

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200324

Indblik i simuleringsteknik som beslutningsstøtte for COVID-19-interventioner

Christian Michel Sørup

Forbedringsafdelingen, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2020;182:V05200324

HOVEDBUDSKABER

- Klart indblik i fremskrivningsmodellens opbygning for coronavirus disease 2019 (COVID-19) kan fremme forståelsen for logik og antagelser.
- Simuleringsteknikken system dynamics (SD) er velegnet til modellering af COVID-19's udvikling pga. simpel grafisk opbygning.
- Med SD kan opbygningen udfordres og videreudvikles efter interesse.

I denne artikel introduceres teknikken system dynamics (SD) [1, 2]. Teknikken er en type computersimulering, som giver indsigt i, hvordan tiltænkte interventioner påvirker sundhedssystemer. I den nuværende coronavirus disease 2019 (COVID-19)-pandemi bygger politiske tiltag på offentliggjorte matematiske modeller, hvori sammenhænge imellem parametre forudsætter programmeringskendskab [3]. Uden kendskab til programmering kan der derfor ikke stilles indgående spørgsmål til logik og antagelser.

SD fremhæves som en stærk fremgangsmåde i modelleringen af COVID-19's udvikling over tid, særligt pga. systemets gennemsigtighed i opbygningen.

UDFORDRINGER I MODELLERING AF KOMPLEKSE SUNDHEDSSYSTEMER

Modellering af sundhedssystemer er generelt udfordrende. Ofte kommer konventionelle metodikker til kort inden for det sundhedspolitiske domæne i et forsøg på fyldestgørende at adressere kompleksiteten i sundhedsrelaterede problemstillinger. Der er flere årsager hertil [4]. Der ligger mange forbundne faktorer til grund for en given sygdom. Som eksempel afhænger væggtab af interaktion mellem en række faktorer som bl.a. kropssammensætning, konditionsniveau og startvægt [5]. Desuden er sundhedssystemer rige på feedbackmekanismer, der både har indflydelse på sygdommens udvikling og ændres over tid [6]. Historisk set har politiske interventioner haft afledte konsekvenser, f.eks. bevirkede interventioner mod polio en forbedret immunitet og reduceret incidens, men vanskeliggjorde sporing af virus [7]. De store tidsforsinkelser mellem årsag og effekt i sundhedssystemer betyder, at symptomer på infektionssygdomme som hiv kan fremkomme adskillige uger efter eksponering, og det kan efterfølgende tage måneder, inden patienten påbegynder behandling for hiv. For tuberkulose og spedalskhed er der tale om års latenstid, før sygdommen bryder ud. Endelig skal det nævnes, at måden, sundhedssystemet fungerer på, påvirkes af, hvordan systemets interessenter

agerer. Hvis man ignorerer en sådan påvirkning på systemet, kan der opstå uforudsete bivirkninger, som enten bevirker ineffektive initiativer eller helt modsatte effekter end oprindeligt tænkt.

Alle de ovennævnte problemstillinger skal inddrages i modelleringsarbejdet til beskrivelse af udbredelsen af COVID-19 i Danmark. Denne opgave varetages af Statens Serum Institut (SSI).

STATENS SERUM INSTITUTS MODELLER

I samarbejde med forskere på en række danske universiteter har SSI udviklet matematiske fremskrivningsmodeller for udviklingen af COVID-19 i Danmark [8]. Disse modeller danner beslutningsgrundlag for regeringens tiltag i bestræbelserne på at navigere landet mest skånsomt igennem krisen, herunder at hindre overbelastning af den tilgængelige intensivkapacitet. I modellerne tager man udgangspunkt i SEIR-strukturen (modtagelige, eksponerede, smittede og immune). SSI understreger, at mange parametre fortsat er ubekendte, så modellerne er forbundet med flere usikkerheder. Bl.a. fremhæves usikkerhed om populationens adfærd som følge af politiske interventioner.

For at efterprøve logik, resultater og validitet af SSI's modeller kræves der et grundlæggende kendskab til programmering. Modellernes opbygning er således afhængig af læserens evne til at læse og forstå den underliggende kode. Øget transparens af modellernes opbygning vil ikke blot gavne tiltroen til eksperternes arbejde, men også kunne invitere til videreudvikling og flere indsigter [9, 10].

HVAD ER SYSTEM DYNAMICS?

SD er en teknik, som anvendes til at udvikle strategiske simuleringer baseret på systemisk feedbackteori. Teknikken blev udviklet af *Jay Forrester* i 1950'erne og er relateret til det matematiske domæne inden for operationsanalyse [2]. Selvom SD-modellering er en teknisk krævende disciplin, er hverken logik eller resultater (for en god model) svære at forstå for beslutningstagere.

Modellerne kan være mere eller mindre sofistikerede, men fælles for dem alle er, at de kan eksekveres på almindelige computere. Interaktive test af tiltænkte interventioners effekt på ønskede parametre er derfor lettilgængelige. Eksempler på interventioner kan være social distancering, isolation af smittede og vaccinationsprogrammer.

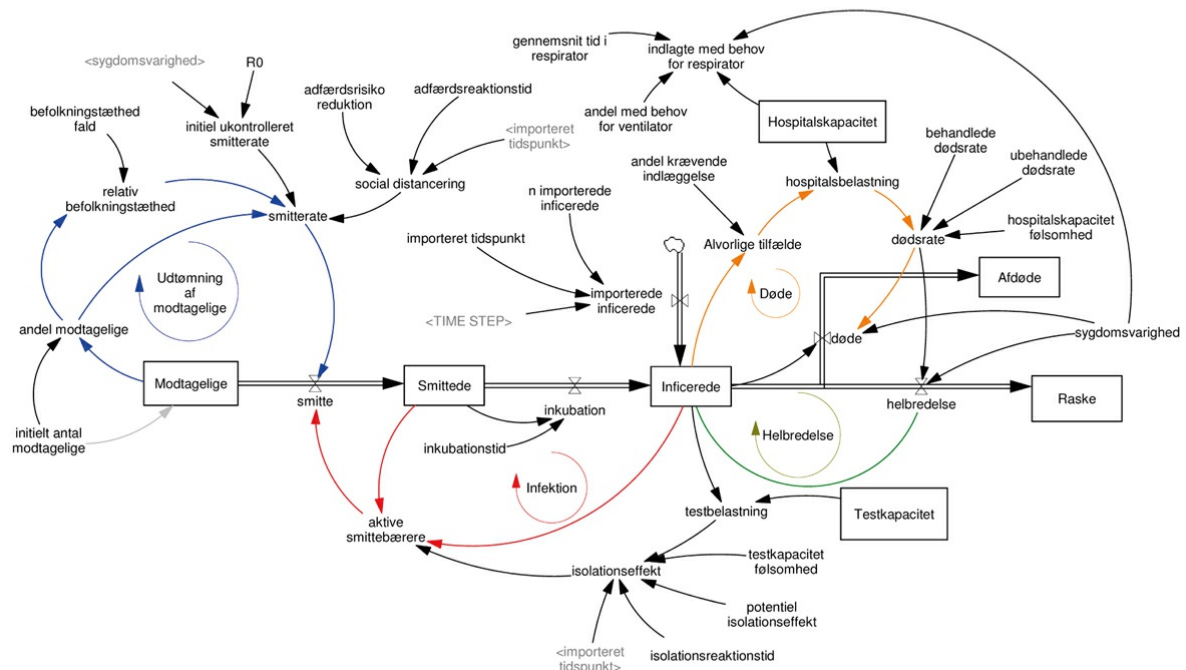
SD-fremgangsmåden omfatter udviklingen af en computersimuleringsmodel, der bygger på akkumuleringer og feedbackstrukturer. Modellen kan testes systematisk for at finde de bedst egnede initiativer til en given strategisk udfordring [11].

UDVIKLING AF EN SIMPEL COVID-19-SYSTEM DYNAMICS-MODEL

Jeg vil her demonstrere SD-simuleringsteknikkens muligheder ved at opbygge en simpel grundmodel for udbredelsen af COVID-19 i Danmark. Til udvikling af modellen anvendes programmet Vensim [12]. Programmet kan downloades i en gratis udgave, hvori den udviklede model kan testes.

Ligesom SSI's modeller tager jeg udgangspunkt i en SEIR-model, der betegner de forskellige stadier, som personer kan befinde sig i. Det være sig modtagelige, smittede, inficerede og raske. Et ekstra stadie er tilføjet, nemlig afdøde, hvorfor modellen er af typen SEIRD. Den konceptuelle model fremgår af **Figur 1**.

FIGUR 1 / Konceptuel system dynamics-model for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-udbredelse. Kasserne repræsenterer stadier, hvori befolkningen kan befinde sig. Stadieovergange er angivet med dobbeltoptrukne streger med flowregulering, som alle påvirkes af diagrammets øvrige parametre og variable. Loopet »Infektion« forstærker sygdommens udbredelse gennem et stigende antal smittede og inficerede. De tre øvrige loop »Helbredelse«, »Døde« og »Udtømmning af modtagelige« dæmper udbredelsen. I lighed med Statens Serum Instituts modeller beror simuleringsmodellen på et system af differentilligninger, der bestemmer den hastighed, hvormed udbredelsen af COVID-19 sker.



De overordnede komponenter i SD-modellen består af: 1) stadietildeling af personer (akkumuleringer repræsenteret ved kasser), 2) stadietildeling (repræsenteret ved pile mellem kasser) og 3) andre dynamiske variable og parametre, som bestemmer, med hvilken hastighed stadietildelingene sker. Parametrene er kalibreret med værdier fra SSF's fremskrivningsmodeller [3].

Drivkraften i modellen er antallet af nye smittede. Denne proces er selvforstærkende, idet jo flere smittebærere, der er i systemet, desto flere modtagelige personer vil blive smittet. Hastigheden, hvormed smitten udbredes, er udtrykt ved reproduktionstallet R_0 , som angiver, hvor mange nye infektioner en smittebærer vil give [13]. For at epidemien kan starte, skal der findes smittede personer i systemet.

De smittede personer er modelleret som de indkommende inficerede; i praksis 139 turister hjemvendt fra hovedsageligt det østrigske skisportssted Ischgl [14]. Som modvægt til infektionsloopet falder antallet af smittede som funktion af, at de smittede enten bliver raske eller dør.

I modellen er der specificeret endnu en modbalancerende feedbackmekanisme, der viser den resterende fraktion af antal modtagelige som følge af smittens udbredelse. Spørgsmålet om, hvorvidt befolkningstætheden indvirker på smitteudbredelsen, er modelleret med de to variable *relativ befolkningstæthed* og *befolkningstæthedfald*. De seneste opgørelser over, i hvilke landsdele patienter med COVID-19 er indlagt, viser, at Region Hovedstaden har haft flest indlagte patienter [15]. Bl.a. befolkningstætheden bliver fremhævet som en mulig årsag [16]. Med tiden falder antallet af modtagelige personer, hvorfor infektionsraten vil falde løbende over tid.. Med tiden falder antallet af modtagelige personer, hvorfor infektionsraten vil falde løbende over tid.

Blot at lade epidemien forløbe sin naturlige gang vil medføre katastrofale følger for den nationale sundhed. Et

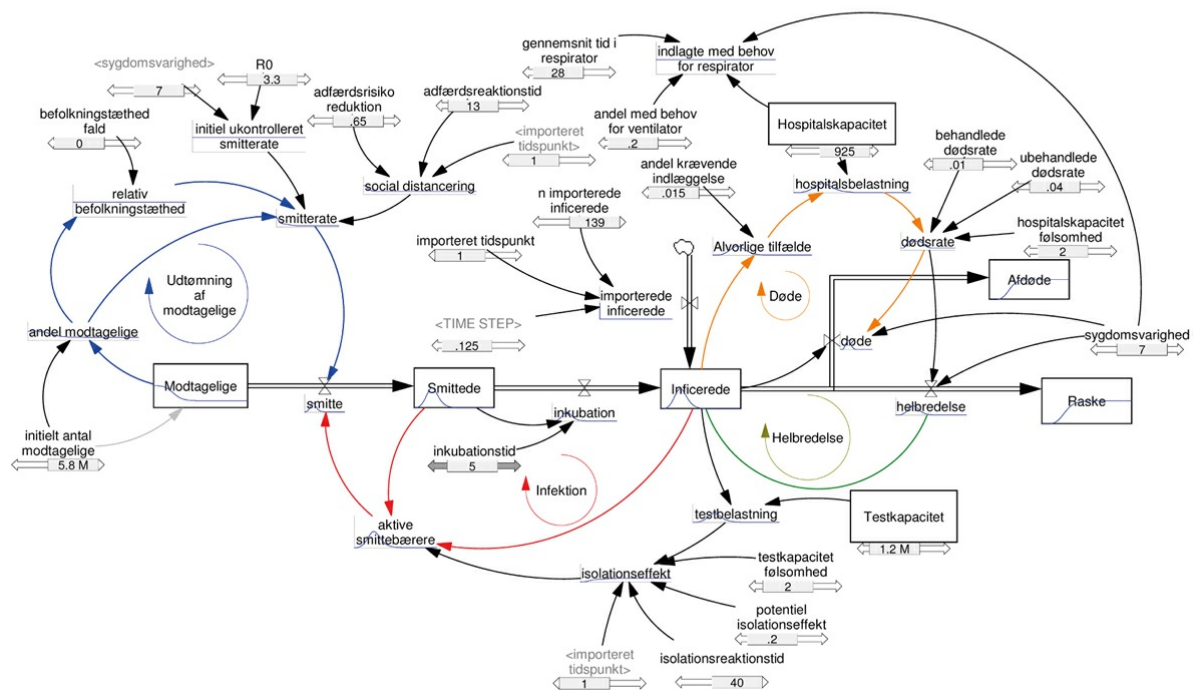
enigt folketing vedtog at nedlukke Danmark pr. 11. marts 2020, 13 dage efter første positive tilfælde af COVID-19 var konstateret. Effekten af en ændret adfærd for at forhindre smitte indfanges af variablerne, der omhandler adfærd. Her hentydes til Sundhedsstyrelsens officielle retningslinjer. SSI har senest estimeret effekten af social distancering til at reducere smitterisikoen pr. kontakt med 65% [8].

Hospitalskapaciteten kan findes i variablerne i modellens øverste højre hjørne. I Sundhedsstyrelsens oprindelige risikovurdering estimerede man samlet 8.700 patienter med COVID-19 og behov for indlæggelse [17]. Med en samlet intensivkapacitet på maksimalt 925 sengepladser bliver fordelingen af de patienter, der kræver behandling, vigtig i forsøget på at minimere antal dødsfald [18]. Variablen *hospitalsbelastning* angiver forholdet mellem intensivkapaciteten og antal behandlingskrævende patienter. Er kapaciteten ikke tilstrækkelig, påvirkes antal døde negativt, idet tilstrækkelig behandling ikke længere kan tilbydes.

Testkapaciteten er ligeledes inkluderet som en interventionsmulighed. Ved at teste de smittede opnås der muligheden for at isolere smittebærere, således at udbredelsen dæmpes. Med oprettelsen af Testcenter Danmark øgedes testkapaciteten til 12.000 daglige test pr. 21. april 2020 [19].

Simuleringsmodellen tillader løbende justering af parametrene værdier, hvorved brugeren kan afprøve hypotetiske interventioner med øjeblikkelig indsigt i effekter (Figur 2).

FIGUR 2 / Den udviklede system dynamics-model kan afprøves med brugerdefinerede scenarier i programmet Vensim. Brugeren kan skruer op eller ned for parametrene (skyderne) for derefter at kunne aflæse effekten i graferne i Figur 3. Det viste eksempel er indstillet til at vise udviklingen, hvis effekten af social distancering reducerer smitteraten med 65% og isolering af positivt testede patienter med 20%. Med Vensims mulighed for at sammenstille scenarier kan man identificere, hvilke tænkte interventioner der vil have størst mulig ønsket effekt.



SCENARIER

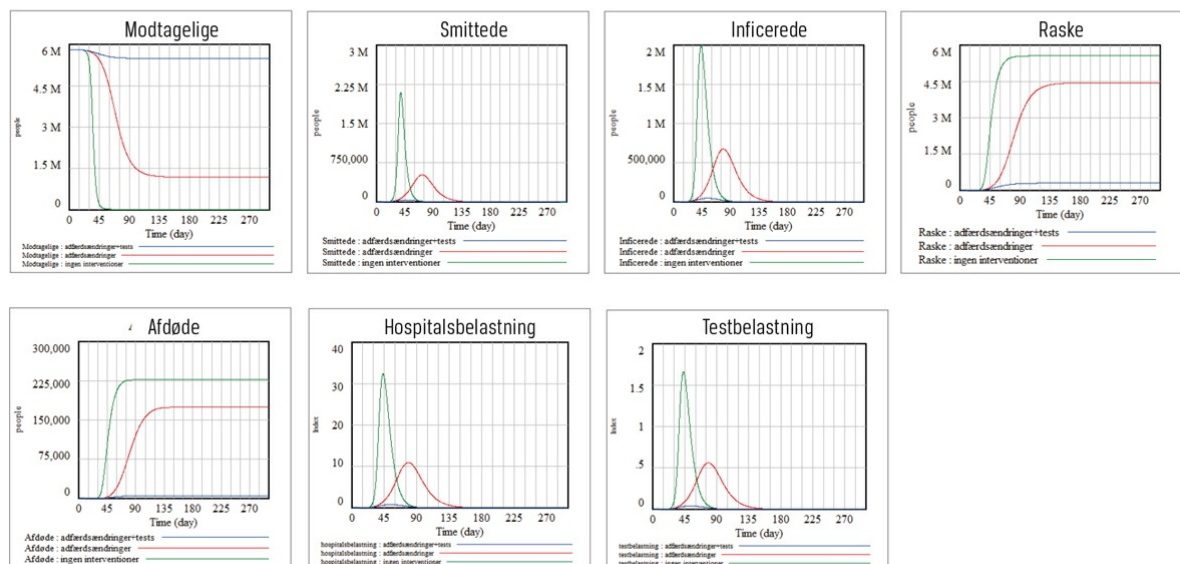
Med den udviklede model kan man nu teste effekten af hypotetiske interventioner. I simuleringsmodellen ændres kun på parametrene »adfærdsrisikoreduktion« og »potentiel isolationseffekt«. Følgende scenarier afprøves (Tabel 1).

TABEL 1 / Parameterindstillinger for udvalgte, hypotetiske scenarier.

Scenarie	Værdi for »adfærds- risikoreduktion«, %	Værdi for »potentiell isolationseffekt«, %
Ingen interventioner	0	0
Adfærdsændring som eneste intervention	65	0
Adfærdsændring inkl. intensiverede test for sygdom og antistoffer med selvisolation	65	75

Resultaterne afspejles i antallet af modtagelige, smittede, inficerede, raske og døde samt belastningen på henholdsvis hospital- og testkapacitet (Figur 3).

FIGUR 3 / Resultater af scenarietest. Kun med adfærdsændringer og tidlig test af personer forhindres en overbelastning af hospitalskapaciteten.



I det første scenarie vil smitten få frit lejde. Mange vil blive smittet, og der vil forekomme et uforholdsmæssigt stort pres på hospitalernes kapacitet, hvilket resulterer i et stort antal døde.

Med information til befolkning om smittedæmpende foranstaltninger, såsom øget fokus på håndhygiejne og afstand mellem personer opnås resultaterne for det andet scenarie. Adfærdsændringer alene lader ikke til at kunne forhindre hospitalskapaciteten i at blive udfordret. Antal dødsfald falder meget, men resultatet må stadig betegnes som en sundhedsmæssig katastrofe.

Tilføjes intensiveret test med henblik på isolering af smittede, ser resultaterne anderledes positive ud. Smittens

udbredelse bremses, inden hospitalskapaciteten udfordres, og antal dødsfald holdes nede.

ANDRE COVID-19-SYSTEM DYNAMICS-MODELLER

Den præsenterede model er forsimplet, hvorfor der er rig mulighed for videreudvikling. Bl.a. antager man i modellen: 1) at alle individer hører til samme risikogruppe, 2) at sygdomsvarigheden er konstant, og 3) at anæstesipersonale ikke er en restriktiv faktor. Smitteraten kan også udbygges med sandsynligheden for superspredere [20]. Effekterne af social distancering og isolation er modelleret på et højt abstraktionsniveau, begge med en procentuel dæmpende effekt på smitteudbredelsen. Et detaljeret indblik i de underliggende faktorer ligger ud over modellens nuværende ramme.

Med udgangspunkt i samme modelleringsteknik er der udviklet mere sofistikerede modeller, som er tilgængelige online. To modeller skal fremhæves. De er begge udviklet af anerkendte SD-eksperter.

Jeroen Struben har tilpasset sin tidligere model for ebolaudbruddet i Vestafrika til udbredelsen af COVID-19 [21]. Modellen udbygger områderne for testkapacitet og social distancering for øget præcision og forståelse af tiltænkte interventioners effekt. *Strubens* model er tilgængelig online. Her kan brugeren justere en række parametre efter ønske. *Jack Homer* har ligeledes udviklet en omfattende SD-model, hvori de økonomiske konsekvenser af en samfundsmæssig nedlukning er reflekteret i bruttonationalproduktet, og implicite beslutningsregler for social adfærd er indlejret som effekter af testning [22]. Modellen er kalibreret med data fra USA.

Begge modeller er gode eksempler på gennemsigtig modellering af COVID-19, hvor konsekvenserne af tiltænkte interventioner reflekteres i ikke blot den epidemiologiske udvikling, men også i samfundspolitiske variable. Flere modeller af samme karakter skønnes at blive publiceret i nær fremtid [23].

KONKLUSION

COVID-19-pandemien har bevirket en stor interesse for at analysere den mulige udvikling af sygdommens spredning på baggrund af de offentlige myndigheders tal. Man skal dog være varsom med at drage hastige konklusioner ud fra sådanne analyser, da disse fortsat er præget af usikkerheder.

Præsentation af resultater skal derfor ske på basis af klare, transparente modeller, som giver mulighed for indblik i den underliggende logik. Med fremgangsmåden, der er præsenteret i denne artikel, er der netop lagt vægt på gennemskueligheden af en ellers kompleks matematisk problemstilling, eksemplificeret ved COVID-19.

KORRESPONDANCE: *Christian Michel Sørup*. E-mail: christian.michel.soerup@regionh.dk

ANTAGET: 7. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

The importance of transparency in building simulation models of the COVID-19 spread

Christian Michel Sørup

Ugeskr Læger 2020;182:V05200324

Ugeskr Læger 2020;182:V05200324

Transparency in modelling of the COVID-19 spread is necessary for enhanced understanding of the underlying logic and assumptions. In Denmark, the government relies on the expert advice given by Statens Serum Institut, whose model logic requires programming capabilities. This review demonstrates the importance in model transparency by setting up a system dynamics simulation model of the COVID-19 spread. The developed model can be applied to test intended interventions' effects and is promoted as a suitable approach for other equally complex problem solving in healthcare.

LITTERATUR

1. Forrester JW. System Dynamics, systems thinking, and soft OR. *Syst Dyn Rev* 1994;10:1-14.
2. Sterman JD. *Business dynamics - systems thinking and modeling for a complex world*. 1. udg. Irwin/McGraw-Hill,2000.
3. Statens Serum Institut. Teknisk gennemgang af modellerne <https://files.ssi.dk/teknisk-gennemgang-af-modellerne-10062020> (10. sep 2020).
4. Darabi N, Hosseinichimeh N. System dynamics modeling in health and medicine. *Syst Dyn Rev* 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/sdr.1646> (10. sep 2020).
5. Abdel-Hamid TK. Modeling the dynamics of human energy regulation and its implications for obesity treatment. *Syst Dyn Rev* 2002;18:431-71.
6. Sterman JD. Learning from evidence in a complex world. *Am J Public Health* 2006;96:505-14.
7. Thompson KM, Duintjer Tebbens RJ, Pallansch MA et al. Polio eradicators use integrated analytical models to make better decisions. *Interfaces (Providence)* 2015;45:5-25.
8. Statens Serum Institut. Ekspertrapport: Matematisk modellering af COVID-19 smittespredning og sygehusbelastning ved scenarie for delvis genåbning af Danmark. <https://files.ssi.dk/ekspertrapport--matematisk-modellering-af-covid19-den-6-april-2020> (28. aug 2020).
9. Holmdahl I, Buckee C. Wrong but useful – what COVID-19 epidemiologic models can and cannot tell us. *N Engl J Med* 2020;383:303-5.
10. Currie CSM, Fowler JW, Kotiadiis K et al. How simulation modelling can help reduce the impact of COVID-19. *J Simul* 2020;14:83-97.
11. Homer JB, Hirsch GB. System dynamics modeling for public health: background and opportunities. *Am J Public Health* 2006;96:452-8.
12. Vensim. Vensim PLE. www.vensim.com (16. aug 2020).
13. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF et al. Complexity of the basic reproduction number (R0). *Emerg Infect Dis* 2019;25:1-4.
14. Correa-Martínez CL, Kampmeier S, Kümpers P et al. A pandemic in times of global tourism: superspreading and exportation of COVID-19 cases from a ski area in Austria. *J Clin Microbiol* 2020;58:19-21.
15. Statens Serum Institut. Overvågning af COVID-19. <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/c/covid19-overvaagning> (18. jun 2020).
16. Giordano G, Blanchini F, Bruno R et al. Modelling the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nat Med* 2020;25:855-60.
17. Sundhedsstyrelsen. COVID-19 strategi. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Corona/Strategi-for-COVID-19.ashx?la=da&hash=067BF6AF0A95D88B3E0A329ABB3C8935E12DDDFE> (2. sep 2020).
18. Statens Serum Institut. Håndtering af COVID-19: prognose og kapacitet i Danmark for intensiv terapi. Statens Serum Institut, 2020.
19. Regeringen og regionerne er enige om en markant forøgelse af den danske testaktivitet. Test skal anvendes langt mere offensivt i indsatsen for at holde kontrol med coronavirus under genåbningen af Danmark. Pressemeldelse. Sundheds- og Ældreministeriet, 2020:5-6.
20. Small M, Tse CK, Walker DM. Super-spreaders and the rate of transmission of the SARS virus. *Phys D Nonlinear Phenom* 2006;215:146-58.
21. Struben J. The December 2019 new corona virus disease (SARS-CoV-2) outbreak: a behavioral infectious disease policy

- model. medRxiv. <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/17/2020.04.13.20063610.abstract> (4. sep 2020).
22. Homer JB. A model of Covid-19 in the US with endogenous testing, containment measures, and social distancing. <https://metasd.com/wp-content/uploads/2020/03/Covid19US-model-jh-v2.pdf> (1. maj 2020).
 23. Barton MC, Alberti M, Ames D et al. Call for transparency of COVID-19 models. *Science* 2020;368:482-3.