serologi) også vil indeholde spørgsmål, der retter sig mod tidligere forekomne symptomer, og hvornår de indtraf. Forældre svarer på deres børns vegne, såfremt børnene er under 16 år gamle. Det bør vurderes, om spørgeskemaet skal udformes på flere sprog end dansk. Ved problemer med at udfylde spørgeskemaet, kan der vejledes via hotline. Hvis borgeren ikke ønsker at lade sig teste, vil borgeren stadig blive anmodet om at udfylde spørgeskemaet, gerne med hjælp fra hotline.



Prøvetagning

Foretages i et af de opstillede telte (nærmere beskrevet i **Bilag B**). Der tages svælgpodning til PCR-test. Der udtages en 5 ml blodprøve til antistofbestemmelse ved ELISA. Pga. den fysiske opsætning i prøvetagningsteltene, vil det ikke være muligt både få taget prøve til PCR og antistofmåling samtidig. Dette praktiske forhold kan dog ændre sig på et senere tidspunkt. Undersøgelse A og B skal derfor køre uafhængigt af hinanden. Prøven behandles logistisk som andre prøver, der tages i samfundssporet. Prøveresultatet kobles til undersøgelsen gennem borgerens CPR-nummer. Blodprøven gemmes efter udtagning af materiale til analyse i Danmarks Nationale Biobank med henblik på evt. senere analyse ved teknologi, der endnu ikke er udviklet (fx en bedre serologisk analyse) eller forskning.



Figur 1. Oversigt over den foreslåede proces til deltagelse og testning.

Analyse af modtagne prøver

Prøverne transporteres til analyseenheden på SSIs campus og analyseres i regi af Testcenter Danmark. Analyser for virus foretages med standard RT-PCR test. Analyser til brug for antistofmåling (totalt Ig) foretages med Wantai ELISA test. Alternativt er det en mulighed også at indbygge brug af en serologisk hurtigttest. Deltagerne orienteres om resultatet af deres prøvesvar gennem opslag i Sundhed.dk. Prøvesvar udgår til egen læge. Ved positivt PCR-svar af borgere uden symptomer kan borgeren rådgives af egen læge om Sundhedsstyrelsens aktuelle anbefalinger om vedrørende selv-isoleringsforanstaltninger. Prøveresultaterne registreres endvidere i den Mikrobiologiske Databank (MiBa) til brug for databearbejdning. Prøve-flowet er opsat, således at der kan garanteres et analysesvar indenfor 72 timer fra prøvetagningen.



Når det skal vurderes hvor lang tid, der går fra at invitationsbrevet udsendes til resultatet kendes, skal dertil lægges den tid, som kan gå ved, at borgeren tøver med at åbne e-Boks, beslutter sig for at deltage samt evt. ventetid til en ønsket tid til prøvetagning.

Ekspertudvalget har derudover kort diskuteret muligheden for, at der med fordel kan laves en række tillægsanalyser udenfor men byggende på de her beskrevne undersøgelser. Det vil fx være relevant at sekventere opnået virusmateriale for at karakterisere infektionerne nærmere ligesom det allerede sker med virus fra patienter. Man kan også forstille sig gentagne analyser af antistofudviklingen hos virus-positive borgere, der ønsker at deltage i sådanne.

Etiske forhold

Undersøgelsen iværksættes med henblik på at opnå viden om dårligt forståede elementer af COVID-19 epidemien i Danmark og overvåge dens styrke og udbredelse. Denne opgave vurderes at være kritisk vigtig for det danske samfund. Der er således tale om en myndighedsopgave og ikke om forskning. Data anvendes til beregningsformål. Den enkelte borgers sundhedsoplysninger vil ikke blive studeret individuelt, men data vil blive behandlet statistisk.

Deltagerne i undersøgelsen orienteres gennem invitationsbrevet om, at deltagelse er frivillig. Der informeres også om, hvorledes prøvetagningen foregår. Der skal bestilles tid til prøvetagningen, dvs. man henvender sig i teltet til et aftalt tidsrum. Tidsbestilling foretages i forbindelse med, at borgeren udfylder spørgeskemaet og samtykker. Deltagerne oplyses om, at de selv skal fremsøge deres prøvesvarsresultater gennem opslag i Sundhed.dk, men kan henvende sig til egen læge ved positivt prøvesvar. Ekspertudvalget nævner det ønskelige i, at der kunne skabes mulighed for, at borgeren direkte kan informeres om prøveresultatet – som minimum blot med en sms om, at resultatet nu ligger klar på Sundhed.dk. Der skal etableres en 'hotline', dvs. en telefonlinje bemandet med trænet personale, hvor deltagerne kan henvende sig i forbindelse med praktiske spørgsmål samt bekymringer af sundhedsfaglig karakter både før og efter prøvetagning.

Deltagerne oplyses om, at deres lægelige behandling ikke påvirkes af deltagelse, og at de, hvis de udvikler konkrete symptomer, henvises til egen læge/vagtlæge/1813. Hotline vil også kunne anvendes til at rykke for manglende svar. Som udgangspunkt vil det være den praktiserende læge, der har ansvar for at rådgive borgeren i forbindelse med et positivt prøveresultat. Ekspertudvalget finder imidlertid, at det er påkrævet inden igangsættelse af undersøgelsen præcist at afklare egen læges rolle i forløbet samt sikre, at der er truffet aftale med PLO om alle aspekter af forløbet.

Ekspertudvalget påpeger, at der inden undersøgelsen startes bør gives en beskrivelse af risiko for at der opstår uønskede effekter for deltagerne også selvom risikoen for den enkelte vurderes at være meget lille. Der vil altid være en risiko forbundet med blodprøvetagning. Som det kendes fra fx bloddonationspraksis er der en risiko for at der dannes hæmatomer. Andre bivirkninger kunne være adfærdsændring og bekymring hos deltagere. Det gælder, ligesom for



screeningsundersøgelser, at eventuelle utilsigtede følgevirkninger bør kortlægges forud for opstart af undersøgelsen.⁴

Til vejledning af deltagere, der findes positive, men ikke har symptomer, oplyses på forhånd om Sundhedsstyrelsens gældende retningslinjer. Disse siger i øjeblikket, at borgere, der ikke har symptomer, men testes positive med PCR, bør blive hjemme i 7 dage fra positive test og undgå nær kontakt med andre og herudover skal informere deres nære kontakter. Der påføres gennem undersøgelsen potentielt deltageren en mulig gene, hvis der opstår et positivt svar hos en symptomfri person. Det skal overvejes om, der kunne være situationer, hvor dette fx kunne få konsekvenser for deltagerens ansættelsesmæssige forhold.

Deltagelse inkluderer myndighedstilladelse til at behandle personfølsomme oplysninger, herunder CPR-nummer og resultater af testen samt at henføre disse oplysninger til spørgeskemabesvarelsen samt kobling til relevante registerdata. Alle data skal hostes sikkert. Dette kan gøres af SSI, ligesom Danmarks Statistik har tilbudt at stå herfor.

Ekspertudvalget ønsker også at påpege, at der kan være uafklarede etiske problemer i forbindelsen med inddragelsen af børn i undersøgelsen, samt evt. også i forbindelse med andre sårbare grupper af borgere. Det er væsentligt, at dette afklares inden undersøgelsen igangsættes. Hertil skal indhentes ekspertise uden for ekspertudvalget.

Dataanalyse og kommunikation af resultater

Der foretages løbende overvågning af deltagelsen for at kunne holde øje med undersøgelsens repræsentativitet. Overvågningen foretages ved at koble de indsamlede data med registerdata. Et centralt pejlemærke over overvågningen er om deltagelsesprocenten er tilstrækkelig god i grupper, som typisk er underrepræsenterede i repræsentative undersøgelser fx indvandrere, socialt udsatte mv. Et særligt opmærksomhedspunkt er forekomsten i de grupper, som er i høj risiko for indlæggelse og død.

Centrale mål fra undersøgelsens resultater inkorporeres i den nationale overvågning og lægges til grund for sundhedsfaglige vurderinger, det løbende modelleringsarbejde og den politiske beslutningsproces.

Foranstaltninger til at inkludere særlige grupper af borgere

Det foreslåede undersøgelsesdesign indebærer, at hele den danske befolkning inkluderes. Samtidig er der elementer ved undersøgelsens opsætning, der med meget stor sikkerhed, vil virke ekskluderende på særlige grupper i samfundet, såfremt disse ikke modvirkes. Ekspertudvalget finder, at der er betydelig risiko for at flere grupper kan blive underrepræsenterede i undersøgelsen, hvilket vil true undersøgelsens validitet. Det drejer sig særligt om disse grupper: De borgere, der bor langt fra et testtelt; mindre børn; sårbare ældre

⁴ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2014/Sundhedsstyrelsens-anbefalinger-vedr-nationale-screeningsprogrammer>]



borgere; personer med anden etnisk baggrund end dansk; psykisk sårbare. Hvis der ikke kan træffes foranstaltninger til at søge at inkludere disse grupper, skal undersøgelsens udvælgelseskriterier gentænkes. Disse emner er yderligere diskuteret i **Bilag D**.

Der opereres i øjeblikket med test-telte på 16 lokaliteter i Danmark (se **Bilag B**). Dette indebærer, at mange borgere vil have brug for at køre langt, og i nogen tilfælde også seje, for at nå et test-telt. Hvis man for egen regning skal transportere sig selv en betydelige distance (fx over 50 km) hver vej inden for åbningstiden af et telt, vil det påvirke deltagelsen på systematisk vis og betyde, at undersøgelsen i realiteten ikke er repræsentativ for den danske befolkning. Afstanden til et testtelt vil være en kritisk parameter for deltagelse, og dertil vil mange borgere uden bil eller adgang til offentlig transport, eller som af anden grund har besvær med at gå ud, blive tabt. Det foreslås, at de borgere, der ikke responderer på invitationsbrevet, skal kontaktes telefonisk med henblik på en forklarende indsats. Dertil skal der kunne anvises et alternativ til, at borgerne selv skal transportere sig til et testtelt. Det foreslås at etablere mobile teams, der kan række ud til de borgere, der måtte have brug for det og dermed blive prøvetaget. Visitation hertil kan ske i forbindelse med den telefoniske kontakt. Den telefoniske kontakt skal udføres af personale med erfaring i at vurdere de særlige udfordringer, der eksisterer for psykisk sårbare borgere, således at disse om nødvendigt også kan visiteres til et udgående team.

Der skal også træffes yderligere foranstaltninger for at nå ud til grupper af indvandrere, der vides at have reduceret tilbøjelighed til at reagere på invitationsbrevet – især skal invitationen, der indeholder oplysninger om borgernes rettigheder af juridisk karakter, tilbydes på flere sprog, da det her kan være en udfordring at forstå indholdet, hvis dansk er ens andetsprog. Der bør også fremstilles informationsmateriale på flere sprog om hvorfor og hvordan testningen foregår.

Det ligger i oplægget til ekspertudvalget, at også børn inkluderes i undersøgelsen. Ekspertudvalget finder dette relevant, da opnåelse af viden om børns smitteforhold er af væsentlig videnskabelig værdi. Det er dog afgørende, at børn inkluderes på en måde, der ikke frembyder etiske problemstillinger. Ekspertudvalget understreger, at der ikke er taget endeligt stilling til omfanget af børns inklusion i især den serologiske arm af undersøgelsen. Disse forhold er mere indgående diskuteret i **Bilag D**.

Endelig er der ikke taget endelig stilling til, hvordan borgere på institutioner prøvetages, herunder borgere på plejehjem og henhørende under kriminalforsorgen.

Opsummerende kan det sige, at der er en væsentlig risiko for, at en række forskellige befolkningsgrupper vil blive underrepræsenterede i undersøgelserne, fordi de ikke kan eller ønsker at deltage. Herudover er der udestående overvejelser i forbindelse med inddragelsen af børn i undersøgelsen. Dette er også diskuteret i **Bilag D**. At imødegå disse centrale udfordringer kræver særlige foranstaltninger i forbindelse med undersøgelsens opsætning og evt. også yderligere overvejelser.



Samspil med andre undersøgelser og overvågningssystemer

Undersøgelsens del B (serologien) antages at besvare flere spørgsmål af grundvidenskabelig karakter, herunder antallet af faktisk syge i perioden fra epidemien begyndelse. Dette kan sættes i relation til en række andre oplysninger og bl.a. bruges til at kvalificere estimater om, hvad dødeligheden af COVID-19 er i den danske befolkning. Det foreslås kun at udføre de enkelte afviklinger af Undersøgelse B med mellemrum. Dette gøres bl.a. i lyset af, at der i regi af blodbankerne udføres serologisk screening af det danske bloddonor korps. Resultaterne herfra kan bruges til løbende at supplere resultaterne fra den her foreslåede undersøgelse, selvom det skal huskes at disse resultater udføres på en anden befolkningsgruppe og med en anden testmetode. Der er herudover flere andre tiltag, som resultaterne vil indgå i synergi med. Disse er yderligere behandlet i **Bilag E**.



Bilag A: Kommissorium

Det fremgår af *Aftale vedrørende udvidelse af den første fase af en kontrolleret genåbning*, 17. april 2020, at der skal testes et repræsentativt udsnit af befolkningen, så udviklingen i COVID-19 kan følges. Der nedsættes et hurtigarbejdende ekspertudvalg, som har til opgave at foreslå et stikprøvedesign for en repræsentativ undersøgelse af befolkningen.

Opgave

Ekspertudvalget skal opstille forslag til et samlet design for en befolkningsundersøgelse, herunder stikprøvestørrelse og sammensætning efter bl.a. alder, køn og geografi samt testtyper og tidskadence mellem test.

Sigtet er at opnå repræsentative resultater om udbredelsen af COVID-19 i befolkningen flere forskellige steder i landet, som kan indgå i den løbende overvågning af epidemiens udvikling og i planlægningen af en gradvis og kontrolleret åbning af Danmark. Dvs. det er ønskeligt, at man til et givet tidspunkt skal kunne svare på, hvor mange personer, der er modtagelige for smitte, smittede eller har været smittet inden for forskellige demografiske grupper. Resultaterne skal derfor være så tidstro som muligt, og gerne sikre en mindre forsinkelse i kendskab til epidemiens udvikling end indlæggelsesdata giver. Resultaterne skal endvidere kunne indgå i SSI's modelberegninger.

Ekspertudvalgets forslag skal forholde sig til den praktiske gennemførelse herunder hensynet til den eksisterende testkapacitet og øvrige testning, som foregår. Hvis der viser sig behov for løbende tilpasning af undersøgelsens udformning, vil ekspertudvalget udgøre referencegruppe.

Sammensætning

Ekspertudvalget sammensættes af følgende repræsentanter:

- Steen Ethelberg, professor (KU), seniorforsker, afdelingsleder ved Statens Serum Institut (formand)
- Kåre Mølbak, professor (KU), faglig direktør, overlæge ved Statens Serum Institut
- Bolette Søborg, overlæge ved Center for Evidens, uddannelse og beredskab, Sundhedsstyrelsen
- Christian Erikstrup, ledende professor (AU), overlæge ved Aarhus Universitetshospital
- Henrik Ullum, professor (KU), overlæge ved Rigshospitalet
- Laust Hvas Mortensen, professor (KU) chefkonsulent ved Danmarks Statistik
- Henrik Toft Sørensen, professor i klinisk epidemiologi, overlæge ved Aarhus Universitet
- Naja Hulvej Rod, professor i Epidemiologi ved Københavns Universitet
- Theis Lange, lektor i Biostatistik, vice institutleder ved Københavns Universitet
- Lone Simonsen, professor i Folkesundhedsvidenskab ved Roskilde Universitet



Sekretariat

Ekspertudvalget sekretariatsbetjenes af Statens Serum Institut og Sundheds- og Ældreministeriet. Sekretariatet kan inddrage faglig ekspertise fra andre institutioner i det omfang, der er behov.

Afrapportering

Udvalget nedsættes snarest muligt og afrapporterer til Statens Serum Institut og Sundheds- og Ældreministeriet den 1. maj 2020.



Bilag B: Prøvetagning og laboratorietest under Testcenter Danmark

Ekspertudvalget og dets arbejdsgruppe har fået til opdrag at komme med forslag til en repræsentativ befolkningsundersøgelse med test for COVID-19 indenfor rammerne af samfundssporet i, som vil foregå i regi af Testcenter Danmark. Dette bilag beskriver derfor kort, hvad der ligger heri med henblik på at præsentere rammen for udvalgets arbejde. På det tidspunkt rapporten blev udarbejdet, var Testcenter Danmark stadig under opbygning, så forholdene vil med stor sandsynlighed ændre sig løbende. B1 er skrevet af SSI, mens B2 er materiale fra Testcenter Danmark gruppen delvist i regi af den Nationale Operative Stab (NOST'en). Der opereres i øjeblikket med 16 teststationer på fastlagte lokaliteter i landet.

B1. Metoder til COVID-19 test i Testcenter Danmark

Testcenter Danmark er et nyt initiativ, der er etableret i et samarbejde mellem regeringen og Danske regioner og med støtte fra Novo Nordisk Fonden. Testcenter Danmark skal bidrage til at øge testkapaciteten for SARS-CoV-2 og dermed understøtte genåbningen af Danmark.

Testcenter Danmark har til huse i de hvide telte, som er placeret rundt om i landet. Det er regionerne, der er ansvarlige for at udføre test, mens SSI står for testkapaciteten. Testcenter Danmark er en del af samfundssporet, hvor formålet er at teste personer uden symptomer, herunder særlige samfundsgrupper. Det kan fx være ikke-regionalt ansat personale i sundheds, ældre- og socialektoren, pårørende til sårbare personer, eller personer, der har været i nær kontakt med en person med COVID-19. Test af et repræsentativt udsnit af befolkningen vil også foregå i samfundssporet.

Udover samfundssporet er der også sundhedssporet, hvor det primære formål er at teste personer med symptomer samt alle patienter, der indlægges på hospitalet.

Der er mulighed for at teste for COVID-19 med tre forskellige metoder i Testcenter Danmark:

PCR til direkte påvisning af SARS-CoV-2

Til påvisning af aktuel COVID-19 infektion benyttes PCR til direkte påvisning af SARS-CoV-2 RNA. Podninger taget i de hvide telte transporteres til Testcenter Danmark på SSI, hvor PCR-analysen udføres. Der kan i øjeblikket garanteres svar indenfor 72 timer fra prøvetagningstidspunktet. PCR-analysen benytter de PCR-primere, der anbefales af WHO og ECDC. De er 100% specifik for SARS-CoV-2, og har en høj klinisk følsomhed. Dvs., der er tale om en både meget specifik og følsom test, der dog er meget afhængig af, at podningen bliver taget korrekt (altså at prøven udtages, så der er høj sandsynlighed for, at man får virusmateriale med).



ELISA eller Point-of-care-test (POCT) for påvisning af antistoffer mod SARS-CoV-2

Udover PCR til påvisning af aktuel infektion, tilbydes to serologiske tests til påvisning af antistoffer mod SARS-Cov-2. De to serologiske tests kan således benyttes til at undersøge om en person allerede har været smittet med SARS-CoV-2. Antistoftest er et vigtigt redskab i epidemiologiske studier. På nuværende tidspunkt kan testene bruges til at belyse graden af smitte i samfundet, men endnu ikke til at fastslå graden af immunitet, idet der for nærværende ikke er viden om, hvorvidt antistoffer dannet efter overstået COVID-19-infektion giver beskyttende immunitet. Indtil man får karakteriseret immuniteten efter infektion med COVID-19, kan man dog – med parallelitet til andre virusinfektioner – antage, at en person med påviste antistoffer til en vis grad vil være immun i kortere eller længere tid. Antistoffer mod SARS-CoV-2 påvises ved enten ELISA eller hurtigtest (Point-of-care-test, POCT).

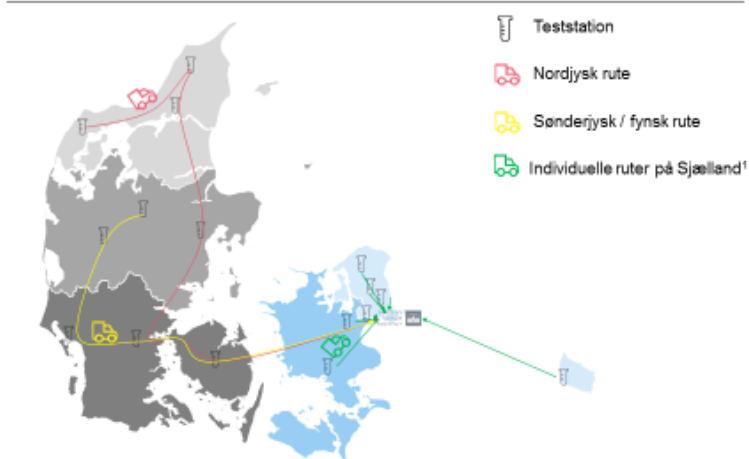
Testcenter Danmark benytter en kommerciel ELISA (Wantai), der måler total Ig. Testen kræver, at der bliver taget en blodprøve, hvilket klares på teststationerne, hvorefter blodprøven transporteres til Testcenter Danmark/SSI til analyse, da testen kræver specialiseret udstyr og uddannet laboratoriepersonale. De indledende valideringer har vist, at denne test har en sensitivitet og specificitet på over 99%, hvis blodprøven tages mindst 10 dage efter symptomdebut.

Antistoffer mod SARS-CoV-2 kan også påvises vha. en POCT. Denne test udføres direkte ude i teststationerne, da den kan udføres uden specialuddannet personale, og der ingen er krav til udstyr, da testen aflæses visuelt. Testen kan udføres på 10-15 minutter og kræver bare et prik i fingeren. Testcenter Danmark har købt 2 forskellige POCT, "Dynamiker" og "CTK", som SSI har vurderet er de bedste på markedet lige nu. Valideringen af POCT har ikke været så omfattende som ELISA'en (pga. manglende adgang til kit), så der mangler stadig data på, præcis hvor sensitive og specifikke disse test er. De indledende valideringer af de nævnte to POCTs tyder på en sensitivitet og specificitet på mindst 97%, når man undersøger indlagte COVID-19 patienter mindst 10 dage efter symptomdebut. Indledende forsøg indikerer, at disse værdier vil falde, hvis man undersøger asymptomatiske eller personer med milde symptomer, så dette skal yderligere valideres.



B2. Introduktion til samfundssporet og Testcenter Danmark

1 Teststationer: ind-og udkørende logistikflow med forsvaret



FORELØBIG OG FORTROLIGT

Udlevering og opsamling af prøver vil blive håndteret af forsvaret indtil 12. maj, derefter overtager en privat leverandør

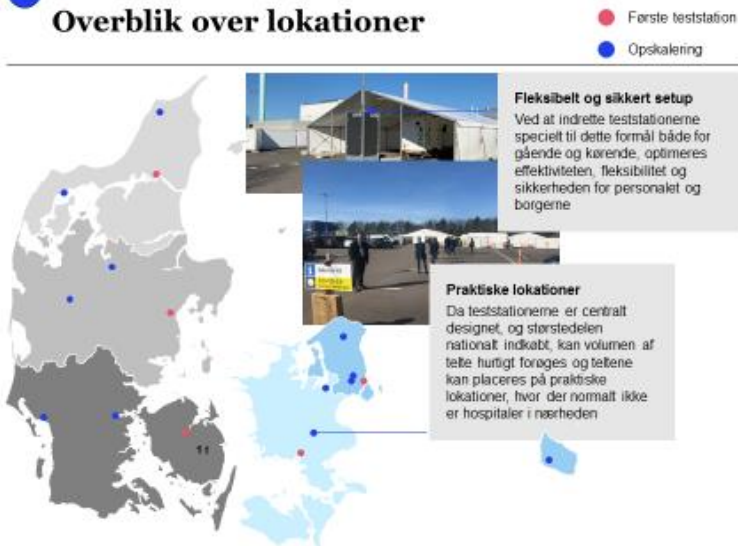
Køreplanen består af en Nordjysk rute, en Sønderjysk / fynsk rute, og individuelle ruter for Sjælland og Hovedstaden. Vagten skal derfor informeres, for at overlevere prøver til forsvaret. Nedenfor ses afhentningskøretøjet

Station	Tidspunkt
Thisted	17.00
Hjørring	18.15
Aalborg	19.00
Århus	20.30
Viborg	17.00
Herring	18.00
Estbjerg	19.30
Kolding	20.30
Odense	22.30
Næstved	17.00
Roskilde	17.00
Hillerød	17.00
Ballerup	17.00
Hvidovre	17.00
Fælledparken (KBH)	17.00
Rønne	17.00

Udlevering af nye prøver kan ekstraordinært bestilles hos Anker Ørbæk: lagerktp302@ssi.dk, 25552116, men opfyldes ellers løbende

5

1 Teststationer: Overblik over lokationer



FORELØBIG OG FORTROLIGT

Per mandag den 20. april, var der etableret fem teststationer i Danmark, én fungerende teststation i hver region

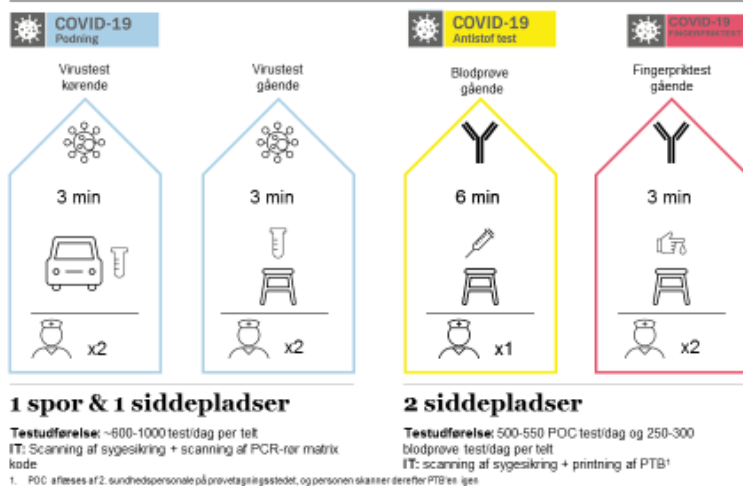
Derefter blev volumen af teststationer skaleret op til 16 stationer på landsplan pr. 27 april.

Indledningsvis foretages kun virstest, men på længere sigt skal alle stationer foretage alle tre typer: virstest, antistoftest med blodprøve og antistoftest med fingerprik

2



1 Teststationer: oversigt for den enkelte teststation



FORELØBIG OG FORTROLIGT

Hver teststation skal kunne dække både diagnostiske virus test (PCR-test) og antistof test, med hhv. et kørende og et gang spor for virus test, og en blodprøve og en Point-of-Care test for antistof

Virustest er skiftet med blå, og antistof gult

Stationen forventes at have åbent indledningsvist i otte timer, fra 09:00-17:00, med 0,5 times frokostpause

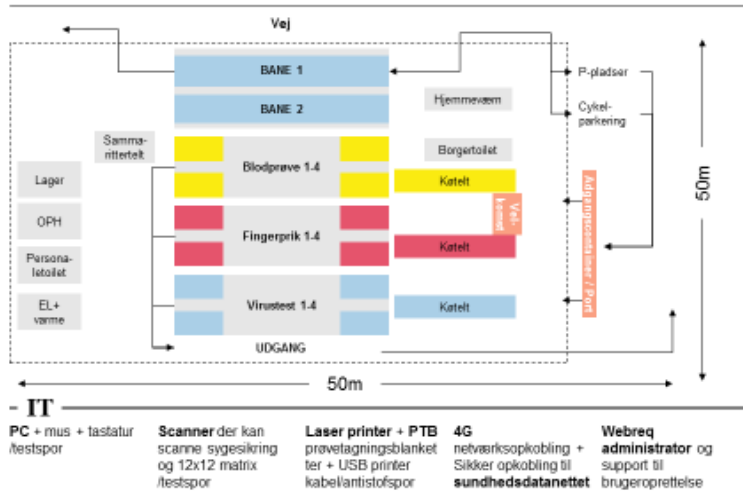
Personale på en station vil dække omkring <20 personer, med 4-7 sundhedspersonaler, 5 vejvisere, 3 viceværter og driftspersonale samt stationsledelse og andet support

Sundhedspersonalet forventes at være klædt værnemidler på hver vagt, herunder:

- 1 sæt handsker/patient
- 5 x non-fog øjenvisir/person
- 5 x vandafvisende kittelperson
- 5 x kirurgisk maske/person
- 5 x plastik forklæde/person
- 1 x termodrags/person
- 1 x uniform/person

3

1 Teststationer: design og IT setup for teststationer



FORELØBIG OG FORTROLIGT

Hver teststation sættes op til at kunne blive opskaleret i kapacitet, hvis det beslutes fra regeringens side og Testcenter Danmarks kapacitet tillader det

Derfor ses der til venstre en tegning for stationspladsen, som dækker et areal på c. 50x50m, hvor der er plads til i alt 2 virus test kørselsspor, 1-4 gående virus test stationer, 1-4 fingerprik test stationer og 1-4 blodprøvestationer

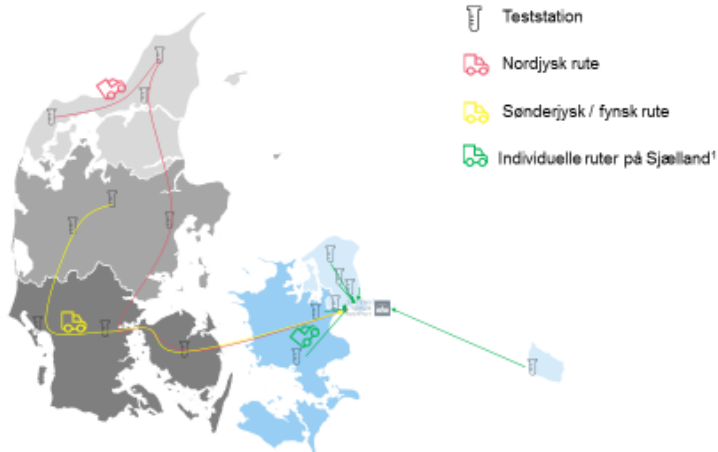
Der er tre køtelde, et til hver type test. Derudover vejledes gående udenom den kørende trafik, således ingen skal krydse vejbaner

Det understøttende IT-setup på stationen kræver en PC med mus/testspor, en scanner der kan scanne matrix koder, en laser printer / antistofspor, 4G netværk samt en Webreq administrator og support tilgængeligt, såfremt problemer opstår eller nye medarbejdere skal oprettes, samt en velkomstcomputer + scanner

4



1 Teststationer: ind-og udkørende logistikflow med forsvaret



FORELØBIG OG FORTROLIGT

Udliefering og opsamling af prøver vil blive håndteret af forsvaret indtil 12. maj, derefter overtager en privat leverandør.

Køreplanen består af en Nordjysk rute, en Sønderjysk / fynsk rute, og individuelle ruter for Sjælland og Hovedstaden. Vagten skal derfor informeres, for at overlevere prøver til forsvaret. Nedenfor ses afhentningskemaet.

Station	Tidspunkt
Thisted	17:00
Hjørring	18:15
Aalborg	19:00
Århus	20:30
Viborg	17:00
Herring	18:00
Essbjerg	19:30
Kolding	20:30
Odense	22:30
Næstved	17:00
Roskilde	17:00
Hillerød	17:00
Ballerup	17:00
Hvidovre	17:00
Fælledparken (KBH)	17:00
Rønne	17:00

Udliefering af nye prøver kan ekstraudlært bestilles hos Anker Ørbæk: lagertp392@ssi.dk, 25552116, men opfyldes ellers løbende.

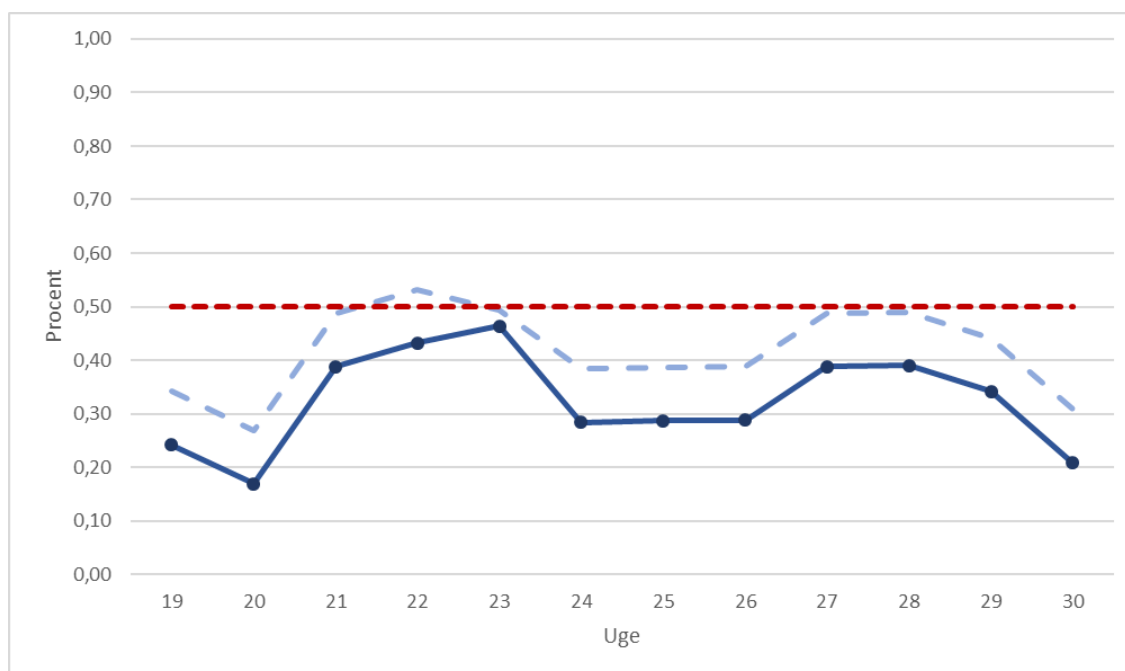
5



Bilag C: Design og stikprøvestørrelse⁵

Dette bilag præsenterer et forslag til design af løbende monitorering af andelen af befolkningen, der aktivt er smittede, og andelen af befolkningen, der har været smittet. Populært sagt svarer de to til henholdsvis sygdommes speedometer⁶ (hvor mange er aktivt smittede lige nu, *jf. figur 1*) og sygdommes kilometertæller⁷ (hvor mange der har været smittet indtil nu, *jf. figur 2*). Baseret på diskussioner i det nedsatte ekspertudvalg præsenteres præcision på både landsplan og i de fem regioner.

Figur 1: Illustration (fiktive tal) af antal aktivt smittede (Speedometer)



Anm.: Figuren viser, hvor mange i befolkningen, der er aktivt smittede. Dvs. hvor hurtigt epidemien udvikler sig på nuværende tidspunkt. Præcisionen af estimatet bygger på prævalensen og stikprøvens størrelse. Dvs. en større stikprøve medfører en lavere usikkerhed på estimatet. Hvis usikkerheden på estimatet overstiger den fastsatte kritiske værdi, så udløser det en større stikprøve næste uge. Dette medfører, at vi med større sikkerhed kan sige, om den kritiske værdi er overskredet eller ej. Figuren er en illustration og bygger således på fiktive tal.

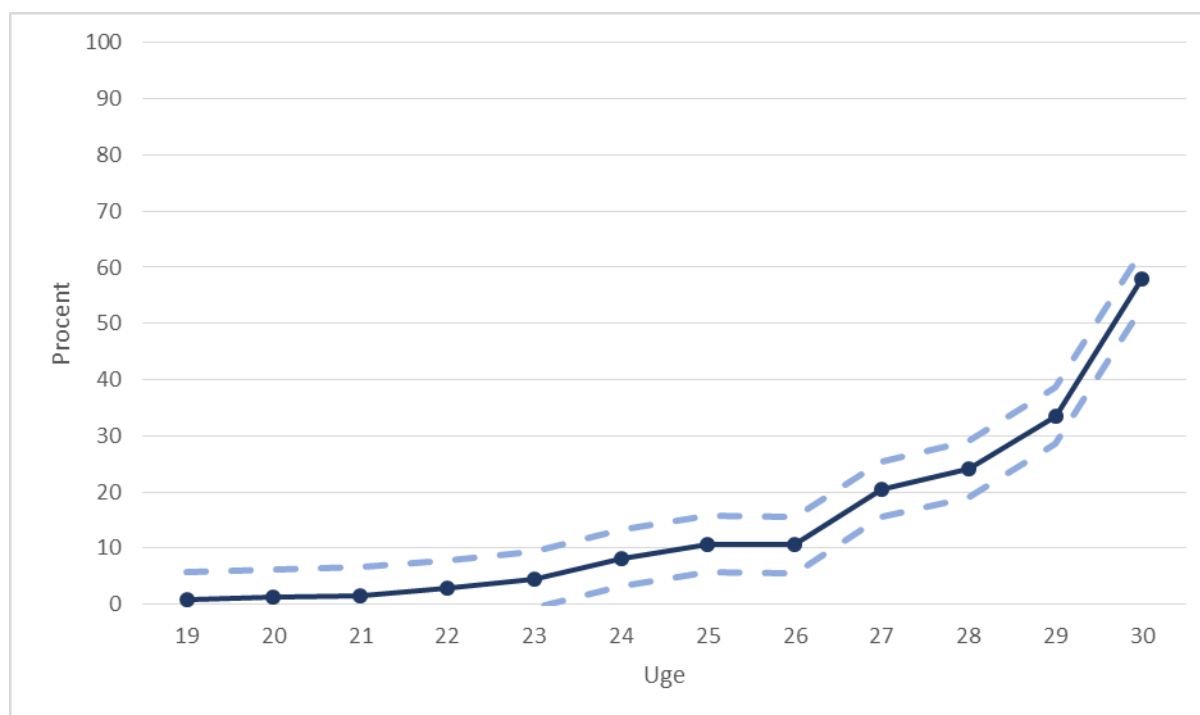
⁵ Alle aspekter omkring indkaldelse, opspørgning mm. i forbindelse med test beskrives i andre notater. Noteren tager alene udgangspunkt i at personer inviteres til test ud fra tilfældige træk i CPR-registeret opdelt efter bopælsregion.

⁶ Måles ved PCR-test.

⁷ Måles ved antistoftest.



Figur 2: Illustration (fiktive tal) af antal, der har været smittede (Kilometertæller)



Anm.: Figuren viser, hvor mange i befolkningen, der har været smittet med COVID-19. Således viser den, hvor langt vi er i epidemien. Tallene bygger på en tænkt test-situation for antistof (ELISA-test) fra en repræsentativ stikprøve for hele befolkningen. Figuren er en illustration og bygger således på fiktive tal.

Design og stikprøvestørrelse for Undersøgelse A - PCR-test (Speedometer)

Beregning A1. Ekspertudvalgets forslag

Baggrund: Da prævalensen af aktivt smittede på nuværende tidspunkt er meget lav, vil et design efter samme princip som for antistoffer, *jf. nedenstående*, kræve ekstremt mange tests. I stedet foreslås et dynamisk design, hvor antallet af tests øges, såfremt der ses tegn på stigende smitte, men ellers holdes lavt. Ved samme gennemsnitlige sygdomsvarighed er prævalensen en funktion af incidensen, som er antal nye tilfælde pr. tidsenhed (antal nye COVID-19 tilfælde pr. uge, og den egentlige hastighed hvis man anvender Speedometer-analogien).

Formål: At bestemme om antallet af aktivt smittede med COVID-19 ikke er over en, på forhånd fastsat, kritisk grænseværdi på landsdækkende og regionalt niveau.



Specificitet⁸ og sensitivitet⁹: Er vurderet til at være høj. Det er ikke muligt, at få validerede estimater herfor på nuværende tidspunkt. Nedenstående medtager derfor IKKE effekt af falske positive/negative.¹⁰

Kritisk grænseværdi: 0,5%

Antal test: Test 250 personer pr. uge pr. region

Specifikt foreslås det at teste 250 pr. uge pr. region så længe andelen af smittede vurderes til - med rimelig sikkerhed - at være under 0,5%. Dette øges til 1000 test i den relevante region i den efterfølgende uge, hvis den foregående uge ikke kunne udelukke, at smitten var over¹¹ 0,5% i den region. Konkret udløses den forøgede stikprøve hvis det ét-sidede 60% sikkerhedsinterval (baseret på en logistisk regression) overskrider den kritiske værdi. Hvis man har præcis 250 gennemførte tests udløses den forøgede stikprøve derfor ved 2 positive tests.¹²

Antages det, at den sande prævalens faktisk var 0,1% (dvs. sande prævalens altid var under vores grænse) og at ovenstående design blev kørt over 10 uger, da vil designet i gennemsnit kun producere 2,5% falske signaler, hvor stikprøvestørrelsen i én region blev øget til den høje værdi, uden den faktiske prævalens var øget. Det samlede antal test over 10 uger forventes derfor at blive omkring 13.500. Bemærk, at de 10 uger blot er valgt for at illustrere designet. I praksis kan det køre så længe, som man ønsker.

Dernæst undersøges, hvor godt designet fanger en situation, hvor smitten faktisk blev øget i en enkelt region. Antag derfor, at en enkelt region har en sand prævalens på 0,3%, 0,8% og 1,6% over de sidste fem uger af den 10 uger lange periode. Ved hjælp af computersimulering undersøges, hvordan designet vil fungere i den situation. Man finder derved, at når smitten stiger til 0,8% er der omkring 15% sandsynlighed for, at stikprøvestørrelsen allerede er sat op til den høje værdi. Når smitten når 1,6%, er der 86% sandsynlighed for, at stikprøvestørrelsen er sat til den høje værdi. Det bemærkes, at en stikprøve på 1000 i én region giver et estimat på prævalensen med en usikkerhed på omkring 0,2 procentpoint.

Alternativ beregning A2

Formål: Løbende bestemme prævalensen af antallet af aktivt smittede med COVID-19 på landsdækkende og regionalt niveau.

Specificitet og sensitivitet: Er vurderet til at være høj. Det er ikke muligt, at få validerede estimater herfor på nuværende tidspunkt. Nedenstående medtager derfor IKKE effekt af falske positive/negative.¹³

Antal test: Test 65.000 personer på landsplan (13.000 pr. region) for at få prævalens på antal aktivt smittede (smittetrykket).

⁸ Specificiteten måler andelen af korrekt påviste negative tests. Den er analog til falske negative.

⁹ Sensitiviteten måler andelen af korrekt påviste positive tests. Den er analog til falske positive.

¹⁰ Se fx <https://www.fda.gov/media/136151/download>

¹¹ Revideret d. 13. maj 2020.

¹² Tilføjet d. 13. maj 2020.

¹³ Se fx <https://www.fda.gov/media/136151/download>



Antaget prævalens: Det antages, at 0,1% af den samlede befolkning er aktivt smittede. Der ønskes en præcision på +/- 0,05 procentpoint i hver region. Det medfører en præcision på +/- 0,025 procentpoint på landsplan.

For at få et præcist estimat for antallet af aktivt smittede (smittetrykket), vil man skulle trække en relativt stor stikprøve, *jf. tabel 1*. Stikprøven ville dog blive lavere, hvis man ønskede en lavere præcision af estimatet. Ekspertudvalget vurderer, at dette tal ikke er relevant på nuværende tidspunkt.

Tabel 1: Hvis vi ønsker et præcist estimat på antal aktivt smittede

	Hele landet	Hovedstaden	Sjælland	Syddanmark	Midtjylland	Nordjylland
Præcision	0,025	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
N pr. uge	65.000	13.000	13.000	13.000	13.000	13.000

Anm: N angiver stikprøvestørrelsen.

Design og stikprøvestørrelse for Undersøgelse B - antistof-test (Kilometertæller)

Formål: At have et mål for hvor mange, der har været smittet med COVID-19 på landsdækkende og regionalt niveau.

Specificitet og sensitivitet: Sensitivitet og specificitet er blevet oplyst til at være over 99%, *jf. bilag B*.

Antaget seroprævalens: På baggrund af seroprævalensen fundet i bloddonorscreeningen, antages det, at den sande prævalens i Region Hovedstaden¹⁴ er 3% mens den er 1% i de 4 andre regioner.¹⁵

Beregning B1. Ekspertudvalgets forslag

Ønsket præcision: Usikkerhed under 1%-point.

Præcisionstallet beskriver præcisionen af estimatet ud fra stikprøven. Et præcisionstal på 1 procentpoint skal forstås således, at man estimerer prævalensen ± 1 procentpoint med 95% sikkerhed.

Med høj præcision vil man udover at kunne estimere seroprævalensen på regionalt niveau, også kunne estimere seroprævalensen i forskellige aldersgrupper på nationalt plan.

¹⁴ <https://www.regionh.dk/presse-og-nyt/pressemeddelelser-og-nyheder/Sider/Region-Hovedstaden-4,1-procent-af-de-sundhedsfaglige-har-v%C3%A6ret-smittet-med-COVID-19.aspx>

¹⁵ <https://bloddonor.dk/coronavirus/>



Antal test: Test 2.000 personer i Region Hovedstaden og 1.000 personer i hver af de 4 andre regioner.

Tabel 2: Præcisionstal med præcision i alle regioner, procentpoint

	Hele landet	Hovedstaden	Sjælland	Syddanmark	Midtjylland	Nordjylland
N	0,31 6.000	0,75 2.000	0,62 1.000	0,62 1.000	0,62 1.000	0,62 1.000

Anm: N angiver stikprøvestørrelsen.

Alternativ beregning B2 – løbende målinger:

Ønsket præcision: Usikkerhed under 1,5%-point.

Præcisionstallet beskriver præcisionen af estimatet ud fra stikprøven. Et præcisionstal på 1,5 procentpoint skal forstås således, at man estimerer prævalensen $\pm 1,5$ procentpoint med 95% sikkerhed. Et præcisionstal på under 1,5 procentpoint vurderes tilstrækkeligt.¹⁶

B2.1: Antal test: Test 600 personer pr. region pr. uge

Hvis man tester 600 pr. uge pr. region, vil der være den ønskede præcision i alle 5 regioner efter 1 uge, jf. tabel 2. Der er ligeledes den ønskede præcision på landsplan efter 1 uge.

Tabel 3: Præcisionstal med 600 ugentlige test i hver region, procentpoint

Uge	Hele landet	Hovedstaden	Sjælland	Syddanmark	Midtjylland	Nordjylland
1	0,64	1,55	1,14	1,14	1,14	1,14
2	0,46	1,13	0,82	0,82	0,82	0,82
3	0,37	0,91	0,67	0,67	0,67	0,67
4	0,31	0,77	0,57	0,57	0,57	0,57
N pr. uge	3.000	600	600	600	600	600

Anm: Fed = præcision indenfor +/- 1,5 procentpoint. N angiver stikprøvestørrelsen.

B2.2: Antal test: Test 100 personer pr. region pr. uge

¹⁶ Præcisionstallet er drøftet med ekspertgruppen bag de matematiske modelleringer.



Hvis man tester 100 personer pr. uge pr. region, vil der ikke være den ønskede præcision i Region Hovedstaden efter 4 uger, mens der vil opnås den ønskede præcision i de 4 andre regioner efter 4 uger, *jf. tabel 5*. Den ønskede præcision opnås på landsplan efter 1 uge.

Tabel 4: Præcisionstal med 100 ugentlige test i hver region, procentpoint

Uge	Hele landet	Hovedstaden	Sjælland	Syddanmark	Midtjylland	Nordjylland
1	1,47	3,68	2,7	2,7	2,7	2,7
2	1,1	2,71	1,94	1,94	1,94	1,94
3	0,9	2,25	1,57	1,57	1,57	1,57
4	0,79	2,00	1,33	1,33	1,33	1,33
N pr. uge	500	100	100	100	100	100

Anm: Fed = præcision indenfor +/- 1,5 procentpoint. N angiver stikprøvestørrelsen.



Bilag D: Risiko for underrepræsentation af specifikke befolkningsgrupper

Som beskrevet i rapporten, er det vigtigt at opnå en god repræsentation af alle grupper i det danske samfund i undersøgelserne. Fuld repræsentation kan ikke opnås i praksis, men undersøgelsen bør designes så de grupper, det kan forudses bliver underrepræsenterede, adresseres særskilt. Alternativt kan der justeres for misrepræsentation i den efterfølgende statistiske analyse. Ekspertudvalget finder, at der er betydelig risiko for at flere grupper kan blive underrepræsenterede i undersøgelsen. Det drejer sig særligt om:

- De borgere, der bor langt fra et test-telt
- Børn, særligt småbørn
- Sårbare ældre borgere
- Personer med anden etnisk baggrund end dansk
- Psykisk sårbare

Dette er yderligere diskuteret herunder. Ekspertudvalget understreger, at der ikke er taget endeligt stilling til disse problemstillinger. Særligt kan der være tvivl om omfanget af børns inklusion i især den serologiske arm af studiet og tvivl omkring forhold, der vedrører lang transporttid til et test-telt. Der er også andre elementer, der relaterer til studiets praktiske gennemførelse, som ekspertudvalget ikke har haft mulighed for at vurdere.

Det understreges, at der er forskel på de to arme i studiet (PCR og serologi). For PCR-målingerne er det målet at detektere forskelle i prævalensen over tid og derfor vigtigt at undersøgelsen tilrettelægges på samme måde uge for uge.

Underrepræsenterede grupper af befolkningen

Problemstilling

Når formålet er at estimere smittetrykket i hele befolkningen, er man bekymret for 1) generel lav deltagelse og 2) lav deltagelse i specifikke grupper af befolkningen, der afviger fra resten af befolkningen ved et højere/lavere smittetryk. Førstnævnte påvirker præcisionen, mens sidstnævnte truer repræsentativiteten og dermed validiteten. For at sidstnævnte har betydning for det overordnede estimat, skal disse grupper være af en vis størrelse og/eller have et meget anderledes smittetryk end resten af befolkningen. Ekspertudvalget udtrykker pt. primært bekymring for en underrepræsentation af personer med anden etnisk baggrund end dansk, småbørn, sårbare ældre på fx plejehjem, dem der geografisk bor langt fra testteltene, og personer der er psykisk sårbare.

Danmarks Statistiks Survey (SDT Survey, tidl. SFI Survey, personlig henvendelse til kontorchef Marie Fuglsang) vurderer, at reaktionen på en invitation via e-Boks vil være mindre for personer under 30, for ældre over 65 og for migranter. DST Survey har gode erfaringer med at øge responsraten via telefoniske påmindelser, som er mulige for de omkring 75% af



befolkningen over 18 der har et registreret telefonnummer. Telefoniske påmindelser kan dels gøre opmærksom på henvendelsen i e-Boks, samt forklare formålet med undersøgelsen og svare på praktiske spørgsmål. Herigennem kunne evt. alternativ form for prøvetagning (fx ved et udgående prøveteam) også tilbydes, ligesom det korte spørgeskema, der er planlagt i forbindelse med undersøgelsen også kan gennemføres telefonisk. DST Survey har gode erfaringer med høj responsrate på interviews hos ældre borgere, men det bemærkes, at effekten på deltagelse i testning er ukendt. Det må forventes, at særligt for personer, der ikke taler godt dansk, vil effekten af telefoniske påmindelser i sig selv være begrænset. For denne gruppe er effekten af påmindelse på deltagelsen i testning også ukendt.

Statens Institut for Folkesundhed (SIF, personlig henvendelse til direktør Morten Grønæk) har stor erfaring med at etablere nationale repræsentative studier, fx den Nationale Sundhedsprofil. For at sikre høj deltagelse arbejdes der med gentagne ryktere, hvilket generelt sikrer 5-10% højere deltagelse. SIF er også ved at afsøge mulighederne for brug af en kort animationsfilm, der forklarer projektets formål, og hvordan man deltager.

For ældre medborgere, særligt personer, der bor på plejehjem mv. må det forventes at deltagelsen i testningen vil være lav. Afdelingen for epidemiologi, biostatistik og biodemografi (personlig henvendelse til Professor Kaare Christensen) på Syddansk Universitet har stor erfaring med dataindsamling blandt ældre, herunder institutionaliserede personer. For at sikre deltagelse i afdelingens egne undersøgelser, har man en mindre stab af sygeplejersker, som kan dække hele Danmark og som har stor erfaring med at administrere blodprøver mv. i borgernes egen hjem. Det kan undersøges, om det ville kunne aftales, at denne stab kan assistere undersøgelsen for at dække den del af ældrebefolkningen, som ikke kan eller ønsker at lade sig teste på et af testcentrene.

For personer med indvandrerbaggrund vurderes det, at deltagelse vil være lav. På baggrund af erfaringer fra Forskningscenter for Migration, Etnicitet og Sundhed, Københavns Universitet (MESU, personlig henvendelse til Professor Marie Nørredam og Lektor Signe Smidt Jervelund) vurderes det, at en høj deltagelse vil kræve en lokal indsats, fx i form af promovning af initiativet via foreninger, bydelsmøder og boligselskaber mv. Samtidig er det vigtigt, at invitationsbrevet mv. er letlæseligt. MESU har gode erfaringer med anvendelse af tolkeservices til udarbejdelse af henvendelsesbreve og spørgeskemaer på andre sprog end dansk og bistår gerne med erfaringer.

Håndtering

For at sikre høj deltagelse foreslås det at overveje følgende:

- a) At besværet ved at deltage minimeres, bl.a. via en let og gennemskuelig tilmeldingsprocedure. Evt. suppleret med en kort animationsfilm, der beskriver formål og indhold af undersøgelsen.
- b) Telefonisk påmindelse med oplysning ved manglende svar/deltagelse.



- c) Opsætning af alternative strategier for test til borgere, der ikke ønsker eller kan forlade hjemmet og transportere sig til en etableret teststation. Det kunne være brug af mobile telte; brug af udgående teams, der kan tage prøver i 'gadedøren' hos borgeren. Anvendelsen af hjemmetest, dvs. et selv-testkit, der kan sendes med posten til borgeren og returneres med posten, har også været diskuteret i ekspertudvalget, men denne måde at øge deltagelsen på blev vurderet ikke at være gangbar, da kvalitet, sensitivitet og specificitet for denne test er forskellig fra metoden som ville bruges for resten af gruppen. Den indsamlede information ville dermed ikke være sammenlignelig.

I forhold til en vurdering af omfang og betydning af de underrepræsenterede grupper foreslås det også at søge at lære af de indhentede erfaringer og forfine modellen for senere undersøgelsesrunder:

- På baggrund af den første undersøgelsesrunde laves en detaljeret bortfaldsanalyse for at afgøre, hvilke større grupper af befolkningen, der er underrepræsenterede.
- Under antagelse af, at disse grupper er repræsenteret i materialet (fx småbørn) og at dem, der er undersøgt, er repræsentative for alle i den gruppe, kan man lave en statistisk opvægning, der sikrer et så validt estimat som muligt.
- Data fra de tilfældige stikprøver kan desuden kombineres med estimater for smittetrykket i andre grupper, fx andre igangværende undersøgelser (kliniske samples, bloddonorer, sundheds- og plejepersonale, forskningsprojekter om fx socialt udsatte og diabetikere) og statistisk modellere betydningen af dette bias og dermed nå et validt estimat for smittetrykket i hele befolkningen.
- Hvis der ikke findes information om smittetrykket i de underrepræsenterede grupper, bør man forsøge at opnå så gode mål som muligt, fx ved test i hjemmet. De specifikke muligheder afsøges, når vi kender omfanget og typen af underrepræsentation.

For at kunne lave en valid bortfaldsanalyse, kræves der data om sociodemografiske variable (fx alder, køn, uddannelse, bopæl) samt spørgsmål fra det udsendte spørgeskema, særligt dem der beskriver forhold vedrørende de psykisk sårbare, der selvisolerer.

Bemærkninger vedrørende geografisk afstand til test-teltene

Afstanden fra de inviterede borgeres bopæl til teststationerne (teltene) vurderes at være en vigtig parameter i forhold til deltagelse i undersøgelsen. Det er sandsynligt, at borgere, der bor langt væk (og skal transportere sig selv frem og tilbage mellem hjem og teststation) vil vælge at deltage i mindre grad. Formodentlig vil deltagelsesgraden være proportionalt med afstanden. Dette vil resultere i en indbygget systematisk fravælgelse af borgere i områder langt fra teltene (på nuværende tidspunkt inkluderer det fx Sønderjylland og Sydsjælland og øerne), hvilket ikke er ønskeligt. Ekspertudvalget vurderer, at det er nødvendigt at tilbyde geografisk



nærtliggende testmuligheder, hvis undersøgelsens repræsentativitet skal kunne opretholdes. Herudover er det vigtigt, at undersøgelsen dækker hele landet, så alle borgere uanset bopæl vil have mulighed for at blive udtrukket og deltage. Alternativt, skal man acceptere, at man som del af undersøgelsens design ikke inviterer borgere med bopæl længere væk end en given distance, og efterfølgende korrigerer herfor i analysen af data. Teknisk er det muligt med et vist nøjagtighedstab. Det bemærkes, at der ikke var enighed om validiteten af denne mulighed i ekspertudvalget.

Bemærkninger vedrørende deltagende aldersgrupper

Denne diskussion vedrører særligt børn, hvor der indenfor rammerne af ekspertudvalgets arbejde ikke kunne laves en tilbundsående analyse og dermed ikke opnås enighed om en anbefaling. Ekspertudvalget mener, at der skal arbejdes videre med denne problemstilling, gerne med indhentelse af specifik ekspertise hertil.

Overordnet kan det siges, at det er ønskeligt at børn indgår i undersøgelsen, både i PCR-delen og serologidelen. Det er af vigtighed at vide, om børn bliver smittet og syge med COVID-19, og om de spiller en rolle i smittespredningen, da de har kontaktmønstre, der adskiller sig fra den øvrige befolkning. Det er også væsentligt at inkludere børn i den serologiske arm af studiet. Dette skyldes ligeledes, at væsentlige spørgsmål vedrørende børns rolle i smittespredning i epidemien stadier er ubesvarede og er af politisk vigtighed for genoplukningen af samfundet. Det vides, at børn bliver mindre syge af COVID-19 end voksne, men ikke om børn smittes i mindre omfang. Det er heller ikke klarlagt, hvilken rolle børn spiller i smittespredningen og dermed om de er væsentlige eller mindre væsentlige for at epidemien spredes i samfundet. Der vil være etiske overvejelser ved at prøvetage børn, samt bekymring hos deres forældre. Ekspertudvalget finder, at det er væsentligt at børn medtages i undersøgelsen, men at dette bør ske på en måde, så et evt. ubehag eller en evt. bekymring adresseres direkte. Det skal også overvejes hvilke aldersgrupper, der skal inviteres til at deltage. Et forslag er at inkludere alle aldersgrupper i PCR-delen, men udelukke børn i alderen 0-3 år fra serologidelen, idet der vil kunne være etiske problemer ved blodprøvetagning. Det vurderes ikke, at der er medicinske problemer. Det understreges, at der skal gives god information til børnene og de medfølgende forældre, være børnekyndigt sundhedsfagligt personale til stede ved prøvetagning, og at deltagelse naturligvis også her er fuldstændig frivillig.

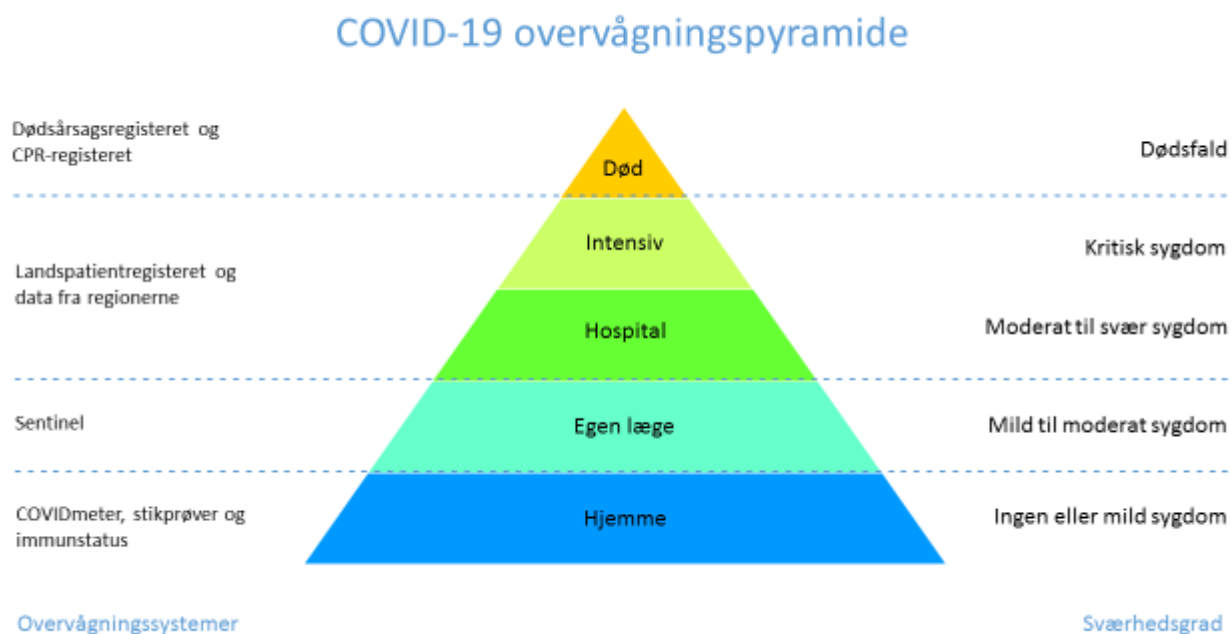


Bilag E: Øvrige overvågningsaktiviteter af COVID-19 i Danmark

For at sætte informationen, der vil blive opnået via den repræsentative undersøgelse af befolkningen, ind i en kontekst i forhold til andre kilder til overvågning af COVID-19 på nationalt plan, skitseres her kort andre overvågningsaktiviteter, der er i gang eller kan igangsættes.

E.1 - Oversigt over SSIs COVID-19 overvågningsaktiviteter

Overvågning af COVID-19 på Statens Serum Institut omfatter både sygdomsovervågning, virusovervågning samt overvågning af samfundsdata og kontaktmønstre til brug for modeludvikling af epidemiens forløb og dens belastning af sundhedsvæsenet.



Figur 2. SSIs overvågning af COVID-19 er bygget op omkring denne overvågningspyramide

Beskrivelse af de enkelte overvågningsystemer

COVIDmeter er et elektronisk befolkningsbaseret overvågningsystem, der er baseret på ugentlig frivillig indberetning af symptomer fra borgere. Herved opnås indsigt i epidemiens forløb blandt den del af befolkningen, der ikke nødvendigvis har opsøgt læge eller er blevet testet for sygdommen



Sentinelovervågningen består af ca. 120 af landets praktiserende læger. Lægerne indberetter hver uge andelen af patienter med influenzalignende sygdom i deres praksis samt bidrager med prøvetagning fra patienter med influenzalignende sygdom og asymptomatiske patienter. Herved opnås viden om sygdomsbyrde i den del af befolkningen, der har mildere symptomer. Dertil afdækkes forekomsten af COVID-19 hos personer uden symptomer.

Indlæggelser og behandling på intensiv afdelinger overvåges vha. datafangst fra Landspatientregisteret, der kobles med data fra den Danske Mikrobiologiske Database (MiBa) som indeholder svar om alle, der er testet positiv for COVID-19. Hertil kommer daglig information om antal indlagte med COVID-19 fra regionerne. Herved opnås viden om alvorlig COVID-19 sygdom.

Dødelighed relateret til COVID-19 overvåges vha. CPR-registeret og dødsårsagsregisteret og omfatter dødsfald, der er registreret indenfor 30 dage efter påvist COVID-19-infektion. Herudover overvåges også den generelle dødelighed, idet personer kan dø af COVID-19 uden at få taget en prøve.

Udover disse overvågningssystemer overvåger SSI dagligt forekomsten af bekræftede tilfælde af COVID-19 samt antal testede vha. data fra MiBa. Dette datamateriale vil blive væsentligt større i den kommende periode.

E.2 - Screening af alle bloddonorer for antistoffer mod SARS-CoV-2

Bloddonorer udgør ca. 4,5% af den danske befolkning i aldersstrataet 17-69 år. Bloddonorer er raske mennesker, der frivilligt møder op til blodtapning. Der foretages mere end 5.000 blodtapninger pr. uge i Danmark eller ca. 270.000 donationer om året. Man kan give blod ca. 200 steder i landet både i permanente tappelokaler og i mobile tappeenheder, hvilket sikrer en bred geografisk dækning.

En vedvarende screening af alle landets bloddonorer for antistoffer mod SARS-CoV-2 sikrer et landsdækkende overblik i realtid over stigning i seroprævalens indenfor bloddonorkorpset. Undersøgelsen består i, at en blodprøve testes for antistoffer mod SARS-CoV-2. Der testes ved både fuldblods- og plasmatapninger.

Formål: At udføre en seroprævalensundersøgelse blandt bloddonorer som et værktøj til overvågning af SARS-CoV-2-epidemien.

Deltagere: Raske personer mellem 17-69 år og som ikke har haft øvre luftvejssymptomer eller feber 2 uger inden tapning.

Metode: SARS-CoV-2 IgG og IgM antistoffer testes på EDTA-plasma eller fuldblod vha. en hurtigtest (IgM/IgG Antibody to SARS-CoV-2 lateral flowtest, Livzon Diagnostics Inc., Zhuhai, Guangdong, Kina). Prøver blev konkluderet som reaktive, hvis IgM, IgG eller begge bånd var synlige. En validering af testen blev udført. I alt blev testet 651 plasmaprøver fra bloddonorer, der gav blod inden november 2019 (3 reaktive af 651 prøver, 1 inkonklusiv). Specificiteten blev estimeret til at være 99,54% (98,66-99,90). Prøver fra 155 patienter med tidligere SARS-CoV-2 blev testet; 128 var reaktive. Følsomheden blev således estimeret til 82,58% (75,68-88,20).



Interobservatørvariation blev vurderet af tre uafhængige observatører af 299 prøver. Den observerede Kappa (Fleiss) score var 92% for den kombinerede bedømmelse af IgM og IgG reaktivitet.

Resultater: Resultaterne fra de første 9.496 bloddonorer er samlet. Den samlede ujusterede seroprævalens var 1,8% (CI: 1,6-2,1). Efter justering for assayfølsomhed og specificitet inklusive deres konfidensinterval (CI) var den samlede seroprævalens 1,7% (CI: 0,9-2,3).

Seroprævalensen i hovedstadsregionen var højere end i de øvrige fire regioner. Det erindres, at en hurtigtest har flere fejlkilder og desuden er arbejdstung. Ved fortsat screening skal tages stilling til hvilken test, der skal benyttes.

Ekspertudvalgets foreslår, at man benytter den repræsentative undersøgelse til at klarlægge, hvilke skævheder, der er i antistoftestningen på bloddonorer. På den måde kan vi statistisk vægte resultater fra bloddonorerne, således at bloddonorerne og den repræsentative undersøgelse kan kombineres.

E.3 – Overvågning af COVID-19 via patienter henvist til ambulante blodprøvetagning fra almen praksis

Ekspertudvalget har til opgave at foreslå et stikprøvedesign for udvælgelse af en repræsentativ gruppe for hele den danske befolkning. I processen kom der også forslag til andre metoder, der kan afdække epidemiens udvikling og som ville kunne implementeres ved at bygge oven på eksisterende strukturer. Disse ville dog være baseret på befolkningsgrupper, der ikke nødvendigvis er repræsentative for den danske befolkning som helhed.

Notat udarbejdet af Henrik Toft Sørensen

Patienter henvist til ambulante blodprøvetagning fra almen praksis til monitorering af udviklingen af COVID-19 epidemien, et muligt design

Baggrunden for fx sentinel-overvågningen er, at man udvælger populationer, som er stabile over tid, men som ofte er selekterede med henblik på tidlig detektion af en epidemi eller ændring i en epidemi. En potentiel mulighed er at anvende patienter henvist fra almen praksis til blodprøvetagning på hospital til en løbende monitorering af COVID-19-udviklingen. Dels henvises patienter fra almen praksis til de biokemiske afdelinger på alle hospitaler i Danmark, og dels er der således bred geografisk dækning ved anvendelse af en sådan population. De fleste patienter, der henvises fra almen praksis, repræsenterer ofte patienter med helbredsproblemer, herunder særligt sårbare grupper for COVID-19-epidemien.

Fordelen ved at lave en løbende monitorering af disse patienter vil være:

1. Et stort antal personer, der henvises i forvejen.
2. Patienterne har en "nål i armen" i forvejen.
3. Der vil ikke være selektionsbias som følge af afstand eller ønske om ikke at deltage i en undersøgelse.



4. Metoden vil dække hele landet.
5. Grundprincippet er analogt med bloddonorovervågningen.
6. Populationens løbende underliggende morbiditet kan vurderes på baggrund af f.eks. forbruget af receptpligtig medicin, diagnoser fra Landspatientregisteret, og der kan evt. foretages stratifikation på baggrund af henvisende praktiserende læge.
7. En ulempe ved metoden er, at den ikke er repræsentativ for befolkningen generelt, og kun i mindre omfang vil dække børn og den yngre population.

Til gengæld vil den dække ældre og særligt sårbare grupper. Designet svarer til "time series" designet inden for epidemiologien. Metoden er afhængig af, at måleinstrumentet er nogenlunde stabilt over tid (hvilket det formodes at måtte være). Fx kan der udtages en stikprøve af patienter på en bestemt ugedag.
8. Metoden giver fx mulighed for at se løbende ændringer i seroprævalensen (prævalensen af COVID-19-antistoffer). Det er vigtigt, at ændringer i seroprævalensen opnået ved denne metode korrelerer til seroprævalensen og smittetrykket i hele den danske befolkning.

Designet vil være logistisk forholdsvis nemt at håndtere og økonomisk billigt sammenlignet med primær dataindsamling.



Bilag F: Ændringer i revideret version

Der er d. 13. maj 2020 foretaget følgende ændringer:

- Side 11: Det har tidligere fremgået, at man med 90% sikkerhed kan sige om prævalensen bevæger sig fra grøn til gul. Den præcise sikkerhed vil imidlertid afhænge af tidsperspektivet og stigningen i prævalensen. Det statistiske sikkerhed stiger således med tiden (antallet af test øges) og med stigningen i prævalensen, idet at der er større sandsynlighed for at opdage en stigning i prævalensen til 1,5% end til 0,6%.
- Side 26: Det har tidligere fremgået, at man vil øge til 1.000 test, hvis den foregående uge ikke kunne udelukke, at smitten var *under* 0,5%. Dette er ændret, så det står korrekt ift. resten af rapporten og hensigten med designet, dvs. at man vil øge til 1.000 test, hvis den foregående uge ikke kunne udelukke, at smitte var *over* 0,5%.
- Side 26: Ekspertudvalget er blevet gjort opmærksom på, at designet ikke fremstår klart. Derfor er følgende tilføjet til rapporten: *"Konkret udløses den forøgede stikprøve hvis det ensidet 60% sikkerhedsinterval (baseret på en logistisk regression) overskrider den kritiske værdi. Hvis man har præcis 250 gennemførte test udløses den forøgede stikprøve derfor ved 2 positive tests"*