

Några tal till nationen

En prognos av coronautbrottet i Sverige genom en SEQIJR-modell

André Gerbaulet¹ et Robin Sandström²

¹*Masterstudent i statistisk inläring och dataanalys på KTH
andrege@kth.se*

²*Masterstudent i optimeringslära och systemteori på KTH
robinsan@kth.se*

23 mars 2020

Innehåll

Introduktion	2
Bakgrund	2
Spridning	2
Covid-19 statistik	2
Uppskattningar på symptom	3
Dansk prognos	3
Brittisk prognos	3
Tysk prognos	3
Finsk prognos	4
Metod	4
Modellval	4
SEQIJR	4
Modellen i korthet	5
Extratillstånd	5
Nyckeltal	5
Parameterar	6
Resultat	6
Slutsats	9
Konsekvenser av åtgärder	9
Modellen	9
Jämförelse mot andra prognoser	9
Brister i modellen	10
Förslag på vidareutveckling	10

Introduktion

Coronaviruset (covid-19) är sedan den 11 mars 2020 deklarerat som en pandemi av Världshälsoorganisationen (WHO). Endast 5 dagar efter att pandemi deklarerats, har WHO gått ut med en rekommendation att testa *varje* misstänkt fall av covid-19 i förhoppning om att stävja utbrottet. Vid skrivande stund sedan utbrottet den 30 december 2019 har 314 993 fall bekräftats av covid-19, varav 17 000 fall är nya för idag (söndag den 22 mars 2020).[1] Utbrottet av covid-19 är första gången mänskligheten tvingas möta en epidemi utan tillgång till vaccin på mer än 100 år. Senaste gången vi såg något i samma skala var 1918-1919 då H1N1-viruset orsakade en influensapandemi, känd som spanska sjukan. Även då var man utan tillgång till vaccinering, och istället togs en rad icke-medicinska åtgärder för att bromsa utbrottet.

Den här rapporten ämnar att ge ett matematiskt underlag för att förstå hur smittspridningen av covid-19 *kan* se ut med eller utan åtgärder och ett förslag på en modell för övervakning av utbrottet av covid-19. Flera länder har under de senaste veckorna presenterat prognoser och underlag för att ge beslutsunderlag till åtgärder för att minska samhällspridningen av covid-19, och rapporten ämnar också att ta upp och sammanställa den statistiken. En offentlig prognos har saknats i Sverige, och det här är ett försök att fylla den luckan med ett allmänt tillgängligt underlag som kan byggas vidare på.

Resultaten som presenteras i denna rapport ska inte tolkas som en absolut sanning, då mycket fortfarande är okänt om covid-19, men i brist på andra underlag ämnar fortfarande denna rapport att ge en tydligare förståelse över virusets spridning och hur olika åtgärder *kan* komma att påverka spridningen.

Den här rapporten försöker inte ta ett moraliskt, epidemiologiskt eller ekonomiskt ställningstagande, utan vill endast ge en grund åt en matematisk modell som kan hjälpa oss förstå potentiella konsekvenser av utbrottet. Inspirationen för rapporten kommer ifrån Imperial College's rapport som nyligen presenterades för brittiska regeringen, samt en egen vilja hos rapportskrivarna att förstå covid-19 pandemins egenskaper.

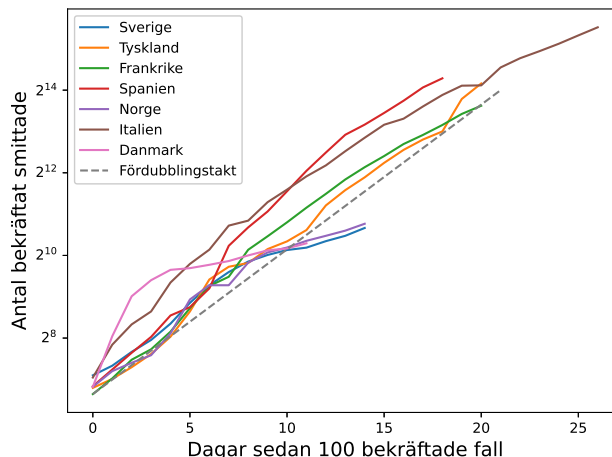
I rapporten använder vi en modell som tidigare använts för SARS-utbrottet 2003 kallad SEIQR som är en utveckling av en SEIR-modell, men med utvidgningen att hänsyn tas till karantänsåtgärder samt isolerade sjukhusfall. SARS-utbrottet 2003 var ett utbrott i samma virusfamilj som covid-19 och tidigare rapporter kan ge oss en uppskattning på några av parametrarna och hur flöden ser ut mellan de olika stadierna. SARS-utbrottet 2004 hade en del liknande egenskaper med covid-19 och liknande åtgärder som diskuterades idag infördes även då. [2]

Bakgrund

Spridning

Covid-19 fick sitt stora utbrott i januari, då provinsen Wuhan såg en exponentiell ökning av fall med symptom som påminde om SARS-viruset från 2003. En *patient zero* tros

dock kunna spåras tillbaks så långt som november eller december. Läkare misstänkte SARS, och när man testade patienterna gav resultaten utslag på ett SARS-liknande virus i familjen coronavirus. Det är snart tre månader sedan utbrottets start, och idag (2020-03-22) har viruset nått 150 länder med över 300 000 bekräftade fall. [5]



Figur 1: Virusets fördubblingstakt i olika länder. Streckade linjen motsvarar en fördubbling var tredje dag. Data hämtad från European Centre for Disease Prevention and Control.[6]

Viruset beter sig liknande i utbrottets start bland de länder som fått ett epidemiskt utbrott, se figur 1. Strategier och metoder för mätning kan skilja sig mellan länderna vilket kan försvåra jämförelser dem emellan. Definitionen av en *epidemi* är att varje person i snitt smittar mer än 1 ytterligare person, alltså att virusets reproduktionstal R_0 är större än ett. Covid-19 uppskattas att ha ett reproduktionstal kring 2 – 3, alltså att varje smittad person i snitt smittar två till tre nya personer. En fördubbling av antalet fall sker ungefär var tredje dag innan några icke-medicinska åtgärder vidtagits, som exempelvis karantän eller minskning av sociala kontakter. På grund av virusets fördubblingstakt kombinerat med att viruset verkar drabba den äldre befolkningen hårt, har det lett till en överbelastning av sjukvården i de värst drabbade länderna Italien och Kina, trots att många i yngre åldersgrupper oftast får milda eller inga symptom. [5]

Covid-19 statistik

En central fråga kring coronaviruset för att göra en prognos är till vilken grad olika grupper uppvisar symptom och är i behov av vård. Statistik från Wuhan beskriver om hur de olika åldersgrupperna drabbats bland regionens bekräftade fall, men eftersom rapporten från Wuhan enbart tar hänsyn till bekräftade fall kan statistiken vara något missvisande för totala antalet fall, d.v.s. inklusive patienter som varit sjuka, men aldrig testat positivt. Indikationer finns på att ca 40-50% av fallen går oupptäckta och studier från Italien pekar på att 44% av bekräftade fall har varit asymptomatiska vid teststillfället. Studien säger dock inget om fallen varit presymptomatiska, eller om personerna i fråga senare utvecklat symptom. [7]

Åldersgrupp	Kräver sjukhusvård	Andel sjukhusfall som kräver intensivvård	Dödlighet	Befolkningsräkning
0 till 9	0,1%	5,0%	0,002 %	1 228 972
10 till 19	0,3%	5,0%	0,006 %	1 177 531
20 till 29	1,2%	5,0%	0,03 %	1 326 873
30 till 39	3,2%	5,0%	0,08 %	1 366 110
40 till 49	4,9%	6,3%	0,15 %	1 298 336
50 till 59	10,2%	12,2%	0,6 %	1 297 858
60 till 69	16,6%	27,4%	2,2 %	1 108 611
70 till 79	24,3%	43,2%	5,1 %	988 330
80+	27,3%	70,9%	9,3%	533 760
Totalt	10,29%	20,07%	1,314%	10 326 381

Tabell 1: Allvarlighet efter sjukhusvård och dödlighet.[3]. Befolkningsmängden är Sveriges befolkning.[4]

Uppskattningar på symptom

Imperial College's studie ger oss uppskattningar om kring hur coronaviruset kan drabba de olika åldersgrupperna, se tabell 1. Tabellen är också förlängd med Sveriges befolkningpyramid, och genom att vikta de olika åldersgruppernas storlek i Sverige kan vi beräkna den genomsnittliga graden av andelen fall som kräver vård, intensivvård, samt dödligheten. Viktat efter Sveriges befolkningspyramid förväntas vi få en genomsnittlig dödlighet på 1,314%, där 10,29% av de totala fallen kräver sjukhusvård och 2,07% av totala fallen kräver intensivvård. Imperial College's underlag bygger på data insamlad från Wuhan uppdelad i de olika ålderskategorierna, men räknar med att vissa fall gått oupptäckta.

Danska Sundhedsstyrelsen ger en prognos på antalet som kommer drabbas och söka sjukhusvård baserat på kunskap om tidigare influensasäsonger. Uppskattningen förlitar sig till stor del på att covid-19 beter sig som ett influensavirus. [8]

Studie	Sjukhusvård	Kritisk vård	Dödlighet
Wuhan	13,8%	4,7%	2,3%
Imperial College	10,29%	2,07%	1,314%
Sundhedsstyrelsen	15%	5%	0,3 – 1%

Tabell 2: Skillnader i skattningar från Wuhan, Imperial College och Sundhedsstyrelsen. [3, 9, 8]

Det är viktigt att understryka att estimaten i tabell 2 från de tre olika instituten gjorts på helt olika sätt, och att de nödvändigtvis inte går att jämföra. I Wuhan's statistik är regionens befolkningpyramid implicit inräknad i de genomsnittliga värdena, eftersom de är framtagna efter utbrottets slut och uträknade på *bekräftade* antal fall. Imperial College's prognos bygger på *totala* antalet fall, och i den statistiken kommer även obekräftade fall ingå. Med en andel asymptomatiska bärare, eller bärare med milda symptom skriver det ned de genomsnittliga siffrorna för vårdbehov och dödlighet, samtidigt då en äldre befolkning viktas in höjer det värdena. Danska Sundhedsstyrelsen verkar inte gjort en egen analys på siffrorna från Wuhan, men baserar sin prognos på siffror från tidigare influensasäsonger och estimerar en "första våg" till våren. För våra resultat har vi valt att använda Imperial College's estimat som baserar sig på data från Wuhan, men med en viktning mot svenska befolkningspy-

ramiden.

Dansk prognos

Danmarks rapport från Sundhedsstyrelsen utgår ifrån tidigare erfarenheter av att första vågen av en influensaepidemi angriper cirka 10% av befolkningen, och att ca. 10% av dessa söker vård. Epidemin förväntas sig utvecklas över tre månader och kulminera under andra månaden. Totalt förväntas 580 000 smittas i en första våg fram tills sommaren, av dessa kommer 11 200 behöva sjukhusvård och 2 800 behöva intensivvård. Dödsantalet förväntas att ligga mellan 1 680 - 5 600 patienter, vilket motsvarar en dödlighet på 0,3%–1%. Modelleringen för hur epidemin skulle utvecklas i Danmark presenteras inte i rapporten annat än genom uppskattningarna som är nämnda här. Det är inte heller tydligt om de som behöver intensivvård ingår i den större gruppen som behöver vård. [8].

Brittisk prognos

Prognosen från Imperial College beräknar 275 fall av intensivvård per 100 000 invånare utan åtgärder, och att denna topp skulle ske i början av Juni. Med Imperial College's egna estimat för sjuksusvård och dödlighet skulle det innebära att vid smitttoppen är 8 847 072 briter insjuknade samtidigt, 91 036 i behov av sjukhusvård, och 182 710 kritiskt sjuka i behov av intensivvård. Siffrorna kommer från att extrapolera de totala antalen genom Imperial College egna skattning på antalet i behov av sjukhusvård och kritisk vård. Vidare förutspår den Brittiska prognosen från Imperial College att 81% av befolkningen smittas under epidemin med 510 000 brittiska dödsfall. Metoden som använts är en individbaserad simulering och vi använder oss av scenariot där inga åtgärder sätts in. [9]

Tysk prognos

Tyska folkhälsomyndigheten Robert Koch Institut uppskattar att 10 miljoner kan smittas inom 2 - 3 månader och att 60-70% av Tysklands befolkning kan komma smittas av viruset totalt sett. Metoden som använts för att ta fram siffrorna framgår inte från uttalandet, och det framgår inte heller om utbrottet är på väg att mattas av vid 10 miljoner eller om det rör sig om ett minimum av 10 miljoner. [10]

Finsk prognos

Finska Institutet för hälsa och välfärd använder sig av fyra olika värden på det naturliga reproduktionstalet R_0 för att prognostisera utvecklingen i landet: $R_0 = 2,2$, $R_0 = 1,8$, med en åtgärd av att minska samtlig social kontakt med 20% (1). samt $R_0 = 1,8$, $R_0 = 1,42$ och då dessutom en minskning på 50% av kontakter mellan 5-15 åringar (2). Prognosen använder sig av en SIR-modell, hur åtgärderna tillämpas faller utanför avgränsningen för den här rapportens, och endast resultatet från prognosen kommer jämföras. [11]

R_0	Åtgärder	Maximalt antal smittade	Om antal dagar
2,2	(1)	76 000	85
1,8	(1)	42 000	110
1,42	(2)	22 000	180

Tabell 3: Finska Institutet för hälsa och välfärd prognos på smittopp.[11]. Kolumnen "Maximalt antal smittade" är hur många personer som maximalt förväntas vara smittade vid epidemins kulmination.

Metod

Modellval

För att kunna utföra prognoser på antal smittade och döda, krävs en modell som approximerar hur smittspridningen kan gå till. En sådan kan bland annat vara individbaserad, alltså en simulering av flera individer som exempelvis går till jobbet och då med viss sannolikhet att blir smittad på vägen dit och hem, samt på kontoret. Har man goda kunskaper om sannolikheterna är att smittas samt hur folk rör sig inom landet och träffar varandra skulle detta kunna vara ett bra tillvägagångssätt. Ett problem med denna metod är att den är väldigt datorintensiv och resurskrävande. Att i Sverige simulera cirka 10 miljoner invånare skapar rent praktiska problem. Vidare kommer en sådan metod vara stokastisk och inte ge samma resultat vid varje körning, vilket också skapar viss tolkingsproblem av resultaten.

En annan modelltyp som kan användas är kompartment-modeller – att befolkningen delas in i olika grupper samt att det finns ett visst flöde av personer mellan dessa grupper. Dessa samband mellan grupperna kan, som beskrivs nedan, skrivas som differentialekvationer som kan lösas numeriskt. Lösningarna till differentialekvationerna givet ett begynnelsevillkor deterministiska och unika, även om den numeriska lösningen möjligen avviker något från den exakta. Styrkan med metoden är att den är lättöverskådlig samt att det går relativt snabbt att hitta en numerisk lösning till begynnelsevärdesproblemet.

En SEIR-modell är en enkel sådan metod som går ut på att individer som är mottagliga för sjukdomen blir exponerade sedan sjuka. Därefter kan de antingen tillfriskna och bli immuna eller gå bort i sjukdomen. Tack vare att det är relativt få grupper och enkla flöden kräver denna metod också relativt få antal parametrar. Problemet är dock att den inte tar hänsyn till att exponerade kan karantänas och inte heller att väldigt sjuka kan isoleras på exempelvis sjukhus, och

därmed smitta andra i lägre utsträckning. Därför kan denna metod utvecklas till SEQIJR-modellen som valts i denna rapport och som diskuteras härnäst.

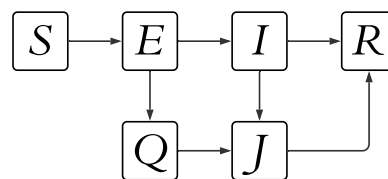
SEQIJR

Den metod som valts för denna studie är en SEQIJR-modell som grundar sig i att man delar upp befolkningen i sex olika grupper:

Grupper i SEQIJR-modellen		
S :	Mottagliga	(Susceptible)
E :	Exponerade	(Exposed)
Q :	I karantän	(Quarantined)
I :	Smittsamma	(Infectious)
J :	Hospitaliserade	(Isolated)
R :	Tillfrisknade	(Recovered)

Tabell 4: De olika grupperna som befolkningen delas upp i i SEQIJR-modellen.

Till de mottagliga S räknas alla i befolkningen som inte är immuna mot sjukdomen och som inte redan blivit utsatta för sjukdomen (alla som blivit utsatta för en virussjukdom brukar bli immuna, och modellen antar att så är fallet).[12] De utsatta E är de som kommit i kontakt med sjukdomen, men som inte än visar symptom. Dessa personer antas också kunna smitta andra, men till en lägre grad, d.v.s. att denna grupp består av asymptomatiska bärare och eventuella icke-diagnostiserade fall. I karantän, Q , kan de som utsatts av sjukdomen hamna, eller så blir de smittsamma I alltså sjuka men ännu inte diagnostiserade. Diagnostiserar en person med smittan blir den omedelbart satt i isolation J . Slutligen kan de smittsamma I och isolerade J hamna i det tillfrisknade tillståndet R . Om de tillfrisknar räknas de som immuna. Hur personerna rör sig mellan grupperna kan ses i flödesdiagrammet i figur 2.



Figur 2: Flödesdiagram för hur personer rör sig mellan grupperna.

Mottagliga Antalet som går från gruppen S till gruppen E , alltså de som är friska och mottagliga och blir exponerade för viruset, kommer vara proportionellt mot andelen mottagliga (S/N). De olika smittbärarna (E , Q , I , J) kan justeras så att olika grupper är mer eller mindre smittsamma jämfört de andra. Hur smittsamma individerna i E , Q och J är jämfört med individer I avspeglas i justeringsfaktorerna ϵ_E , ϵ_Q , ϵ_J , se tabell 5. Om dessa faktorer ligger mellan 0 och 1 betyder det att de grupperna är smittsamma men i lägre grad än de i gruppen I och om de är större än 1 betyder det att de är mer smittsamma än de i gruppen I . Slutligen påverkas antalet mottagliga S av inflödet per dag Π av individer till befolkningen samt av det utlöde per dag μS av de

som dör av naturliga skäl. Sammantaget kan detta sammanfattas i differentialekvationen

$$S' = \Pi - \frac{\beta S}{N}(I + \epsilon_E E + \epsilon_Q Q + \epsilon_J J) - \mu S, \quad (1)$$

där S' är tidsderivatan av S .

Exponerade Allt utflöde från S går till E och det antas att det inte går att gå från S till någon av de andra tillstånden utan att först gå genom E . Innan insjuknad måste därför en person först ha befunnit sig i ett exponerat tillstånd, E , innan den blir sjuk. De individer som är i E kommer sedan ha möjlighet att antingen gå till karantänstillståndet Q , eller utveckla symptom och gå till det smittsamma tillståndet I . Antalet individer per dag som går till vardera tillstånd avspeglas i parametrarna γ_1 respektive κ_1 . Litet värde på γ_1 betyder att få går till karantän och ett stort betyder att många sätts i karantän. Motsvarande gäller för κ_1 , men till det smittsamma tillståndet I . Slutligen påverkas antalet i E även av naturliga dödsfallen per dag μE . Derivatan av E med avseende på tiden kan då skrivas som

$$E' = \frac{\beta S}{N}(I + \epsilon_E E + \epsilon_Q Q + \epsilon_J J) - (\gamma_1 + \kappa_1 + \mu)E. \quad (2)$$

Karantän Karantänstillståndet är något enklare i och med att vi bara har ett inflöde per dag på $\gamma_1 E$ av individer från E , och ett utflöde per dag $\kappa_2 Q$ av individer till J , samt även ett utflöde genom naturliga dödstakten per dag μQ . Förloppet kan beskrivas som

$$Q' = \gamma_1 E - (\kappa_2 + \mu)Q. \quad (3)$$

Smittsamma Till det smittsamma tillståndet I flödar det in $\kappa_1 E$ individer per dag från det exponerade tillståndet. Utflödet beskrivs av $\gamma_2 I$ individer per dag till det hospitaliserade tillståndet J och $\sigma_1 I$ till det återhämtade tillståndet R . Utflödet består även av naturliga dödsfall μI per dag samt som följd av sjukdomen $d_1 I$. Detta kan modelleras som

$$I' = \kappa_1 E - (\gamma_2 + d_1 + \sigma_1 + \mu)I. \quad (4)$$

Hospitaliserade Till det hospitaliserade tillståndet flödar det $\gamma_2 I$ individer per dag från det smittsamma tillståndet I , samt $\kappa_2 Q$ individer per dag från karantänstillståndet Q . Vidare kan individer lämna tillståndet om de antingen genom tillfrisknar $\sigma_2 J$, eller μJ som dör av naturliga orsaker eller av sjukdomen $d_2 J$.

$$J' = \gamma_2 I + \kappa_2 Q - (\sigma_2 + d_2 + \mu)J \quad (5)$$

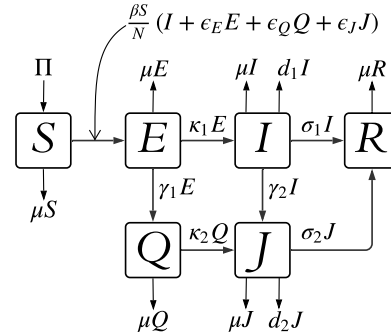
Tillfrisknade Till de tillfrisknade tillståndet kommer det in $\sigma_1 I$ in från smittsamma tillståndet samt $\sigma_2 J$ från det isolerade tillståndet. Slutligen dör de tillfrisknade i den naturliga takten μR . Således modelleras det återhämtade tillståndet som

$$R' = \sigma_1 I + \sigma_2 J - \mu R. \quad (6)$$

Ekvationerna (1)-(6) definierar en 6-dimensionell icke-linjär differentialekvation som saknar en analytisk lösning. Därmed krävs en numerisk metod för att lösa den, och i det här fallet används en Runge-Kuttametod av fjärde graden.

Modellen i korthet

Befolkningen delas upp i sex olika grupper, med flöde mellan dem baserat på vissa parametrar. I nedan flödesdiagram ges en mer detaljerad bild av flödena mellan grupperna.



Figur 3: En mer detaljerad version av flödesdiagrammet i figur 2, som även visar flödesmängden mellan alla tillstånd.

Flödesdiagrammet ovan definierar ett ekvationssystem med sex variabler. Detta kan formuleras matematiskt genom den flerdimensionella differentialekvationen

$$\begin{cases} S' &= \Pi - \frac{\beta S}{N}(I + \epsilon_E E + \epsilon_Q Q + \epsilon_J J) - \mu S \\ E' &= \frac{\beta S}{N}(I + \epsilon_E E + \epsilon_Q Q + \epsilon_J J) - (\gamma_1 + \kappa_1 + \mu)E \\ Q' &= \gamma_1 E - (\kappa_2 + \mu)Q \\ I' &= \kappa_1 E - (\gamma_2 + d_1 + \sigma_1 + \mu)I \\ J' &= \gamma_2 I + \kappa_2 Q - (\sigma_2 + d_2 + \mu)J \\ R' &= \sigma_1 I + \sigma_2 J - \mu R \end{cases}$$

som kan lösas numeriskt och där parametrarnas betydelse ges i tabell 5.

Extratillstånd

SEQIJR-modellen är en utvidgning av den etablerade SEIR-modellen. β kommer fortfarande vara faktorn för smittspridning och kan ses som antalet sociala kontakter per tidsenhet, multiplicerat med sannolikheten att smitta vid en kontakt. β kommer således både bero på beteende och virusets smittsamhet. I förlängningen så kan de två ytterligare tillstånden Q och J beskrivas som: Q är ett tillstånd då en exponerad person sätts i karantän och är borttagen från den generella befolkningens mängd, och J är ett tillstånd då en smittsam person är borttagen från den generall befolkningens mängd, genom att placeras på sjukhus exempelvis.

Nyckeltal

För att utvärdera modellen använder vi oss av följande nyckeltal:

R_0 , det naturliga reproduktionstalet som är väntevärdet av antalet sekundärinfektioner för en primärinfektion i en

Parameter	Enhet	Definition
p_f	1	Hur stor andel av totala landets befolkningen som sjukdomen sprider sig inom.
Π	dagars ⁻¹	Takten av inflödet av individer till gruppen mottagliga genom födsel eller migration.
μ	dagars ⁻¹	Naturliga dödstakten för sjukdomsfria individer.
β	dagars ⁻¹	Smittspridningstakten mellan en mottaglig och en smittbärare.
ϵ_E	1	Justeringsfaktor för hur smittsam en exponerad individ är.
ϵ_Q	1	Justeringsfaktor för hur smittsam en individ i karantän är.
ϵ_J	1	Justeringsfaktor för hur smittsam en isolerad individ är.
γ_1	dagars ⁻¹	Takten exponerade individer blir satta i karantän.
γ_2	dagars ⁻¹	Takten smittsamma individer blir isolerade.
σ_1	dagars ⁻¹	Takten smittsamma individer återhämtar sig.
σ_2	dagars ⁻¹	Takten isolerade individer återhämtar sig.
κ_1	dagars ⁻¹	Takten exponerade individer utvecklar symptom.
κ_2	dagars ⁻¹	Takten individer i karantän utvecklar symptom och isoleras.
d_1	dagars ⁻¹	Takten smittsamma individer dör.
d_2	dagars ⁻¹	Takten isolerade individer dör.

Tabell 5: Parametrarnas enhet och betydelse. [2]

befolkning av 100% mottagliga S . Ifall $R_0 > 1$ kommer antalet nya infektioner växa exponentiellt och en *epidemi* kommer att utvecklas. Ifall $R_0 < 1$ så kan inte en epidemi utvecklas. *Flockimmunitet* uppnås när reproduktionstalets väntevärde är mindre än 1 och detta sker då en andel $1 - \frac{1}{R_0}$ av befolkningen är smittad och immun.

R_c , är det kontrollerade reproduktionstalet (*controlled reproduction number*), och avgör väntevärdet på antalet nya sekundärinfektioner med kontrollåtgärder Q och J . Ifall $\gamma_1 = \gamma_2 = 0$ blir modellen en vanlig SEIR-modell och $R_0 = R_c$.

R^2 har inget med epidemins egenskaper att göra utan är ett statistiskt mått för att avgöra förklaringsgraden av en modell på ett antal mätpunkter.

Parameterar

En svaghet med SEQIR-metoden är att den har väldigt många parametrar. Det finns främst två dataset som kan användas för utvecklingen, antal bekräftat smittade samt antal dödsfall. Målet här kommer vara att hitta parametervärden som minimerar kvadratiske residualssumman mellan den uppskattade kurvan och den mätdata som finns att tillgå. Som hjälp kan det man utgå från parametervärdena som beräknats i efterhand för exempelvis SARS-utbrottet.[2] Vidare antas vissa parametrar vara 0 i början av utbrottet, exempelvis γ_1 , κ_2 och d_1 . Detta förenklande antagande görs för att sänka antalet okända parametrar och för att det sannolikt är rätt få i början av utbrottet som utan symptom sätts i karantän. Dessa parametrar kan höjas vid ett senare tillfälle för att se vilka effekter en eventuell karantän skulle få.

Att hitta dessa är en iterativ, manuell process. Eftersom det inte går att enkelt beräkna gradienten av kvadratiske residualssumman med avseende på parametrarna fungerar inte vanliga optimeringsmetoder. Däremot går det med hjälp av tolkning av parametrarna att veta vad dess effekt får på kurvan. Om exempelvis för få blir smittade, kan β höjas och om för få dör kan d_2 höjas och så vidare. Eftersom detta knappast kan anses vara en robust metod är parameteresti-

meringen en svaghet i modellen.

Resultat

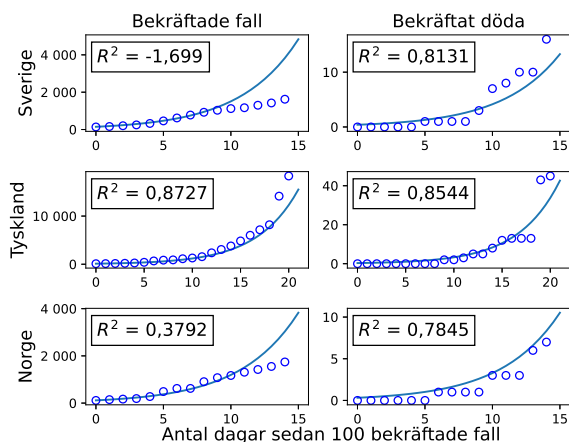
De parametrar som valdes för Sverige beskrivs i tabell 6. Som figur 4 visar fungerar dessa värden även bra på exempelvis Tyskland och Norge. Smittspridningen har alltså sett ut på ungefär samma sätt i alla tre länderna i början av utbrottet.

Parameter	Värde	Enhet
p_f	0.8	1
Π	0	dagars ⁻¹
μ	$3,42 * 10^{-5}$	dagars ⁻¹
β	0,61	dagars ⁻¹
ϵ_E	0,5	1
ϵ_Q	0,1	1
ϵ_J	0,9	1
γ_1	0	dagars ⁻¹
γ_2	0,5	dagars ⁻¹
σ_1	0,5	dagars ⁻¹
σ_2	0,5	dagars ⁻¹
κ_1	0,4	dagars ⁻¹
κ_2	0	dagars ⁻¹
d_1	0	dagars ⁻¹
d_2	0,003	dagars ⁻¹

Tabell 6: Uppskattade parametervärden gemensamma för Sverige, Tyskland och Norge. Parametrarna ger reproduktionstalen $R_0 = 2,015$ och $R_c = 1,947$.

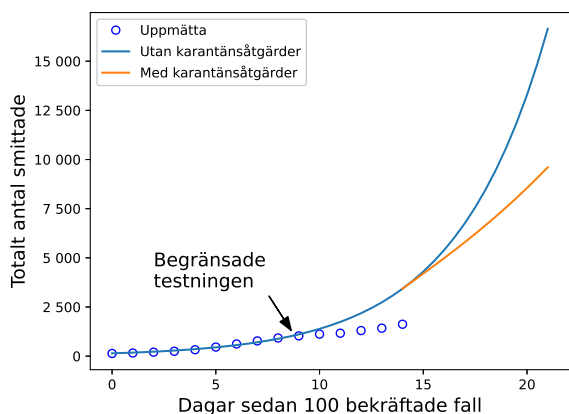
Parametrarna ska tolkas som vilken intensitet flödena sker mellan de olika tillstånden, i förhållande till tillståndens storlek. Parametrarna definierar i sin tur hur smittspridningen sker i modellen, och sedan jämförs modellen med hur smittspridningen sett ut i verkligheten från mätpunkter. Se modellens anpassning på mätpunkterna visas i figur 4. Nio dagar efter 100 bekräftade fall slutade Sverige att testa personer som inte var i riskgrupper eller var inlag-

da på sjukhus, vilket gör att de bekräftade uppmätta fallen därefter eventuellt inte stämmer överens med verkliga antalet smittade.[13] Bortser man från punkter efter man bytte mätmetod får man istället ett $R^2 = 0,988$ för de bekräftade fallen.



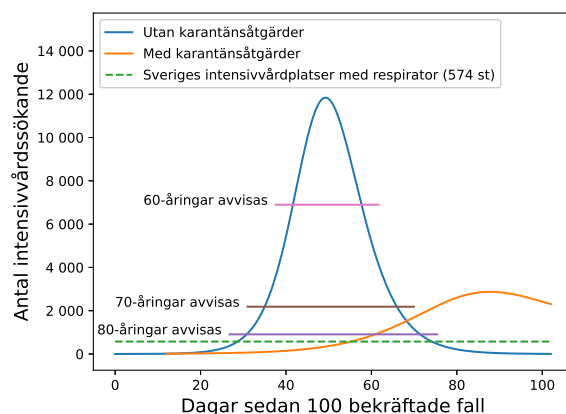
Figur 4: Kurvuppskattning vid användande av parametrar i tabell 6. Sverige slutade testa de som inte kräver sjukhusvård eller är i riskgrupper 9 dagar efter det hundra bekräftade fallet vilket medför svårigheter i uppskattningen av de smittade. Dödsfallen i Sverige och Norge är väldigt få vilket gör det svårt anpassa kurvan. Data hämtad från ECDC.[6]

Med parametrarna definierade i tabell 6 kan man göra prognoser för hur sjukdomen kan spridas i framtiden. I figur 5 visas hur totalt antal smittade per tidpunkt kan ändras kortsiktigt om vi ändrar beteendet genom exempelvis karantänsåtgärder. Exakt på vilket sätt parametrarna ändras vid en eventuell karantänsåtgärd kan vara svårt att veta. I de simulerade fallen, i figurerna 5-7, har smittspridningsskattningen β och takten exponerade sätt i karantän γ_1 ändrats till $\beta = 0,5$ respektive $\gamma_1 = 0,15$.



Figur 5: Figuren visar en sjudagars prognos utan några förändrade parametrar samt med ändrade parametrar vilket simulerar karantänsåtgärder. De ändrade parametrarna är $\beta = 0,5$ and $\gamma_1 = 0,15$. Vidare valde folkhälsomyndheten att sluta testa misstänkt smittade utanför riskgrupper och de som kräver sjukhusvård vilket försvårar prognostiseringen. [13]

I figur 6 visas en långsiktig prognos av totala antalet smittade som kräver intensivvård vid olika tidpunkter. Prognosen utgår från att ca 2% av de smittade kräver intensivvård, se tabell 1. Det antas att det i Sverige finns 574 st intensivvårdsplatser med respirator.[14] När dessa platser är fyllda kommer någon som behöver respirator att bli tvungen att gå utan. Om det antas att vården alltid prioriterar unga före äldre, samt att alla intensivvårdsplatser går till patienter insjuknade i covid-19 kommer vården bli tvungen att börja avvisa 80-åringar redan vid 908 akut sjuka, 70-åringar vid 2184 akut sjuka samt 60-åringar vid 6896 akut sjuka. Dessa beräkningar är viktade efter befolkningspyramiden samt sjukdomens svårighet i olika åldersgrupper. Prognosen förutsätter också att befolkningen smittas jämnt mellan åldersgrupperna.

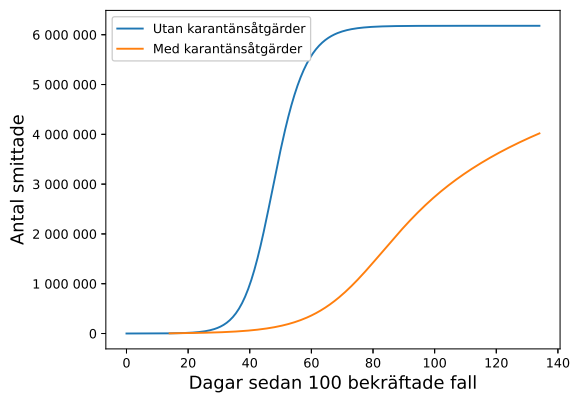


Figur 6: Långtidsuppskattning av antalet som kräver intensivvård vid användande av parametrar i tabell 6. Vid vissa nivåer kommer vården att behöva avvisa intensivvårdssökande individer på grund av bristen på intensivvårdsplatser med respirator. Uppskattningarna baseras på att sjukvården alltid prioriterar unga före äldre samt att alla intensivvårdsplatser går till patienter smittade med covid-19. [14] Prognosen med karantän införd idag baseras använder de justerade parametrarna $\beta = 0,5$ and $\gamma_1 = 0,15$. Det har räknats med att 2% av de insjuknade behöver intensivvård, se tabell 1.

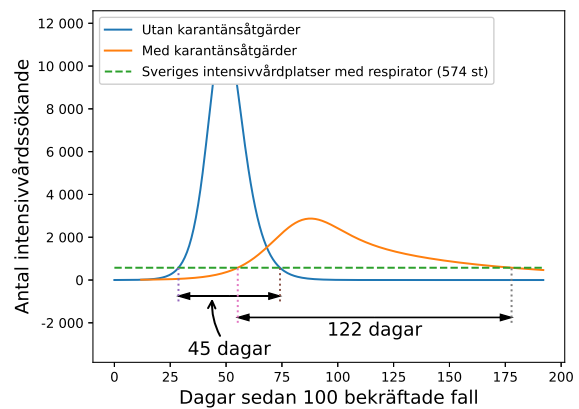
En annan långsiktig prognos av intresse är det totala antal smittade och totala antalet dödsfall, och dessa visas i figur 7 respektive 8. Det kan också vara intressant att förutspå när toppen nås och när epidemin börjar mattas av. Totala antalet smittade utan åtgärder prognostiserar vi till 6 000 000, se figur 7, med ett totalt antalet dödsfall på strax över 20 000, se figur 8.

Utan åtgärder når Sverige kulmen av antalet smittade vid en viss given tidpunkt omkring 50 dagar efter att Sverige fått sitt 100:e bekräftade fall. Detta visas i figur 6. Därefter kommer antalet smittade fortsätta öka, men i en lägre takt, tills Sverige når ett ackumulerat antal smittade på 6 000 000. Detta förväntas inträffa ca. 70 dagar efter det hundra bekräftade fallet. Vid denna tidpunkt har vi uppnått flockimmunitet.

Vidare visas även antalet naturliga dödsfall under antagandet att de naturliga dödsfallen inte påverkas av epidemin samt att de är jämnt distribuerade under året. Det kan noteras att antalet dödsfall från covid-19 förväntas överstiga de

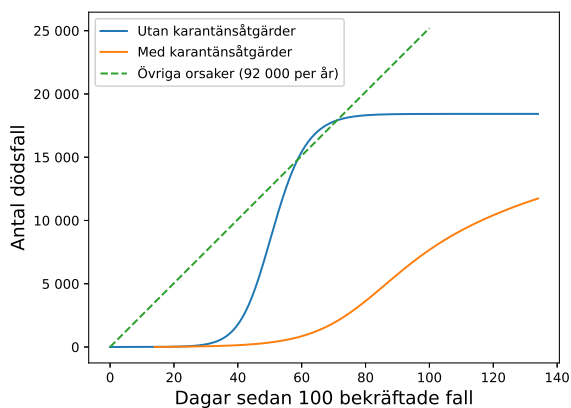


Figur 7: Långtidsuppskattning av totalt antal smittade som följd av covid-19 utan karantänsåtgärder jämfört med införda karantänsåtgärder. Med karantänsåtgärder kommer totala antalet smittade bli i längden bli ungefär detsamma, men utspritt över betydligt längre tid.



Figur 9: Samma kurva som i figur 6, men prognostiserat över en längre tid samt uppskattat av antalet dagar vården blir överbelastad med och utan karantänsåtgärder.

naturliga dödsfallen ca 60 dagar efter utbrottet. Prognosen visar alltså att fler går bort i covid-19 under den tidsperioden än i alla övriga dödsorsaker tillsammans.

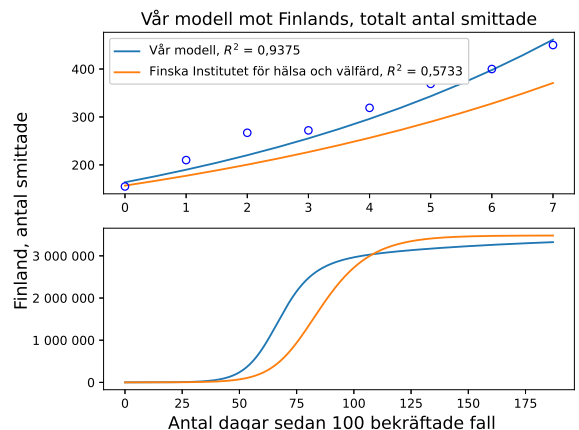


Figur 8: Långtidsuppskattning av antalet dödsfall som följd av covid-19 utan karantänsåtgärder jämfört med införda karantänsåtgärder samt naturliga dödsfallet.[15]

Fortsättningsvis har det talats om att ”platta till kurvan” som strategi.[16] Med detta menas att antalet smittade vid en viss given tidpunkt skall sänkas och förskjutas i tidsled, med hjälp av beteendeförändringar i samhället. En konsekvens av detta kan bli att vården överbelastas under en betydligt mycket längre tid som figur 9 visar. Denna figur visar hur många dagar vården kommer vara överbelastad om inga åtgärder företas mot hur många dagar vården kommer vara överbelastad om det införs karantänsåtgärder som beskrivits ovan. I det fallet kommer vården vara överbelastad i 122 dagar, nästan en tre gånger så lång tid som de 45 dagar vården är överbelastad utan karantänsåtgärder. Tas ännu striktare åtgärder, men inte så kraftiga att man helt lyckas stoppa smittspridningen, kan denna period bli ännu längre.

Fortsättningsvis kan vår modell jämföras med de resultat som Finlands Institut för hälsa och välfärd (THL) kom fram till för smittspridningen i Finland. Som visas i figur 10 ligger vår prognos högsta punkt ungefär i linje med THLs

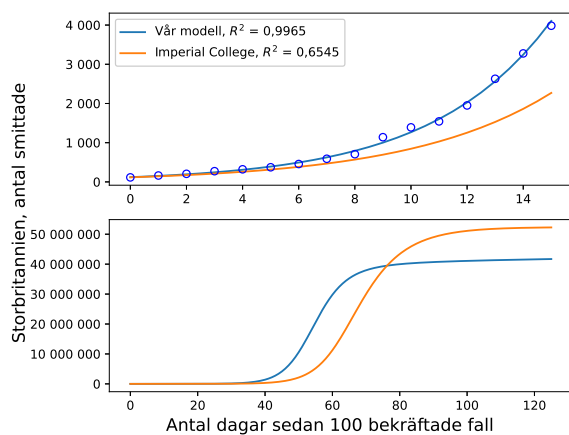
prognos, men vår stiger något snabbare i början och når sin inflexionspunkt redan vid 60 dagar där THLs prognos når den kring 85 dagar. Det bör dock noteras att vår modell kunde utgå från fler mätpunkter än finska prognosen.[11]



Figur 10: Vår modells prognos jämfört med Institutet för hälsa och välfärd i Finland, (Prognos i Finland, $R_0 = 2,2$, åtgärds paket (1)).

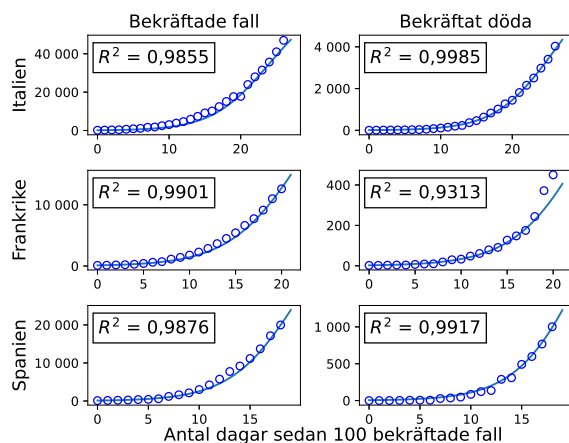
Slutligen jämförs vår modell med Storbritanniens prognos. Även denna stämmer hyfsat bra överens på lång sikt, även om vår modell underskattar antalet totalt smittade gentemot Imperial College prognos.[9] Precis som i Finland stiger vår modell något snabbare än de andra prognoserna. Detta beror sannolikt på valet av parametrar. Exempelvis skulle en ökad tillfrisknadsgrad, eller minskad smittsamhet kunna sakta ner ökningstakten. Dock passar sådana parametrar sämre till den mätdata vi har i dagsläget.

Vidare kan modellen anpassas till andra länder exempelvis Italien, Frankrike och Spanien, se figur 12. Däremot måste vissa parametrar ändras för att det passa dessa länders smittspridning. Detta skulle kunna bero på annan kultur (mer/mindre närkontakt) och smittspridningsåtgärder. Bland annat måste dödligheten d_2 mångdubblas. Detta kan bero på flera orsaker, bland annat folkhälsan ser ut i varje land. Länder med fler kroniskt sjuka, många rökare och eller överviktiga har sannolikt högre dödlighet än de med



Figur 11: Vår modells prognos jämfört med Imperial Colleges prognos för Storbritannien.

en friskare befolkning. Naturligtvis spelar ålderpyramiden en viktig roll samt hur ofta och mycket man umgås med äldre. Dessa länder har kommit längre i sin smittspridning och således kan parametrarna anpassas med större säkerhet än exempelvis Sverige.



Figur 12: För att anpassa kurvan till Italien, Frankrike och Spanien krävs vissa parameterförändringar. Dessa kan bland annat bero på att man lyckats avskärma de som blivit utsatta för sjukdomen från resten av befolkningen, att befolkningen beteendet förändras eller att effektiva karantänsåtgärder införts. De justerade parametrarna är för Italien: $p_f = 0,002$, $\beta = 1,15$, $d_2 = 0,25$, $R_0 = 2,505$; Frankrike: $p_f = 0,001$, $\beta = 1,125$, $d_2 = 0,07$, $R_0 = 2,451$; Spanien: $p_f = 0,002$, $\beta = 1,25$, $d_2 = 0,15$, $R_0 = 2,723$. Mätpunkter hämtade från ECDC.[6]

Slutsats

Konsekvenser av åtgärder

Vi ser i modellen att vi närmar oss flockimmunitet redan i sommar om inga åtgärder sätts in, och på grund av en inkubationstid och ytterligare dagar av sjukdom så kommer alla åtgärder som görs idag se en förskjutning i statistiken innan de får effekt. Ifall man har som målsättning att stoppa

eller bromsa smittspridningen finns det kanske därför inte så mycket utrymme till att vänta med att sätta in åtgärder.

En observation och en risk är också att vissa karantänsåtgärder riskerar enbart att bromsa utbrottet så till den grad att vården fortfarande överbelastas men dessutom under en betydligt längre tid. Det kommer således ta vårdplatser från de övriga icke-covid-19-relaterade fallen i samhället inte bara fram till sommaren utan även hösten och vidare beroende på i vilken grad man bromsar spridningen. Detta skulle kunna leda till fler dödsfall i längden och bör kanske tas i beaktning vid eventuella åtgärder.

Tillfrisknadshastigheten är fortfarande det som till stor del avgör belastningen på sjukvården vid en given tidpunkt och tydligare mätvärden på tillfrisknad både för sjukhusfall och patienter med milda symptom skulle underlätta för att ge exaktare prognoser på antalet vårdplatser man bör ta höjd för och hur fort smittan sprids. Därför uppmanar vi att Folkhälsomyndigheten och sjukvården att testa så många misstänkta fall som möjligt för att ge goda underlag för prognostiseringen och att dela med sig av mer detaljerad data om så finns.

Modellen

Vi ser en hög förklaringsgrad för modellen under ett tidigt skede av det epidemiska utbrottet, vilket tyder på att modellen skulle både kunna prognostisera dödsfall och insjuknande kortsiktigt innan några åtgärder hunnit sättas in. Med karantänsåtgärder och isolering av sjukhusfall, kan en SEIQR-modell tillsammans med en lite mer tillgänglig statistik på uppföljning av fall, ge en möjlighet att övervaka det kontrollerade reproduktionstalet R_c ifall det finns en målsättning med att bromsa eller stoppa utbrottet av covid-19.

En uppmaning är att skilja på olika typer av fall i rapportering och dela in de rapporterade fallen i *sjukvårdspersonal*, *sjukhusvård* och *kritisk vård*. Det skulle underlätta för att modellera smittsamheten av de isolerade patienterna på sjukhusen.

Jämförelse mot andra prognoser

SEIQR-modellen är sannolikt bland de mer avancerade modellerna för covid-19 prognoser av de studier som jämförts. På grund av virusets snabba fördubblingstakt är det förstärkt varför andra smittskyddsinstitut gått ut med uppskattningar baserat på enklare modeller eller tidigare erfarenheter för att vinna tid åt beslutsfattande politiker.

Anpassat efter befintliga mätpunkter går SEIQR-modellen vi använt mot samma slutvärden i dödlighet och insjuknanden som prognoserna från Finland och Storbritannien, dock pekar parametrarna vi använt på att vi kommer nå den punkten snabbare. Ifall våra parametrar bättre modellerar utvecklingen återstår att se, men anledning till valet av parametrar är att de ger en högre förklaringsgrad mot befintliga mätpunkter. Vi har enbart jämfört resultat baserade på att länderna försätter utveckla epidemin utan vidare åtgärder.

Brister i modellen

En stor brist i modellen anser vi är att det inte finns någon naturlig tillfriskning från karantänsstadiet Q till tillfrisknad R . Rapporter för tidigare SARS-virus har antagit att de patienter som satts i karantän har tillräckligt allvarliga symptom för att isoleras direkt på sjukhus, men eftersom covid-19 verkar ge milda symptom och även att vårdplatser inte kommer räcka till för samtliga smittade så kan omöjligt hela flödet av fall som satts i karantän gå genom hospitalisering, utan ett visst tillfrisknande kommer ske bland fallen i karantän.

En annan brist i modellen är att mottagliga S kan ha ett tidsberoende och kommer öka i och med tiden. På så sätt kan modellen vara bättre för en region eller en lokal nivå där smittspridningen också kan modelleras lokalt. Vidare antas alla parametrar vara konstanta och inte påverkas av varken tiden, antal sjuka, antal döda et cetera. Det vore naturligt att tänka sig att exempelvis många dödsfall skulle förändra allmänna beteendet hos befolkningen och således även parametrarna. Likaså lär dödligheten och smittsamheten stiga när vården blir överbelastad och slår slut på skyddsutrustning. Tydligare mätvärden på tillfrisknade patienter skulle kunna ge upphov till ytterligare en kurva av mätpunkter för att få en större exakthet på parametrarna σ_1 och σ_2 som förklarar tillfrisknadshastigheten. Därmed vill vi återigen understryka att uppföljningen av sjukdomsfall också är viktiga när de rapporteras.

Modellen tar idag enbart hänsyn till bekräftade fall, och om det finns en hypotes kring att "mörkertalet" är en multiplikator av bekräftade fall och kanske ändras med tid, är det möjligt att ändra i modellen ifall man vill ta höjd för ett annat scenario. Ett förslag är då att mätpunkterna i så fall justeras just efter den hypotesen och därefter passas kurvorna in igen.

Slutligen kommer vi komma till en nivå då vården blir överbelastad, vilket sannolikt kommer leda till att dödligheten stiger, något som modellen inte tar hänsyn till. Den förutsätter att dödligheten är konstant över tid.

Förslag på vidareutveckling

I modellen har vi använt samma typer av flöden som under SARS-utbrottet 2003 då exponerade alltid gick genom karantän till sjukhus. Det är möjligt att det skulle behövas ytterligare flöden mellan de olika grupperna för att bättre modellera covid-19. Ett sådant flöde skulle kunna vara att enbart en del av de som sätts i karantän går till sjukhus och istället sker ett viss tillfrisknande inuti gruppen karantäna-de. Med en sån modell skulle isolerade J kunna följa antalet patienter i behov av vård och direkt jämföras mot den statistiken.

Ifall olika länder eller regioner väljer olika åtgärder skulle man kunna förlänga modellen med in- och utflöden modellerade med andra parametrar för att få underlag för vilka åtgärder som ska sättas in för att hålla reproduktionstalet under 1.

Oavsett vilka åtgärder som sätts in vore det för prognostiseringen viktigt att Folkhälsomyndigheten noggrant för statistik för att ge ett bra underlag i framtiden för att förstå vad som gjordes rätt och fel. Ifall andra länder väljer andra

åtgärder ger det också möjligheten för Folkhälsomyndigheten att dela med sig av effekterna av Sveriges åtgärder.

Litteraturförteckning

- [1] C. WHO, *Novel coronavirus (COVID-19) situation*. Mar. 2020.
- [2] A. B. Gumel, S. Ruan, T. Day, J. Watmough, F. Brauer, P. van den Driessche, D. Gabrielson, C. Bowman, M. E. Alexander, S. Ardal, J. Wu, and B. M. Sahai, "Modelling Strategies for Controlling SARS Outbreaks," *Proceedings: Biological Sciences*, vol. 271, no. 1554, pp. 2223–2232, 2004. Number: 1554 Reporter: Proceedings: Biological Sciences.
- [3] R. Verity, L. C. Okell, I. Dorigatti, P. Winskill, C. Whittaker, N. Imai, G. Cuomo-Dannenburg, H. Thompson, P. Walker, H. Fu, A. Dighe, J. Griffin, A. Cori, M. Baguelin, S. Bhatia, A. Boonyasiri, Z. M. Cucunuba, R. Fitzjohn, K. A. M. Gaythorpe, W. Green, A. Hamlet, W. Hinsley, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, S. Riley, S. van Elsland, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, X. Xi, C. Donnelly, A. Ghani, and N. Ferguson, "Estimates of the severity of COVID-19 disease," *medRxiv*, p. 2020.03.09.20033357, Mar. 2020. Reporter: medRxiv Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- [4] SCB, "Sveriges befolkningspyramid." Library Catalog: www.scb.se.
- [5] J. T. Wu, K. Leung, M. Bushman, N. Kishore, R. Niehus, P. M. de Salazar, B. J. Cowling, M. Lipsitch, and G. M. Leung, "Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China," *Nature Medicine*, pp. 1–5, Mar. 2020. Publisher: Nature Publishing Group.
- [6] ECDC, "Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide," Mar. 2020. Library Catalog: www.ecdc.europa.eu.
- [7] European Centre for Disease Prevention and Control, "Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update," p. 28, 2019.
- [8] Sundhedsstyrelsen, *COVID-19: risikovurdering, strategi og tiltag ved epidemi i Danmark*. Sundhedsstyrelsen, 2020. OCLC: 1144468675.
- [9] N. M. Ferguson, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, N. Imai, K. Ainslie, M. Baguelin, S. Bhatia, A. Boonyasiri, Z. Cucunubá, G. Cuomo-Dannenburg, A. Dighe, H. Fu, K. Gaythorpe, H. Thompson, R. Verity, E. Volz, H. Wang, Y. Wang, P. G. Walker, C. Walters, P. Winskill, C. Whittaker, C. A. Donnelly, S. Riley, and A. C. Ghani, "Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID- 19 mortality and healthcare demand," p. 20, 2020.
- [10] Local, "'Up to 10 million' in Germany could contract coronavirus in coming months," Mar. 2020. Library Catalog: www.thelocal.de.
- [11] J. Mossong, N. Hens, M. Jit, P. Beutels, K. Auranen, R. Mikolajczyk, M. Massari, S. Salmaso, G. S. Tomba, J. Wallinga, J. Heijne, M. Sadkowska-Todys, M. Rosinska, and W. J. Edmunds, "Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases," *PLoS Medicine*, vol. 5, p. e74, Mar. 2008.
- [12] F. Brauer and C. Castillo-Chavez, "Models for Endemic Diseases," in *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology* (F. Brauer and C. Castillo-Chavez, eds.), Texts in Applied Mathematics, pp. 411–464, New York, NY: Springer, 2012. Reporter: Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology.
- [13] Aftonbladet, "Nya strategin - slutar räkna exakta antalet coronafall." Library Catalog: www.aftonbladet.se Section: samhalle.
- [14] A. H. . TT, "Tusentals respiratorer borta sedan 90-talet," *Svenska Dagbladet*, Mar. 2020.
- [15] Socialstyrelsen, "Statistik om dödsorsaker." Library Catalog: www.socialstyrelsen.se.
- [16] J. N. . TT, "Ny strategi ska platta till"viruskurvan," *Svenska Dagbladet*, Mar. 2020.