

Modellering av åtgärders effekter under pandemin kan ifrågasättas

FORSKARNA VID IMPERIAL COLLEGE ÄNDRADE SINA ANTAGANDEN SÅ ATT SLUTSATSEN ATT NEDSTÄNGNING VAR MEST EFFEKTIV BIBEHÖLLS

Fredrik Gustafsson, professor i sensorinformatik, institutionen för systemteknik, Linköpings universitet

Toomas Timpka, professor i socialmedicin, docent i medicinsk informatik, överläkare, institutionen för hälsa, medicin och vård, Linköpings universitet; folkhälso- och statistikenheten, Region Östergötland
 ● toomas.timpka@liu.se

Tidsperioden från att en ny infektionssjukdom upptäcks till att den börjar spridas i exponentiell takt som pandemi uppskattas till kortare än 2 månader [1,2]. Då data saknas för traditionella epidemiologiska analyser under en hastig pandemiutveckling kan hävdvunna metoder sällan användas som stöd för planering och beslutsfattande. Under dessa tidiga pandemiskeden används i stället modelleringsmetoder där antaganden och simuleringar utgör komplement till insamlade data. När en ny typ av fågelinfluensa hotade spridas mellan människor kring mitten av 2000-talets första decennium modellerades exempelvis möjligheten att begränsa virusets spridning genom distribution av antivirala läkemedel redan innan en pandemi etablerats [3,4]. För att öka tillförlitligheten modifieras dessa tidiga pandemimodeller allteftersom fler data blir tillgängliga inom områden som smittsamhet, sjukdomsförlopp och förekomst av asymtomatiska infektioner. Då modellerna både förekommer i samhällsdebatten och används som underlag vid planering av interventioner är det angeläget att ha kännedom om hur tidiga pandemimodeller är uppbyggda och vilka felkällor som kan påverka resultaten. Målsättningen med denna rapport är att beskriva erfarenheter från en sekundäranalys av en sådan modell. Syftet är att ge underlag till en diskussion om hur dylika modeller bör bedömas och tolkas vid framtida pandemier och utbrott av allvarliga infektionssjukdomar.

Principen för ICCRT:s modellering

Bruket av tidiga pandemimodeller aktualiserades under coronapandemins inledande skede, då en av nyckelfrågorna var till vilken grad samhällen skulle stängas ner. Forskare vid Imperial College School of Public Health i London bildade tidigt en tvärvetenskaplig grupp kallad ICCRT (Imperial College COVID-19 Response Team), som i en serie rapporter drog slutsatsen att nedstängning var den mest effektiva interventionen. Vi har gjort uppföljande analyser av modelleringen utförd av ICCRT som vi publicerat i bland annat Nature. Här kommenterar vi några av de mest avgörande. Grundprincipen för den modell ICCRT använde var enkel. Varje samhällsintervention som infördes i 11 europeiska länder under våren 2020 antogs minska reproduktionstalet R med en faktor som var samma för alla länderna. Exakt hur mycket R -talet minskade beräknades i brist på reella data på en uppskattning av antalet smittade baserat på dödstaten för varje land. Det initiala R -talet betraktades som landsberoende och anpassades också i modellen. På så sätt

försökte man härleda vilken kombination av fem möjliga interventioner som bäst överensstämde med förändringar i dödstatens ökningstakt (Figur 1). Om till exempel den exponentiella tillväxten hade en märkbar avvikelse den 10 april, så kunde den matchas mot en intervention som infördes 18,8 dagar tidigare (genomsnittsintervallet mellan smitta och död enligt ett av modellantagandena), det vill säga runt 20 mars. Allt detta utfördes i ett matematiskt maskineri som kallas hierarkisk bayesiansk modellering.

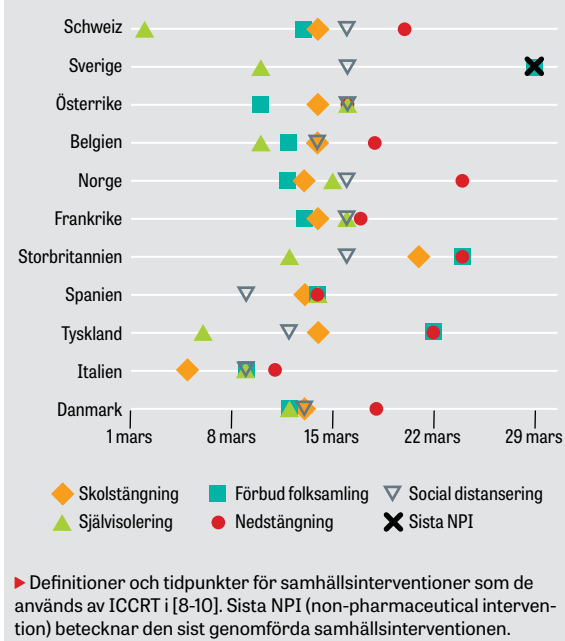
Analyserna öppna att studera

De analyser som ICCRT utförde är öppna att studera tack vare att forskargruppen använt ett transparent programmeringsramverk med revisionshistorik där allt ner till felstavningar kan studeras i efterhand (Tabell 1). Därmed har vi kunnat undersöka ett antal antaganden och definitioner som gjordes i modelleringen. Publikationsförloppet för ICCRT:s modeller respektive våra sekundäranalyser visas i Fakta 1. Den slutsats som ICCRT drar är densamma i alla versioner av deras rapportering: endast effekten av nedstängning är identifierbar. Det gäller dock inte om programkoden ändras marginellt enligt nedan. I de 10 länder där nedstängning infördes under vårens första våg blev interventionen av naturliga skäl den sista att införas. Det innebär att den landsspecifika interventionen var just nedstängning i dessa 10 länder (Fakta 1). Att Sverige inte genomförde någon nedstängning gav modellen genom begreppet »sista interventionen« den extra frihetsgrad som behövdes för att förklara R -talets ned-

HUVUDBUDSKAP

- ICCRT (Imperial College COVID-19 Response Team) drog under våren 2020 i en serie rapporter baserade på modellering slutsatsen att nedstängning var den mest effektiva samhällsinterventionen mot covid-19-pandemin i Europa.
- Då ICCRT använt en transparent modelleringsmetodik med revisionshistorik kunde vi i efterhand undersöka effekten av ett antal antaganden som gjordes.
- Vi fann att ICCRT ändrat antagandena i sin modell när fler data blev tillgängliga så att slutsatsen att nedstängning var mest effektivt bibehölls.
- Tillförlitlig kunskapsutveckling inom pandemimodellering kräver att den metodik som används görs tillgänglig och granskas av andra forskare.

FIGUR 1. Samhällsinterventioner enligt ICCRT



TABELL 1. Utveckling av datum för samhällsinterventioner införda i 11 europeiska länder under våren 2020 i olika versioner av programkod och rapporter publicerade av ICCRT.

Kod-version	Folk-samling	Skol-stängning	Social dis-tansering	Sista inter-vention
30 mars [2]	12 mars	18 mars	16 mars	18 mars
9 april (IC)	29 mars	-	16 mars	29 mars
22 maj [3]	29 mars	-	16 mars	29 mars
Rapporter [4, 5]	12 mars	-	16 mars	16 mars

gång i Sverige under våren 2020. Om den landsspecifika effekten som införandet av begreppet »sista interventionen« medger utsluts visar modellen 2 procents minskning av R; med den landsspecifika effekten är minskningen 71 procent, och helt plötsligt så har vi en förklaring till att dödstaten kan minska även i Sverige, medan nedstängning är förklaringen i de andra 10 länderna.

Sverige ställde till det för modellen

Vi fann således att Sverige som enda land i studien som inte införde någon nedstängning (annars betraktat som sista intervention) ställde till det för modellen. Detta kompenseras även genom ett antal definitionsjusteringar som bara infördes för Sverige. Som framgår av Tabell 1 är datumen för sista interventionen i Sverige beroende av hur man definierar vilka interventioner som infördes i landet. I våra analyser [8, 9] så undersökte vi de möjliga kombinationer som inte redovisades i [7], det vill säga sista interventionen 18 mars eller 16 mars, baserat på dödstaten fram till 5 maj. Det intressanta är att den mest effek-

FAKTA 1. Utveckling och grundinnehåll i publikationer om modellen av samhällsinterventioners effekt under våren 2020 som utvecklats vid ICCRT (Imperial College COVID-19 Response Team)

16 MARS 2020

Rapport 9 från ICCRT [5] publicerades. Den utgjorde underlaget till Storbritanniens nedstängning samma dag. Här simulerades en modell för Storbritannien och USA, som jämförde olika interventioner för att bromsa respektive stoppa smittan. Ett antal olika scenarier presenterades, och alla predicerade hundratusentals döda i båda länderna. I denna modell, till skillnad från senare modeller, är inverkan av enskilda interventioner på smittspridningen en del av modellens grundantaganden.

30 MARS 2020

Rapport 13 från ICCRT [6] utkom samma dag som Nature mottog ett första manuskript av [7]. Här introducerades den modell som i efterhand försöker bestämma vilka interventioner av dem som genomförts som var mest verkningsfulla. Modellen utgår från att utvecklingen av dödsfall förklaras av samhällsinterventioner. Den tar samtidigt ingen hänsyn till möjligheten att införande eller avskaffande av interventioner påverkas av dödsfallsutvecklingen. Modellens utfall är att nedstängning utgör den effektivaste interventionen.

9 APRIL 2020

Programkoden som ICCRT använder för modellen som beskrivs i [7] reviderades, vilket kan antas ha initierats av en första revision av manuskriptet till Nature. Vid tidpunkten hade smittspridningen för alla länder börjat bromsa in, och resultatet som kom ut från modellen var inte längre att nedstängning var den effektivaste interventionen. ICCRT ändrade i koden så att skolstängning i Sverige nu inte ansågs ha ägt rum (eftersom grundskolan i Sverige fortsatt bedrev platsundervisning, till skillnad från i övriga skolstängande länder). Vidare så ändrades datumet för förbud mot folksamlingar från 12 mars till 29 mars (då gränsen skärptes från 500 till 50 personer). I övrigt är det exakt samma modell som i [6]. Denna modifiering ledde till att nedstängning återigen visade sig vara det mest effektiva (enligt modellen).

22 MAJ 2020

En andra reviderad version av [6] accepterades av Nature (tillgänglig online 8 juni [7]). Versionen baseras på data fram till 5 maj (Figur 1). Vid denna tidpunkt var kurvformen för Sverige lik de andra ländernas, hur man än permuterar definitionerna av interventioner i Sverige. Nedstängning var inte ensamt det mest effektiva, utan någon annan intervention som gjordes i Sverige måste vara med och bidra. ICCRT löste dilemmat genom att införa en landsberoende inverkan av »sista interventionen«. Till skillnad från de andra interventionerna som minskar R-talet lika mycket i alla länder, så var effekten av »sista intervention« landsspecifik. För alla de andra länderna var nedstängning den sista interventionen, så denna extra frihetsgrad saknar verkan. Däremot fick Sveriges förbud mot folksamlingar på 50 personer en extra bonus som kan förklara landets snabbt minskande dödstat. Den anmärkningsvärda slutsatsen blev att nedstängning var den mest effektiva åtgärden i alla de 10 länder där den genomfördes. Samtidigt var förbud mot folksamlingar väldigt effektivt i ett enda land (Sverige), men nära verkningslöst i de andra länderna.

10 JUNI 2020

Svenska forskare laddade upp en icke-granskad rapport [8] som visar på ett antal inkonsekvenser hos ICCRT-modellen. Strax därpå skickades en förkortad version till Nature.

23 DECEMBER 2020

Den svenska artikeln publicerades i Nature [9]. Svaret från ICCRT [10] publicerades samtidigt.

tiva interventionen då blir förbud mot folksamlingar, skolstängning respektive social distansering, allt beroende på de godtyckliga definitioner som ICCRT själva har testat i olika kombinationer. Ett annat test som gjordes i [8] var att jämföra Storbritannien och Sverige. Tanken var att få en mer rättvis jämförelse av ett land som införde nedstängning och ett som inte gjorde det. I övrigt är det samma förutsättningar som i ICCRT-koden. Då säger modellen att förbud

mot folksamlingar varit överlägset effektivast medan nedstängning ter sig lika verkningslös som de andra interventionerna.

Men det viktigaste problemet med metodiken som använts av ICCRT var inte att man stegvis ändrat modellen utan ett mer subtilt. I 11 länder infördes samma interventioner under några veckor i mars. Med tanke på att tidsperioden mellan smittillfälle och dödsfall sträcker sig över flera veckor blir det svårt att utifrån dödsfall på säker grund räkna baklänges och särskilja effekten av enskilda interventioner. Ur ett modellteoretiskt perspektiv kan vi visa att det saknas data för att entydigt identifiera dessa effekter. Detta gör att den modell som ICCRT använt enkelt kan justeras för att förklara dödsfallskurvan med en viss intervention. Väljs nedstängning som denna intervention utgör Sverige ett problem, eftersom epidemin avtog även i Sverige under våren, i avsaknad av nedstängning.

Förutsättningarna för analysen ändrades

Vi ifrågasätter inte att en total nedstängning minskade smittspridningen i Europa under den första pandemivågen, även om implementering och efterlevnad har varierat mellan de studerade länderna. Vår sekundäranalys [9] i Nature fokuserar i stället på den matematiska modell som ICCRT använde för att styrka sina påståenden. Trots en synbar ambition till vetenskaplig ansats ändrade ICCRT förutsättningarna för sin analys undan för undan som fler data blev tillgängliga på ett sätt som befäster slutsatsen att nedstängning är mest effektivt. Sverige var det stora problemet - hur förklara att de svenska kurvorna liknade de övriga ländernas i avsaknad av en nedstängning? Lösningen var att använda en modell som var tillräckligt flexibel för att få ut vilken slutsats som helst. Det går även att vända på logiken: ge oss en intervention som passar er tes och vi anpassar modellen så att den visar sig mest effektiv med samma kod, data och förutsättningar som ICCRT uppgav.

Även antagandena i sig kan ifrågasättas

Vår sekundäranalys av metodiken som ICCRT använde var möjlig endast genom att modellen och analysproceduren publicerades i detalj. I grunden har ICCRT tveklöst utvecklat en intressant metodik. Forskargruppsens öppenhet vittnar dessutom om en syn på vetenskaplig transparens som vi delar. Vi gavs genom publikationen av programkoden möjlighet att kunna påpeka svagheter i analysmetodiken. Men även

antagandena som modellen byggde på kan ifrågasättas. Till exempel antogs i modellen att förändringar i R-talet och dödstal över tid endast kunde bero på interventioner (och inte till exempel på initiativ som medborgare tagit oberoende av statlig inverkan eller rent av årstidsvariationer). Modellen antog vidare att interventioner påverkar R-talet momentant och att en viss interventionskategori har samma inverkan oavsett vilket land den införs i (med undantag för den sista interventionen). Dessa antaganden har tveksam empirisk grund samtidigt som de påverkar analysresultat och slutsatser.

SLUTSATS

Vi drar slutsatsen att modellering utförd under tidiga pandemiskeden bör genomgå tvärvetenskaplig granskning av erfarna modellerare och epidemiologer innan resultaten görs tillgängliga för allmänhet och beslutsfattare. Felkällor både i det tekniska utförandet av modelleringen och i de antaganden som analyserna bygger på kan då belysas och brister åtgärdas. Modelleringsmetodiken som ICCRT utvecklat är teoretiskt intressant även för framtida utvärderingar av tidiga pandemiinterventioner. Vår sekundära analys som ledde till påpekanden om dess begränsningar möjliggjordes genom att metodiken publicerats i detalj, vilket är en förutsättning för fortsatt kunskapsutveckling inom området. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2021;118:21066

REFERENSER

- Epstein JM, Goedecke DM, Yu F, et al. Controlling pandemic flu: the value of international air travel restrictions. *PLoS One*. 2007;2(5):e401.
- Leung K, Wu JT, Liu D, et al. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet*. 2020;395(10233):1382-93.
- Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*. 2005;309(5737):1083-7.
- Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*. 2005;437:209-14.
- Imperial College. COVID-19 Response team; Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, et al. Report 9 - Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 mar 2020 [citerat 29 apr 2020].
- Imperial College. COVID-19 Response team; Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Report 13 - Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 mar 2020 [citerat 29 apr 2020].
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*. Accelerated Article preview. 2020;58:257-61.
- Soltész K, Gustafsson F, Timpka T, et al. On the sensitivity of non-pharmaceutical intervention models for SARS-CoV-2 spread estimation. *Medrxiv*. Epub10 jun 2020. doi: 10.1101/2020.06.10.20127324.
- Soltész K, Gustafsson F, Timpka T, et al. The effect of interventions on COVID-19. *Nature*. 2020;588:E26-8.
- Flaxman S, Mishra S, Scott J, et al. Reply to: The effect of interventions on COVID-19 [Nature. 2020;588:E26-8]. *Nature*. 2020;588:E29-32..

SUMMARY

Modeling the effect of non-pharmaceutical interventions during the corona pandemic

The Imperial College COVID-19 Response Team (ICCRT) concluded in a series of high-profile reports that lockdown had been the most effective non-pharmaceutical intervention in 11 European countries during the initial phase of the corona pandemic. As the ICCRT used a transparent modeling framework, we were able to examine assumptions made in the model. We found that the ICCRT modified the assumptions made in their model as more data became available in a way that maintained the conclusion that lockdown was most effective. These observations suggest that modeling of non-pharmaceutical interventions during an ongoing pandemic must be interpreted with caution as sources of error can be found both in the technical execution of the modeling and the assumptions made. The secondary analysis was made possible only because the ICCRT published their methodology in detail, which is a prerequisite for scientific progress in the pandemic modeling area.