



COVID-19 i Danmark

Fokusrapport: Mørketal

24. august 2020

Mørketallet for COVID-19 – hvad ved vi, hvorfor er det vigtigt, og hvor er udfordringerne?

For at vurdere en pandemi-trussel som COVID-19 er det helt afgørende at forstå både udbredelsen og alvorligheden af sygdommen. Nogle af de første data fra Kina fandt, at der var en dødelighed på ca. 3% blandt kendte patienter (1), hvilket faktisk var på niveau med den ekstremt dødelige spanske syge i 1918. Disse tal byggede på kendte tilfælde, der var diagnosticeret laboriemæssigt og dermed selekteret. Der kom imidlertid tidligt data, der viste, at en stor andel af de smittede hverken blev testet eller indlagt. Dødeligheden i forhold til det totale antal smittede er derfor meget mindre, end hvis man kun ser på dødeligheden i forhold til laboriebekræftede tilfælde.

For at kunne bestemme alvorligheden, herunder dødeligheden, af en sygdom er man nødt til at kende eller estimere det totale antal, der har haft sygdommen. Den andel af personer med en given sygdom, som ikke er kendt, kaldes populært for mørketallet. Denne rapport handler om, hvorfor mørketallet er vigtigt at kende, og hvordan man kan bestemme det.

Hvad er mørketallet, og hvorfor er det vigtigt?

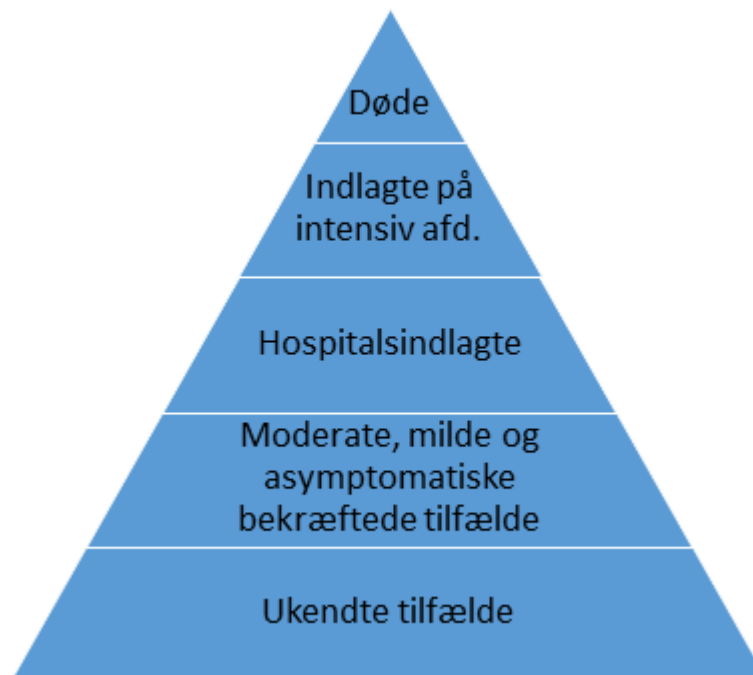
Mørketallet er et udtryk for hvor mange, der har været smittet med en given infektion uden at indgå i statistikkerne for sygdommen. Mørketallet kan opgøres i forhold til forskellige kendte størrelser som fx antal bekræftede tilfælde, antal indlagte eller antal dødsfald som følge af sygdommen. Mørketallet er således helt afhængigt af, hvilken størrelse man ser det i forhold til. For at mørketallet kan være gyldigt i en given population kræver det, at det er baseret på repræsentative data, som indsamles konsekvent og systematisk.

Den statistik, som mørketallet indgår i kan beskrives som en større eller mindre del af en lagdelt pyramide med fx antal dødsfald, intensivindlæggelser, almene indlæggelser, resterende bekræftede tilfælde og tilfælde, som ikke er erkendt.

Kendskab til det samlede antal, der har været smittet, er vigtigt i forhold til at forstå prognosen for de, der er smittet, herunder hvor mange, der forventes at blive alvorligt syge og dø. Prognosen kan principielt udregnes fra hvert "lag" i pyramiden, og man kan således besvare en række vigtige spørgsmål ved kendskab til pyramidens præcise udformning, herunder: Hvor mange dør ud af alle der har været smittet, hvor mange får behov for intensiv terapi og hvor mange indlægges.



Når dødeligheden opgøres, skelner man hyppigt mellem to forskellige begreber: "case fatality rate" (CFR), hvor dødeligheden afhænger af den anvendte case-definition, og "infection fatality rate" (IFR), som er dødeligheden blandt alle, der har været smittet. For CFR skal man altså specificere, hvilket "pyramide-lag" man lægger til grund: fx bekræftede tilfælde, hospitalsindlagte eller alle smittede. Hvis intet specificeres, refererer man underforstået til alle bekræftede tilfælde. Ultimativt vil man gerne kende IFR - et tal man kan bestemme ved hjælp af antistofundersøgelser, som viser, hvor stor en andel af befolkningen, der har været smittet (både de bekræftede og de ubekræftede tilfælde). Sådanne data er typisk først til rådighed flere måneder inde i en pandemi. Det skal i øvrigt bemærkes, at der for COVID-19 er en lang række faktorer, som påvirker CFR og IFR herunder alder, underliggende sygdomme, køn og genetiske faktorer (2,3).



Figur 1: Pyramide, der illustrerer de forskellige tilstande smittede personer kan være i ved overvågning af en epidemi (personer, der er blevet raske efter overstået infektion er ikke medtaget). De øverste 4 lag repræsenterer bekræftede tilfælde, mens personer i det nederste lag ikke er erkendt.

Mørketallet er ligeledes nødvendigt, hvis man vil forstå og modellere forløbet af en epidemi over tid, da dette kræver viden om det samlede antal, der er eller har været smittet og dermed andelen af befolkningen, som er immun. I begyndelsen af en epidemi er få/ingen immune og modellering kan således i starten foregå uden kendskab til mørketallet for den givne infektion. I forhold til epidemimodellering af COVID-19 har tallet for bekræftede tilfælde været afhængigt af teststrategi og testkapacitet. Antallet af nyindlagte (svarende til "3. lag" i figur 1) var således tidligere det mest retvisende tal for epidemiens udvikling i Danmark og blev derfor brugt af ekspertgruppen under SSI's hidtidige modelleringer af COVID-19. Mørketallet for det totale antal smittede med COVID-19 er stadig ikke fuldstændig kendt i Danmark.

Hvordan bestemmes mørketallet?

Præcis bestemmelse af mørketallet kræver, at man kender det totale antal af infektioner, der har været for den givne sygdom. Det betyder, at man i realiteten skal teste rigtig mange mennesker. Enten ved massetestning hvor alle i en afgrænset population testes (fx som i den Italienske by, Vo) eller som en repræsentativ stikprøve, hvorfra man kan generalisere.



Aktiv COVID-19 infektion kan diagnosticeres med en PCR-test for virus fra en prøve taget enten fra næsen, svælget eller fra de dybere luftveje. Normalt tester man positivt i PCR-test for COVID-19 1-2 uger efter, at man er blevet smittet.

Tidligere/overstået COVID-19 infektion kan diagnosticeres ud fra en blodprøve, hvor der testes for tilstedeværelsen af specifikke antistoffer mod SARS-CoV-2. Generelt tager det omkring 1-2 uger fra man bliver smittet, til antistofferne kan påvises. Det varierer dog meget mellem personer og afhænger også af, hvilken antistoftest der anvendes. Undersøgelser af smittede med milde symptomer viser, at langt de fleste

udvikler antistoffer. Det vides dog endnu ikke, om alle med asymptomatiske infektioner udvikler målbare antistoffer. Det vides endvidere ikke, hvor længe man tester positivt i en antistoftest efter infektion. Selvom en infektion med SARS-CoV-2 formodes at have en beskyttende effekt fremadrettet, så er graden og varigheden af immunitet også fortsat uafklaret.

Der findes mange forskellige antistoftests på markedet med hver deres sensitivitet og specificitet. En sensitivitet på 100% betyder, at testen aldrig giver falsk negative svar, mens en specificitet på 100% betyder, at testen aldrig giver falsk positive svar. I realiteten har man aldrig undersøgelser, der er både 100% sensitive og specifikke. Det er derfor essentielt at kende både sensitivitet og specificitet for de anvendte tests. I en befolkning som den danske, hvor kun et meget lavt antal vurderes til at have været smittet, bør man bruge en test med høj specificitet, da antallet af falsk positive svar ellers risikerer at udgøre en stor andel af de positive testresultater. Ved kendskab til testens sensitivitet og specificitet kan stikprøveresultater korrigeres, så de tager højde for testkvaliteten.

Immunitet beror ikke alene på dannelsen af antistoffer, men også på et respons fra kroppens øvrige immunceller. Dette kaldes det cellulære immunrespons, og flere nye undersøgelser tyder på, at cellulær immunitet også er af væsentlig betydning imod COVID-19, men det ligger uden for denne rapport's fokusområde.

Hvordan har vores forståelse af mørketallet for COVID-19 udviklet sig?

I januar 2020 var den første PCR-test for SARS-CoV-2 klar, og i april forelå de første befolkningsundersøgelser for forekomsten af antistoffer. De tidlige vurderinger af mørketallet kunne således kun baseres på PCR-tests med den usikkerhed, det medfører.

Massetests med PCR for COVID-19 blev tidligt i pandemien udført i flere tilfælde fx ved undersøgelse af alle passagerer og besætningsmedlemmer på krydstogtskibet Diamond Princess og fra undersøgelser, hvor hjemvendte udlændinge fra Wuhan til lande, blev testet uanset, om de havde symptomer. Undersøgelsen af passagererne på Diamond Princess viste, at sygdommen havde et bredt klinisk spektrum med mange asymptomatiske tilfælde, men det er svært at generalisere fra smittespredningen på et krydstogtskib til spredningen og dermed mørketallet i Kina. Tallene fra de hjemvendte udlændinge fra Wuhan kan derimod opfattes som en (mere eller mindre) repræsentativ stikprøve af befolkningen i Wuhan. Disse tal bekræftede, at langt flere i Wuhan end hvad statistikkerne viste måtte være smittet. Mørketallet så ud til at være mindst en faktor 10, og dette førte til, at forskellige forskningsgrupper mellem 10. og 16. februar kom med estimater for IFR (4-6). Estimerne ses i tabel 1 (se bilag). På det tidspunkt var viden om mørketallet ekstremt usikker, og selvom WHO selv refererede til disse gruppers arbejde med store mørketal (7-8), fortsatte WHO med at anfægte, at der skulle være et stort mørketal. For eksempel sagde Bruce Aylward fra WHO efter deres China Mission, at pyramidens kendte lag var større end den ukendte bund (9).



Tabel 1 viser de tidligste mørketals- og dødelighedsestimater baseret på data fra Kina og fra eksporterede tilfælde.

Forfattere*	Dato	Mørketalsestimat (alle smittede/bekræftede tilfælde)	Dødelighedsestimat
Dorigatti et al. (4)	10. februar	19x** 26x**	IFR-1: 0,9% (0,5%-4%) IFR-2: 0,8% (0,4%-3,0%)
Jung et al. (5)	14. februar	11x	CFR-1: 5,3% *** (3,5%-7,5%) CFR-2: 8,4% *** (5,3%-12,3%) IFR: ca. 0,5%-0,8%
Famulare, Mike (6)	16. februar	34x	IFR: 0,94% (0,37%-2,9%)

*Forfatterne anvendte avancerede matematiske modeller til bl.a. at tage højde for forsinkelsestiden fra smitte til død og for mørketallet. Mørketalsestimaterne var baseret på PCR-data fra eksporterede tilfælde. De rå data fra fx WHO tog ikke højde for hverken mørketal eller tidsforskydning.

** Mørketallet på en faktor 19 udregnes ved antagelse om, at man tester positivt på PCR i en periode på 14 dage. Faktoren på 26 fås ved en tilsvarende antagelse på 7 dage.

***Ved CFR-1 er epidemien modelleret ud fra sygdomsforløbet hos en enkelt patient. CFR-2 anvender sygdomsforløbene for 20 eksporterede tilfælde som modelgrundlag.

Resultaterne fra de første internationale antistofundersøgelser kom i perioden den 9.-23. april fra Tyskland, USA og Schweiz (10-13) og bekræftede de indledende mørketalsfund fra Kina. Der var hermed stigende evidens for, at de fleste infektioner går under radaren, og dødeligheden i forhold til det totale antal smittede var væsentligt lavere, end de første rådata havde antydnet.

I Danmark var man også tidligt ude. Det første indtryk af, hvor mange der havde været smittet i Danmark, kom fra en antistofundersøgelse blandt bloddonorer i starten af april. Løbende estimater af forekomsten af antistoffer (seroprævalensen) i befolkningen ses i tabel 2 og 3 sammen med udregning af mørketal for indlagte, indlæggelsesrate, intensivrate og IFR. Tabel 2 og 3 er udarbejdet ved hjælp af data fra de danske bloddonorstudier (14), data på antistoftest fra Testcenter Danmark indhentet af SSI samt data fra et endnu upubliceret dansk studie af intensivpatienter (15). Antagelser, usikkerheder og forbehold ved undersøgelserne og beregningerne er beskrevet i afsnittet under tabellerne. I alle tabeller er 95%-sikkerhedsintervaller angivet i parentes. Som det ses i tabellerne, så varierer seroprævalensen og dermed også det estimerede totale antal personer der har haft COVID-19, ganske betydeligt mellem de enkelte undersøgelser og det kan heraf sluttes, at der har været betydelig forskel imellem de personer, der er testet som led i bloddonorscreening og de, der har indgået i de repræsentative test som blev udført i regi af Testcenter Danmark (se yderligere forklaringer i næste afsnit). Tabellerne viser desuden, at risikoen for at blive indlagt varierede mellem 1,5-2%, samt at risikoen for at komme på intensiv varierede mellem 0,2 og 0,5% afhængigt af, hvilken undersøgelse der beregnedes fra. IFR varierede ligeledes fra 0,33% til 1,13%.


Tabel 2. Data fra hele Danmark

Hele Danmark	Test-periode	Antal testede	Seroprævalens*	Infektioner**	Indlagte med COVID-19***	Mørketalsfaktor ud fra antal indlagte	Andel smittede som indlægges	Indlagte med COVID-19 på intensiv	Andel smittede som indlægges på intensiv	Dødsfald	Andel smittede som dør (IFR)
Bloddonorer	6-8/4	4072	1,5% (0,7%-2,3%)	87341	1277	68	1,5% (1,0%-3,1%)	231	0,26% (0,17%-0,57%)	292	0,33% (0,22%-0,72%)
Bloddonorer	14-19/4	5326	1,9% (1,1%-2,7%)	110632	1661	67	1,5% (1,1%-2,6%)	271	0,24% (0,17%-0,42%)	386	0,35% (0,25%-0,60%)
Bloddonorer	20-26/4	5820	1,6% (0,8%-2,3)	93164	1880	50	2,0% (1,4%-4,0%)	291	0,31% (0,22%-0,62%)	445	0,48% (0,33%-0,96%)
Bloddonorer	27/4-3/5	5422	2,4% (1,5-3,2%)	139746	2094	67	1,5% (1,1%-2,4%)	304	0,22% (0,16%-0,35%)	501	0,36% (0,27%-0,57%)
Testcenter Danmark	8/5-28/5	2250	1,1% (0,1%-1,7%)	61139	2344	26	3,8% (2,4%-67,1%)	323	0,53% (0,33%-9,25%)	565	0,92% (0,57%-16,17%)

Tabel 3. Data fra Region Hovedstaden

Region Hovedstaden	Test-periode	Antal testede	Seroprævalens	Infektioner*	Indlagte med COVID-19**	Mørketalsfaktor ud fra antal indlagte	Andel smittede som indlægges	Indlagte på intensiv	Andel smittede som indlægges på intensiv	Dødsfald	Andel smittede som dør (IFR)
Bloddonorer	6-8/4	1478	3,1% (1,7%-4,4%)	58150	619	94	1,1% (0,8%-1,9%)	103	0,18% (0,13%-0,32%)	170	0,29% (0,21%-0,53%)
Bloddonorer	14-19/4	1792	3,0% (1,7%-4,2%)	56119	831	68	1,5% (1,1%-2,6%)	123	0,22% (0,16%-0,39%)	223	0,40% (0,29%-0,71%)
Bloddonorer	20-26/4	1608	3,2% (1,8%-4,4%)	59442	942	63	1,6% (1,1%-2,8%)	133	0,22% (0,16%-0,39%)	264	0,44% (0,32%-0,78%)
Bloddonorer	27/4-3/5	1650	3,5% (2,1%-4,7%)	64611	1053	61	1,7% (1,2%-2,7%)	141	0,22% (0,16-0,37%)	289	0,45% (0,33%-0,75%)
Testcenter Danmark	8/5-28/5	866	1,6% (0,4%-2,7%)	28798	1212	24	4,2% (2,4%-16,4%)	151	0,52% (0,30%-2,04%)	326	1,13% (0,65%-4,41%)

I tabel 2 og 3 er der anvendt følgende mediantider for forsinkelse fra smittetidspunkt: 10 dage til indlæggelse, 12 dage til intensivbehandling, 20 dage til død, samt 15 dage til målbare antistoffer udvikles.

* Tallene for seroprævalensen er forskellig fra tidligere offentliggjorte tal af SSI, da der er anvendt en anden periodeafgrænsning, beregningsmetode samt sket en opdatering af specificiteten

**Antal personer som beregnet ud fra seroprævalensen har haft COVID-19 infektion i hhv Danmark (Tabel 2) og i Region Hovedstaden (Tabel 3))

***Kumulerede hospitalsindlæggelser for perioden er taget fra SSI's opgørelser.



Mørketalbestimatene bygger på nogle antagelser, der er forbundet med usikkerhed, og testresultaterne er ligeledes behæftet med usikkerhed - alle estimater skal således tolkes med væsentlige forbehold. For eksempel er kvaliteten af de anvendte antistoftests undersøgt på patienter med PCR-bekræftet COVID-19, og det er usikkert om den undersøgte patientpopulation er repræsentativ, selvom der er tilstræbt undersøgelse af en blanding af milde og svære tilfælde. Da antistofresponsen kan afhænge af sygdommens alvorlighed, er det muligt, at testen er mindre følsom i grupper med milde eller ingen symptomer. Hvis dette er tilfældet, kan det føre til en underestimering af mørketallet og en overestimering af bl.a. indlæggelsesrate og IFR. Resultaterne er justeret for sensitivitet og specificitet jf. nedenstående værdier samt for den statistiske usikkerhed forbundet med disse værdier:

Studie	Testtype	Fabrikant	Sensitivitet	Specificitet
Bloddonorere	Point of care (priktest)	Livzon	82.6%	99.5%
Testcenter Danmark	ELISA (blodprøve)	Wantai	97.0%	99.5%

Antistofundersøgelsernes repræsentativitet er ligeledes et centralt spørgsmål. Bloddonorerne repræsenterer formodentlig en mere rask gruppe testpersoner end baggrundsbefolkningen – for eksempel skal de to uger op til tapning have været feberfri. Modsat kan det ikke afvises, at folk har meldt sig til at få tappet blod netop fordi, de er blevet stillet en antistoftest i udsigt. Således kan bloddonorstudiet både tænkes at over- eller underestimere den reelle forekomst af antistoffer i befolkningen.

Uanset designet er det svært at lave en helt repræsentativ undersøgelse, da en sådan undersøgelse er baseret på en antagelse om en relativt jævn fordeling af sygdomsforekomsten inden for hver region. Vi ved imidlertid, at COVID-19 i høj grad spredes i klynger, og med så lav udbredelse, som vi har haft, er det sandsynligt, at der har været relativt signifikante klynger i samfundet med koncentreret smitte, som forbigås ved et lodtrækningsdesign. Dette vil ligeledes føre til underestimering af mørketallet. I Testcenter Danmarks repræsentative undersøgelse er blot 43% af de inviterede mødt op, hvilket kan betyde at stikprøven ikke er repræsentativ. Desuden er der endnu testet så få, at der er stor statistisk usikkerhed for resultaterne fra Testcenter Danmark. I beregninger af mørketal, CFR og IFR skal der tages højde for tidsforskydning fra smittetidspunktet til tidspunktet for hospitalsindlæggelse, intensivindlæggelse og død. Samtidig skal der korrigeres for tiden, det tager at udvikle antistoffer. I den forbindelse har vi antaget følgende mediantider for forsinkelse fra smittetidspunkt: 10 dage til indlæggelse, 12 dage til intensivbehandling, 20 dage til død, samt 15 dage til målbare antistoffer udvikles. Når vi udregner mørketal, lader vi altså seroprævalensen repræsentere procentdelen af smittede i befolkningen 15 dage før prøvetagning (ved prøvetagning over en periode vælges den midterste dato). Denne metode er forenklet og skaber særligt skæve resultater, når det daglige antal af nye smittede ikke er konstant. Problemet forværres yderligere i starten af en epidemi, hvor fejlene bliver store i forhold til det relativt lave antal smittede, indlagte, intensivbehandlede og døde. I denne periode kunne man med fordel have anvendt avanceret matematisk modellering som for estimaterne i tabel 1.

Samlet set er usikkerheden markant, og det er endnu svært at drage endelige eller nøjagtige konklusioner. Vi kan dog med sikkerhed sige, at vi er meget langt fra at have betydende immunitet i samfundet. På baggrund af internationale og danske antistofundersøgelser kan vi dog antage, at der for hvert bekræftet sygdomstilfælde har været langt flere smittede end erkendt (reference 10-13 og Tabel 2 og 3). Det vil sige, at både dødeligheden og risikoen for alvorlig sygdom er markant lavere, end de første rå tal fra Kina tydede på.



Dansk viden om mørketal og dødelighed styrker den globale forståelse af COVID-19 pandemien

Mørketallene er vigtige for vores forståelse af alvorligheden af COVID-19-pandemien, og for at vurdere hvordan epidemien kan udvikle sig fremadrettet, de er løbende blevet estimeret med varierende resultater. Først ved hjælp af PCR-resultater og sidenhen ved brug af antistofundersøgelser. Mørketalsberegning vil altid være forbundet med usikkerhed, og mørketallet i forhold til bekræftede tilfælde varierer over tid og mellem lande. Det afhænger i høj grad af blandt andet teststrategi og testkapacitet i modsætning til mørketal baseret på indlæggelser, intensiv-indlæggelser og dødsfald. Disse mørketal kan svare på vigtige spørgsmål: Hvor dødelig er sygdommen? Hvor mange skal indlægges? Hvor mange får behov for intensiv terapi? Vi er stadig ikke i mål med at kunne besvare disse spørgsmål, men vi er meget bedre stillet end i pandemiens begyndelse. Svar på spørgsmålene har ikke kun relevans for Danmark men bidrager til den samlede viden om alvorligheden af COVID-19-pandemien som har stor betydning for både verdenssamfundets pandemirespons og for den enkelte, der gerne vil forstå, hvor farlig sygdommen er.

Denne fokusrapport er udarbejdet i samarbejde med Søren Ørskov, Sofie Føns, og Lone Simonsen, Institut for Naturvidenskab og Miljø, Roskilde Universitet (med støtte af Carlsbergfondet), og Nicolai Haase, Intensiv Terapiklinik, Rigshospitalet

Referencer

1. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30185-9/fulltext#tbl1](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30185-9/fulltext#tbl1)
2. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283>
3. <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2521-4>
4. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-4-severity-of-covid-19/>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074479/>
6. [https://institutefordiseasemodeling.github.io/nCoV-public/analyses/first adjusted mortality estimates and risk assessment/2019-nCoV-preliminary age and time adjusted mortality rates and pandemic risk assessment.html](https://institutefordiseasemodeling.github.io/nCoV-public/analyses/first%20adjusted%20mortality%20estimates%20and%20risk%20assessment/2019-nCoV-preliminary%20age%20and%20time%20adjusted%20mortality%20rates%20and%20pandemic%20risk%20assessment.html)
7. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200220-sitrep-31-covid-19.pdf?sfvrsn=dfd11d24_2
8. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=3346b04f_2
9. <https://www.nytimes.com/2020/03/04/health/china-lessons-aylward.html>
10. https://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid19_case_study_gangelt_0.pdf
11. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.14.20062463v2.article-info>
12. <https://www.hug-ge.ch/medias/communique-presse/seroprevalence-covid-19-premiere-estimation>
13. <https://www.cnbc.com/2020/04/23/new-york-antibody-study-estimates-13point9percent-of-residents-have-had-the-coronavirus-cuomo-says.html>
14. <https://bloddonor.dk/coronavirus/>
15. Haase N et al. Landsdækkende database for COVID-19 patienter på intensivafdeling, upublicerede data