

Sæsonafhængighed for COVID-19

Ørskov, Søren; Berrig, Christian; Pedersen, Rasmus Kristoffer; Simonsen, Lone; Andreasen, Viggo

Publication date:
2021

Document Version
Andet version

Citation for published version (APA):
Ørskov, S., Berrig, C., Pedersen, R. K., Simonsen, L., & Andreasen, V. (2021). *Sæsonafhængighed for COVID-19*. (1 udg.) Roskilde Universitet.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@kb.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Sæsonafhængighed for COVID-19

Søren Ørskov, Christian Berrig, Rasmus K. Pedersen, Lone Simonsen og Viggo Andreasen
PandemiX Center, Institut for Naturvidenskab og Miljø, Roskilde Universitet

Resumé

I tempererede zoner forekommer virale luftvejsinfektioner typisk som sæsonepidemier om vinteren. Det medfører 6 måneders tidsforskudte epidemier på den nordlige og sydlige halvkugle. Fænomenet skyldes formentlig en række meteorologiske faktorer med sæsonvariation (UV-indeks, temperatur og luftfugtighed) i kombination med sæsonbetonede adfærdsændringer samt sæsonvariation i modtageligheden for infektion på grund af aftagende immunitet fra tidligere sæsonbetonede epidemier. Da de endemiske sygdommes kontakttal typisk ligger lige omkring 1, kan selv små sæsonvariationer blive afgørende for, om epidemierne vokser eller aftager.

Pandemier udviser typisk ikke denne klare sæsonafhængighed. For eksempel har første og anden bølge af influenzapandemier ofte udspillet sig om sommeren. Uden for Europa har COVID-19-pandemien ligeledes haft store bølger om sommeren - for eksempel i Sydafrika og subtropisk USA i 2020. Sæsonvariationen påvirker dog stadig kontakttallet for pandemien, men fordi pandemier har høje kontakttal, er sæsonvariationer ikke alene afgørende for, om de vokser eller aftager. COVID-19-pandemien er en undtagelse fra denne regel, da de fleste lande gennem restriktioner har bragt kontakttallet ned på omkring 1. COVID-19 er derfor stærkt sæsonafhængig trods sin pandemiske natur.

Epidemiologiske undersøgelser viser, at variationen for de kendte sygdomme typisk er af størrelsesordenen fra +/- 10% for forkølelses-coronavirus (HKU1 og OC43) i samme slægt (*Betacoronavirus*) som SARS-CoV-2 til +/- 20% for mæslinger. Det er imidlertid svært præcist at bestemme de underliggende mekanistiske faktorer, der tilsammen giver anledning til sæsonvariationer - særligt i den nuværende situation med varierende restriktioner globalt. En bestemmelse af sæsonvariationen i transmissibilitet af COVID-19 må derfor bygge på epidemiologiske data frem for laboratoriestudier.

Vi observerer i foråret 2020 en klar nedgang i incidensen i hele Europa, som fortsætter med at være lav over sommeren trods kraftige lempelser i restriktionerne, hvorefter incidensen igen stiger i efteråret. Dette fænomen er robust over flere lande med varierende tilgang til epidemikontrol.

Vi ser en række epidemiologiske "cases", som er særligt interessante i studiet af sæsoneffekter, og som kan benyttes til at vurdere, hvilken størrelsesorden sæsoneffekten har.

- Sverige synes at være en lovende case til undersøgelse af sæsonovergangen fra forår til sommer da de svenske restriktioner (formelt) var temmelig uændrede gennem foråret og sommeren. Til sammenligning viser danske data samme forløb, men forårets data er vanskeligere at tolke på - blandt andet pga. varierende teststrategier, samt at det før

genåbningerne er svært at adskille effekt af forår og restriktioner, da begge virker i samme retning. Det danske efterår, hvor overvågningsdata er mere robuste, er særligt lovende med hensyn til at bestemme sæsoneffekter. Her er der mulighed for at kvantificere sæsoneffekten ved at analysere stigningen i incidens sammen med de gradvist tiltagende restriktioner samt med adfærdsdata. Danske data kan desuden suppleres af data for kirurgiske patienter, der fungerer som sentinelpopulation.

- Data fra Sydafrika og USA giver interessante modeksempler, der viser, at COVID-19 utvivlsomt kan medføre store sommerbølger, hvis smitteforebyggende adfærd og restriktioner ikke er tilpas effektive.

Det er uklart, om sæsoneffekterne i sommeren 2021 vil være lige så entydige som i 2020. Alt andet lige må det forventes, at epidemikontrol vil kræve strammere restriktioner grundet fremkomsten af virusvariant B117 som har en ~50% højere transmissibilitet. Effekten af vaccination (og immunitet efter overstået infektion) vil dog løbende modvirke dette restriktionsbehov.

Sæsonvariation i historiske pandemier

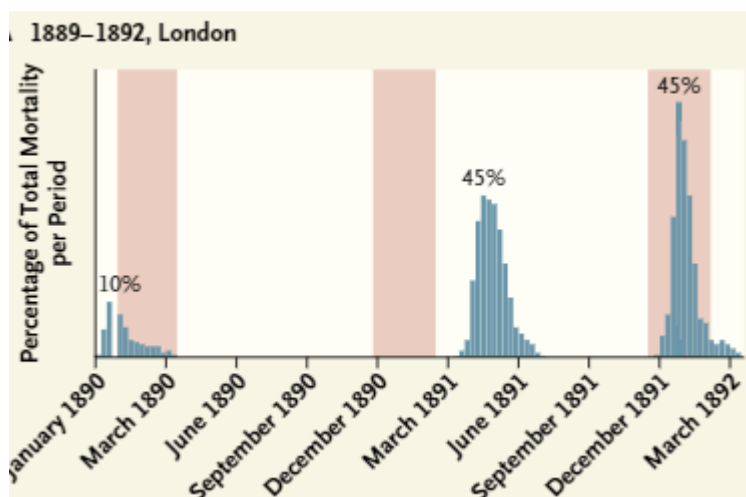
Der har været fem influenza A-pandemier over de sidste 130 år: 1889, 1918, 1957, 1968 og 2009. Alle udspillede sig i 2-4 bølger over de første fem år, hvorefter de overgik til et mønster med sæsoninfluenza. Alle disse pandemier endte ved naturlig flokimmunitet og uden højeffektive smittebekæmpende tiltag.

I modsætning til sæsoninfluenza kan pandemibølger forekomme på alle tider af året. For eksempel havde 3 af pandemierne (1889, 1918, 2009) betydelige sommerepidemier som hhv. anden, første og første bølge (se Tabel 1 og figur 1). Rent teoretisk må bølgens størrelse dog afhænge en smule af sæsonen, hvori den forekommer (dvs. mindre om sommeren end den ville have været om vinteren for samme virus).

Tabel 1. Sæsonbetonethed af pandemibølger i fem historiske pandemier. Data fra Danmark, UK og USA[1-6]

Pandemi	1889	1918	1957	1968	2009
1.bølge	Jan-Feb	Juli-Aug	Oct-Dec	Feb-Apr	Juli-Aug (DK);Juni-Juli (US)
2.bølge	Maj-Juli	Oct-Dec	Feb-Apr	Dec-Jan	Oct-Jan (DK);Sept-Nov (US)
3.bølge	Jan-Feb	Jan-Mar	Feb-Apr	NA	Dec-Feb (DK)
4.bølge	NA	Jan-Mar	NA	NA	NA

Figur 1. I London skete anden bølge i 1889-pandemien i sommeren 1891[4, 5]. Det samme mønster ses i øvrigt i lignende influenzadata fra København[7].



Erfaringer fra endemiske sygdomme

En række endemiske, virale luftvejsinfektioner udviser en klar sæsonvariation i deres incidens. Det gælder bl.a. influenza, endemiske betacoronavirus (HKU1 og OC43), RSV, mæslinger og skoldkopper. Dowell 2001[8] diskuterer observerede fænomener forbundet med sæsonmønstre for flere luftvejsinfektioner. Blandt andet beskrives den samtidige fremkomst af epidemier i forskellige lande på samme breddegrad, og det dokumenteres, at influenzavirus forekommer om sommeren uden at føre til epidemier.

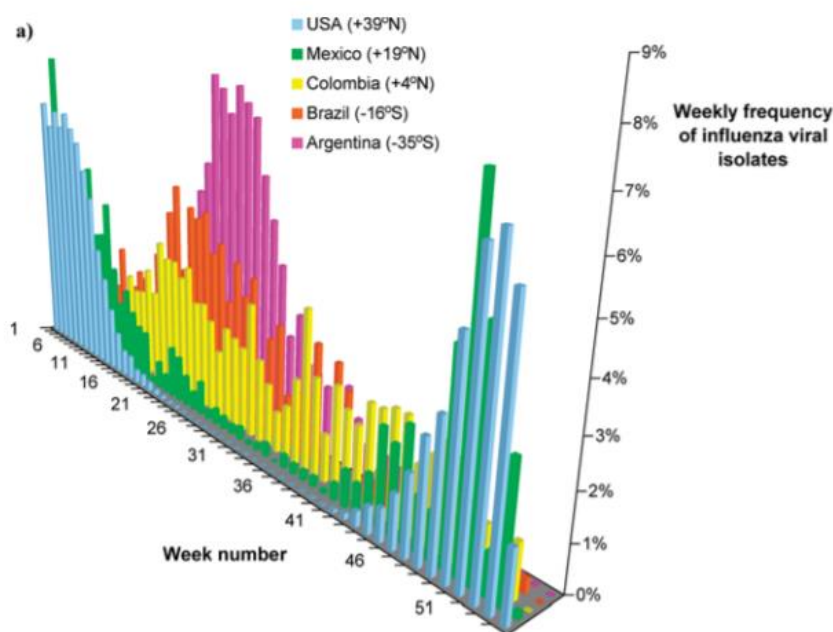
Der er stor forskel på, hvilken rolle sæsonafhængighed spiller for endemiske og pandemiske epidemiudbrud. For endemiske sygdomme er kontakttallet typisk forholdsvis tæt på 1, fordi sygdommen er i balance med værtsbefolkningens immunitet. Her forårsages mindre epidemiudbrud af opbyggelse af modtagelighed i værtsbefolkningen på grund af tilførsel af nye modtagelige (fødsler), langsomt tab af immunitet eller genetiske ændringer i virus. I en meta-analyse af studier, der beregner R_t for sæsoninfluenza, finder Biggerstaff et al for eksempel en median R_t for sæsoninfluenza på 1,28 (IQR: 1,19-1,37)[9]. For endemiske virale luftvejsinfektioner vil kontakttallet typisk være under 1 gennem sommerperioden for så at stige gennem efteråret, hvor epidemier kan forekomme.

Sæsonafhængigheden i mæslingetransmission er blevet studeret i stor detalje ud fra engelske og amerikanske historiske tidsserier. Ved hjælp af data fra 60 engelske byer i perioden 1944-1966 fandt Bjørnstad et al 2002[10], at transmissionskoefficienten (og dermed kontakttallet) faldt med 20-40% gennem skoleferien sammenlignet med resten af året. En undersøgelse af data fra Københavns kommune baseret på data fra 1900-1970 viste et mere komplekst billede, idet kontakttallet var ca. 20% lavere i perioden juni-juli og ca. 20% højere i perioden august-december sammenlignet med perioden januar-maj. Et lignende møster kan ses i de københavnske data for fåresyge og skoldkopper men ikke for kighoste, difteri og skarlagensfeber[11].

For influenza er sæsonafhængigheden mere kompleks. Epidemier af vinterinfluenza forårsages af en eller flere influenza-subtyper. Subtyperne har forskellige sæsonmønstre, og om efteråret introduceres desuden nye driftvarianter til Europa udefra. Typisk kommer dominerende varianter fra troperne eller fra den sydlige halvkugle til den nordlige halvkugle - eller den anden vej. Den observerede incidens skyldes således en blanding af subtypernes og varianternes internationale udbredelsesmønstre og de lokale betingelser for smitteoverførsel[12].

Der ses en tydelig "omvendt" sæson i den nordlige og sydlige halvkugle for udbredelsen af sæsoninfluenza. Dette fremgår bl.a. af et studie af WHO's overvågningsdata fra en række lande[13, 14]. En særligt tydelig omvendt sæson ses for USA og Argentina.

Figur 2. Mønsteret af "omvendt" sæson af influenzavirus på den nordlige og sydlige halvkugle[13]



En del studier har undersøgt timing af influenzaepidemier for at definere de klimatiske betingelser, hvorunder influenzaepidemier oftest sætter ind. I tempererede zoner spredes influenza bedst i koldt og tørt vejr med lav absolut luftfugtighed[15]. I et studie af effekten under epidemier af sæsoninfluenza fandtes, at klimaet kun forklarer ca. 5% af den observerede variation, mens størstedelen forklares af variation i begyndelsesbetingelser (dvs. tilbageværende immunitet fra tidligere sæsoner kombineret med, hvilken virus der skaber årets epidemi) og udtynding af modtagelige/susceptible depletion gennem sæsonen[16]. I Europa er der en betragtelig temperaturgradient fra det nordlige Skandinavien til Gibraltar, men udbredelsen af sæsoninfluenza sker langs længdegrader og ikke breddegrader, som man ville forvente, hvis klima der var største faktor[17].

Kissler et al[18] undersøgte sæsonafhængigheden for de to endemiske betacoronavirus (OC43 og HKU1) på baggrund af antallet af laboratoriebekræftede fund af de to virus i sæsonerne 2014/15 til 2018/19. I analysen forklares epidemiforløbene med en kombination af udtynding af den modtagelige population og ændringer i R_0 over tid (hvor de sidstnævnte ændringer beskriver sæsonafhængigheden i smitsomhed). Analysen finder, at immunitet mod re-infektion kun varer ca. 45 uger. Sæsonvariationen i smitsomhed udtrykkes som en multiplikativ faktor - det svarer til et multiplikativt bidrag til kontakttallet. Smitsomheden af de to milde betacoronavirus er højest om efteråret og falder allerede omkring 1. januar. Den samlede variation er ca +/- 10 % hen over sæsonen.

Analysen kompliceres af et par forhold. Der er en udtalt krydsimmunitet mellem de to virus. HKU1 forekommer i 2 års cykler, mens OC43 skifter mellem store epidemier i år uden HKU1 og mindre

epidemier i år med HKU1. Mørketallet for infektioner med betacoronavirus er meget stort - kun ca. 4% af de smittede søger lægehjælp, og meget færre får stillet en laboratoriebekræftet diagnose. Endelig er det betænkeligt, at faldet i den sæsonafhængige transmissibilitet falder sammen med det tidspunkt, hvor udtyndingen af modtagelige sætter ind.

I Tabel 2 herunder opsummeres ovenstående studiers resultater for sæsonvariation for en række endemiske sygdomme.

Tabel 2. Sæsonvariation af en række endemiske sygdomme

Reference	Sygdom	Estimeret sæsonvariation i R_0	Lavest transmission i
Kissler et al [18]	Endemiske betacoronavirus (OC43 og HKU1)	+/- 10%	Januar til oktober
Bjørnstad et al [10]	Mæslinger	+/- 30%	Skoleferien
Metcalf et al [11]	Mæslinger	+/- 20%	Maj til august
	Fåresyge	+/- 35%	Maj-juli
	Skoldkopper	+/-25%	Juni-juli

Sæsonafhængighed for SARS-CoV-2 og mekanismerne bag

Flere faktorer kan drive sæsonvariation i udbredelsen af en epidemisk sygdom. Desuden kan man forestille sig sæsonvariation i alvorligheden af infektioner. I denne rapport fokuserer vi udelukkende på faktorer, der påvirker transmissionen; disse kan inddeles i:

- 1) Miljøfaktorer der er gunstige for overlevelsen af virus
- 2) Sæsonvariation i menneskers modtagelighed overfor viruset
- 3) Sæsonvariation i adfærd

1. Miljøfaktorer der er gunstige for overlevelsen af virus

Laboratoriestudier af forskellige miljøpåvirkninger

Chan et al.[19, 20] har studeret overlevelsen af SARS-CoV-2 på overflader ved forskellige temperaturer og viste 90% tab af smitsomhed over en uge ved 4 grader celsius i forhold til 99,999% ved 20 grader celsius i 5 dage. Temperatur spiller således en stor rolle for virus' stabilitet.

Dabisch et al.[20, 21] har vist, at SARS-CoV-2 i aerosoler er stabil med henfaldsrater under 2% i minuttet ved alle relative luftfugtigheder for temperaturer på 20 grader celsius og derunder ved fravær af UV-stråling. I et tempereret land som Danmark bør luftfugtighed således ikke spille nogen større rolle for stabiliteten. Dog vil en lav relativ luftfugtighed teoretisk øge fordampningen fra større dråber, hvorved risikoen for luftbåren spredning kan øges. Trods den høje relative luftfugtighed om udendørs om vinteren, er den relative luftfugtighed indendørs (hvor størstedelen af smitten sker) lav, idet luften er varmere end udendørs, og vinterluften har en lav absolut luftfugtighed[20].

Sagripanti og Lytle[20, 22] har modelleret effekten af UV-stråling i forskellige byer verden over vha. laboratedata. De konkluderer, at SARS-CoV-2 kan forblive infektiøst på udendørs overflader i betragtelige perioder om vinteren i tempererede områder, mens virus hurtigt vil inaktiveres af UV-strålingen om sommeren (hurtigere end for influenza A). I et spansk observationsstudie som undersøgte UV-stråling, temperatur og luftfugtighed som faktorer associeret med COVID-19-spredning fandtes størst effekt af UV-stråling[23]. Samme konklusion nås i et studie af datoerne for smittetigning i efteråret. Disse stigningsdatoer findes afhængige af breddegrader, men ikke temperatur og luftfugtighed, hvilket tyder på en betydning af UV-stråling (og evt. D-vitamin)[24]. Et andet studie finder, at UV-stråling mindsker antallet af COVID-19-relaterede dødsfald[25].

Korrelationsstudier for sammenhæng mellem smittespredning og meteorologiske variable

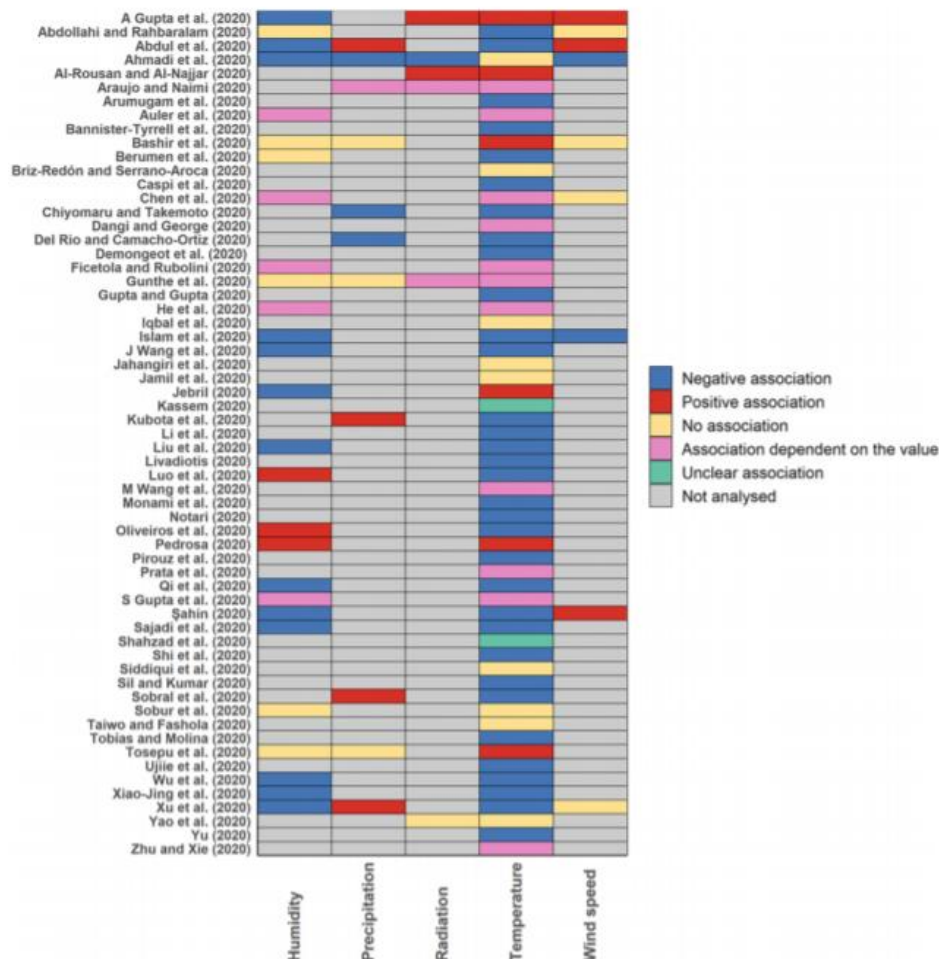
Ifølge den engelske rapport, *Seasonality and its impact on COVID-19*[20], har et endnu upubliceret systematisk review af 173 peer-reviewed artikler (21 udvalgt til yderligere analyse) fundet konsistente, men små negative associationer mellem R_t eller antal bekræftede smittetilfælde og klimavariabeler som UV-stråling, temperatur og relativ luftfugtighed¹. Der rapporteres om varierende kvalitet af studier og varierende tilgange til korrektion for confounding og multikollinearitet mellem klimavariabeler.

Et review [27] af 61 studier, som undersøger fem klimafaktorer, fandt at effekten af klima ikke påvirkede transmissionen nok til at kontrollere pandemien. Forfatterne kommenterer på store forskelle i modelantagelser og tilgang til analyse, som måske kan forklare den betydelige inkonsistens i studiernes resultater. Figur 3 herunder viser hvordan associationer varierede fra positiv til negativ for hver af de fem faktorer: humidity, precipitation, radiation, temperature, wind speed:

Figur 3 viser en oversigt over resultaterne fra de 61 studier. Figuren er taget fra ref.[27]

¹ Det skal bemærkes at der i litteraturen ofte sammenholdes med relativ luftfugtighed. For influenzavirus er det imidlertid vist, at den afgørende klimafaktor er absolut luftfugtighed. Kold luft mættes ved lavere vanddampstryk end varm luft, hvorfor selv høje relative luftfugtigheder ved lave temperaturer afspejler en lav absolut luftfugtighed. Indendørs vil den (absolut) tørre vinterluft opvarmes, hvorved både den relative og den absolutte luftfugtighed er lavere indendørs om vinteren. Det antages, at størstedelen af smitten med SARS-CoV-2 sker indendørs²⁶.

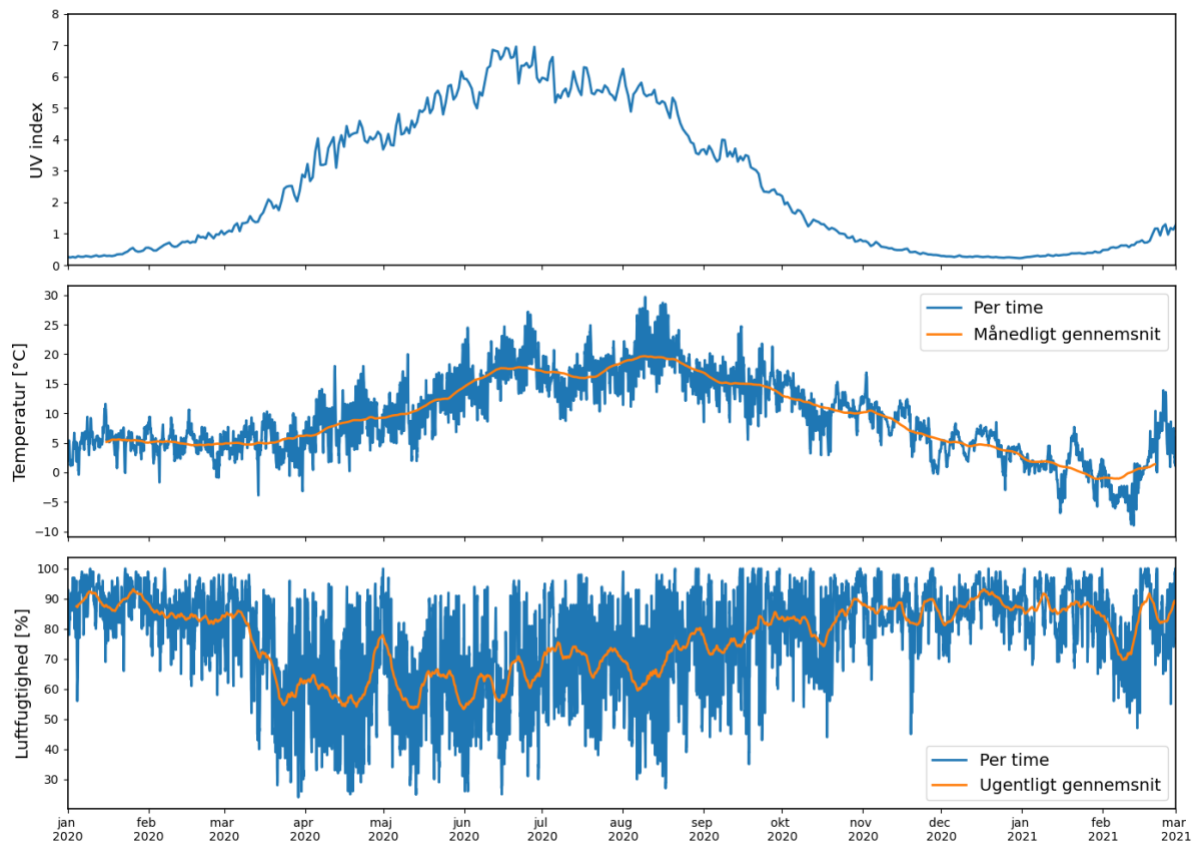
<https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d..>



Dette blandede resultat er ikke uventet. Generelt må det forventes at være noget nær umuligt at komme med troværdige bud på størrelsen af sæsonvariationen i R_0 ved at sammenligne forskellige epidemiudviklinger i forskellige områder med forskelligt klima givet de mange potentielle confounders (af ukendt betydning hver især). Det er meget muligt at studier af denne type vil undervurdere en klimaeffekt, i det smittediltag typisk har til formål at holde R_t omkring 1 uanset årstid. Det forekommer svært at korrigere troværdigt for andre faktorer af betydning for R_t , og det er derfor uden for rammerne af denne rapport at give et konkret estimat for sæsonvariationen i R_t for SARS-CoV-2.

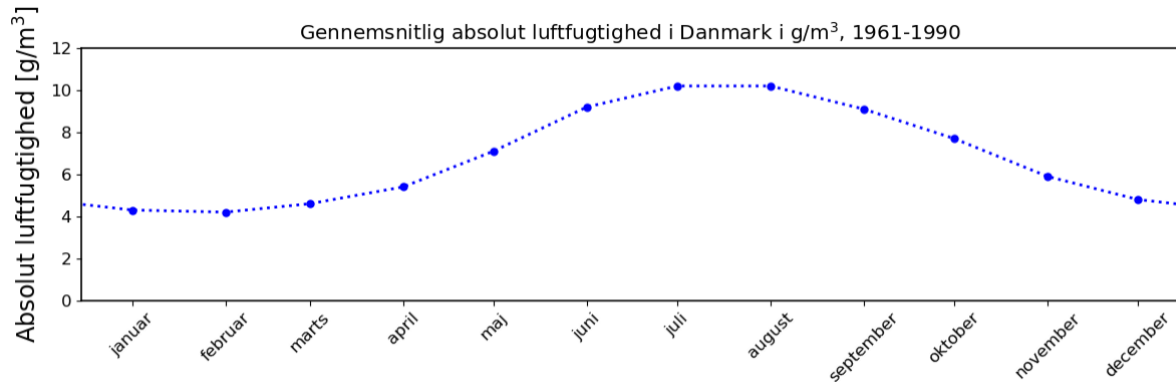
Figur 4. Daglige målinger af UV-indeks, temperatur og relativ luftfugtighed for København[28, 29]. Man ser klare sæsonvariationer i alle tre faktorer, og alle tre kan påvirke transmissionen af

SARS-CoV-2.



Det er vigtigt at bemærke, at det formentlig snarere er den absolutte end den relative luftfugtighed, der er afgørende for sygdomsspredning. Den absolutte luftfugtighed toppe om sommeren og er lavest om vinteren.

Figur 5. Gennemsnitlig absolut luftfugtighed i Danmark over 30 år[30]

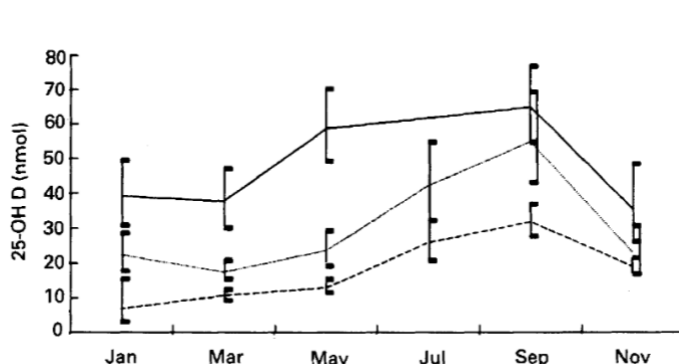


2. Sæsonvariation i menneskers modtagelighed over for virus

D-vitamin

D-vitamin spiller blandt meget andet en rolle for den innate immunitet i luftvejene, hvorfor sæsonvariation i D-vitamin kunne tænkes at påvirke hyppigheden af luftvejsinfektioner[20, 31]. Kroppens egenproduktion af D-vitamin stimuleres af UV-stråling fra solen, hvorfor serumniveauet af D-vitamin typisk er højest i sensommeren. Der er derfor korrelation mellem UV-stråling og serumniveauer af aktivt D-vitamin, hvilket besværliggør forståelsen af eventuel effekt af UV-stråling og D-vitamin uafhængigt af hinanden. Grafen herunder viser sæsonvariationen i serumkoncentrationer af aktivt D-vitamin:

Figur 6. Sæson variation i serumkoncentrationen af aktivt D-vitamin. Figuren er taget fra[32].



En meta-analyse[33] af randomiserede studier fandt en beskyttende effekt af D-vitamin-tilskud som metode til forebyggelse af akutte luftvejsinfektioner, OR=0,88 (95% CI: 0,81-0,96). Effekten var

størst hos deltagere med bekræftet D-vitamin-mangel. Vi kender ikke til færdige, randomiserede studier af D-vitamin-tilskud til forebyggelse af COVID-19.

Andre fysiologiske ændringer

Lav absolut luftfugtighed i vintermånederne er vist at øge modtageligheden for influenza i et challengestudie på mus[20, 34]. En hypotese går på, at tør luft blandt andet mindsker mukociliær clearance og innat antiviralt respons[20, 35]. Det er uklart, om dette har klinisk betydning i mennesker.

3. Sæsonvariation i adfærd

Lukning af skoler og uddannelsesinstitutioner

Skoler og uddannelsesinstitutioners lukning over sommeren spiller en stor rolle for influenzaepidemier, - se for eksempel Gog et al[36]. Det er endnu uklart, hvor stor en rolle det spiller for spredningen af COVID-19, men effekten kan undersøges i perioder for skoleåbning- og lukning, da dette er sket flere gange det sidste års tid. Dog kan det tænkes, at B117 øger betydningen af skoler for smittespredningen i forhold til de gamle varianter.

Andre sæsonbetonede adfærdsændringer

Den engelske rapport, Seasonality and its impact on COVID-19[20], beskriver en upubliceret analyse af 6000 kontaktdagbøger gennemført af FluWatch-studiedeltagere [37], som tyder på højere kontaktrater i efteråret og vinteren end i foråret og sommeren, IRR 1,21 (95% CI: 1,11-1,33). Ligeledes beskrives, at Sandmann og Van Leeuwen[38] ud fra dagbogsanalyse fra mere end 9000 individer i England finder, at deltagerne bruger mere tid i hjemmet om vinteren. Besøg på barer, caféer og restauranter steg i november og december (særligt hos personer over 45) og aftog igen i januar. Regn, koldere vejr samt kortere dage førte til øget tidsforbrug i hjemmet. I den engelske rapport[20] forventes udluftningen at være lavere i vinterhalvåret baseret på et studie fra Kina[39] om sæsonvariation i åbning af vinduer. Dette kan tænkes at øge risikoen for luftbåren smitte inden døre i vinterhalvåret. Den adfærdsmæssige komponent i COVID-19-pandemien i Danmark kan belyses ved hjælp af data fra det danske Hope Project[40].

Hvordan spiller restriktioner ind på sæsoneffekten?

Pandemiske sygdomme må formodes at være genstand for sæsoneffekter ganske som endemiske sygdomme, men i den pandemiske fase, hvor susceptible depletion ikke spiller en nævneværdig rolle, vil det være vanskeligt at se effekten, sådan som de historiske eksempler på pandemiske første- og anden bølger om sommeren illustrerer. Med de restriktioner, som Danmark og andre europæiske lande har indført, er det effektive kontakttal for COVID-19 imidlertid blevet reduceret til $R_t \sim 1$, sådan at sæsoneffekten på COVID-19-transmission i højere grad vil ligne det, man kan iagttage for endemiske sygdomme (fx sæsoninfluenza hvor R_t ligger lige over 1).

Praksis i de fleste europæiske lande har været, at restriktionerne skærpes og lempes som reaktion på ændringer i kontakttallet, sådan at det effektive kontakttal søges holdt på ca. 1. Det bliver på den måde naturligt at undersøge sammenhængen mellem sæsonvariation i transmissibilitet (eller R_0) og det restriktionsniveau, der skal fastholdes for at opnå et effektivt kontakttal på ca. 1.

Vi kan illustrere principperne ved at tage udgangspunkt i en sæsonvariation på +/- 10% som foreslået af Kissler et al[18] - se afsnittet om endemiske sygdomme. Ved fravær af COVID-19 restriktioner ville en tilsvarende sæsoneffekt på 10% kunne føre til udsving i R_0 fra 2,25 om sommeren, 2,5 om efteråret og 2,75 om vinteren. Sæsoneffekten vil altså alene kunne føre til mindre effekter på epidemiens størrelse og vækstrate men ikke afgøre, hvornår epidemierne forekommer i årets løb.

Hvis vi derimod tager udgangspunkt i en sommersituation, hvor det effektive kontakttal er holdt på ca. 1 ved hjælp af restriktioner, vil sæsoneffekter føre til, at det effektive kontakttal stiger til 1,11 i løbet af efteråret og 1,22 om vinteren. Om vinteren vil kontaktraten altså skulle reduceres med yderligere 18% i forhold til sommerniveauet for igen at opnå kontrol med epidemien. Hvis udgangspunktet derimod er situationen om vinteren, og det effektive kontakttal er fastholdt på ca. 1, vil sæsoneffekter føre til en reduktion til ca. 0,91 om foråret og ca. 0,82 om sommeren. I en efterfølgende sommer vil man igen kunne øge kontaktraten med 22% og fortsat have epidemikontrol.

Der er således en asymmetri mellem den oplevede mulighed for genoplukning om foråret og det tilsvarende behov for nedlukninger om efteråret. Dette skyldes, at ændringerne ses relativt til den aktuelle situation, hvor kontaktraten er højest om sommeren. Tabel 3 viser, at jo større sæsonvariationen er, jo større er den oplevede asymmetri.

Tabel 3. Vores beregning af størrelsen af en øget /mindsket kontaktrate som er nødvendig for at fastholde $R_t \sim 1$ ved overgang mellem sæson med høj vs lav transmissibilitet.

Sæsonvariation i R_0	Øget nødvendig kontakt-reduktion sommer->vinter	Tilladelig øget kontaktrate vinter->sommer
+/-5%	10%	11%
+/-10%	18%	22%
+/-25%	40%	67%
+/-50%	67%	200%

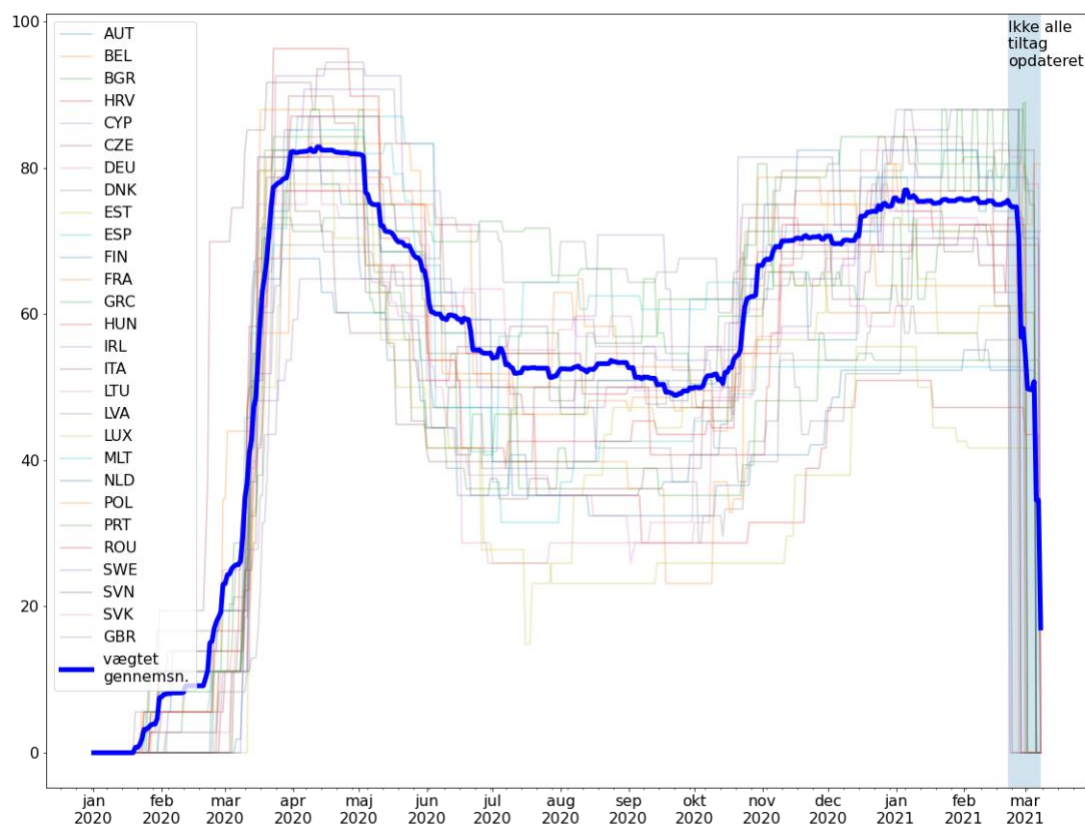
Sæsonvariationen er svær at aflæse af epidemikurverne, da restriktionerne hele tiden tilpasses, så R_t bringes ned til eller under 1. Det nødvendige restriktionsniveau over en given periode kan derfor ses som en grov proxy for den underliggende R_0 , idet stramme restriktioner svarer til en høj R_0 og viceversa.

Observeret sæsonvariation for COVID-19 pandemien i Europa

Overalt i Europa var der i sommer meget lettere restriktioner efter lettelser af forårets nedlukning - uden øget resulterende smittespredning. I de efterfølgende efterårsmåneder steg både R_t og restriktionsniveauerne løbende – dette tyder på en markant stigning i den underliggende R_0 jf. forrige afsnit. Fremkomsten af den mere smitsomme variant B117 komplicerer billedet i løbet af vinteren. Denne variant er tidligst en faktor for England og Israel hvor B117 dominerede først, og nu for Danmark i foråret 2021.

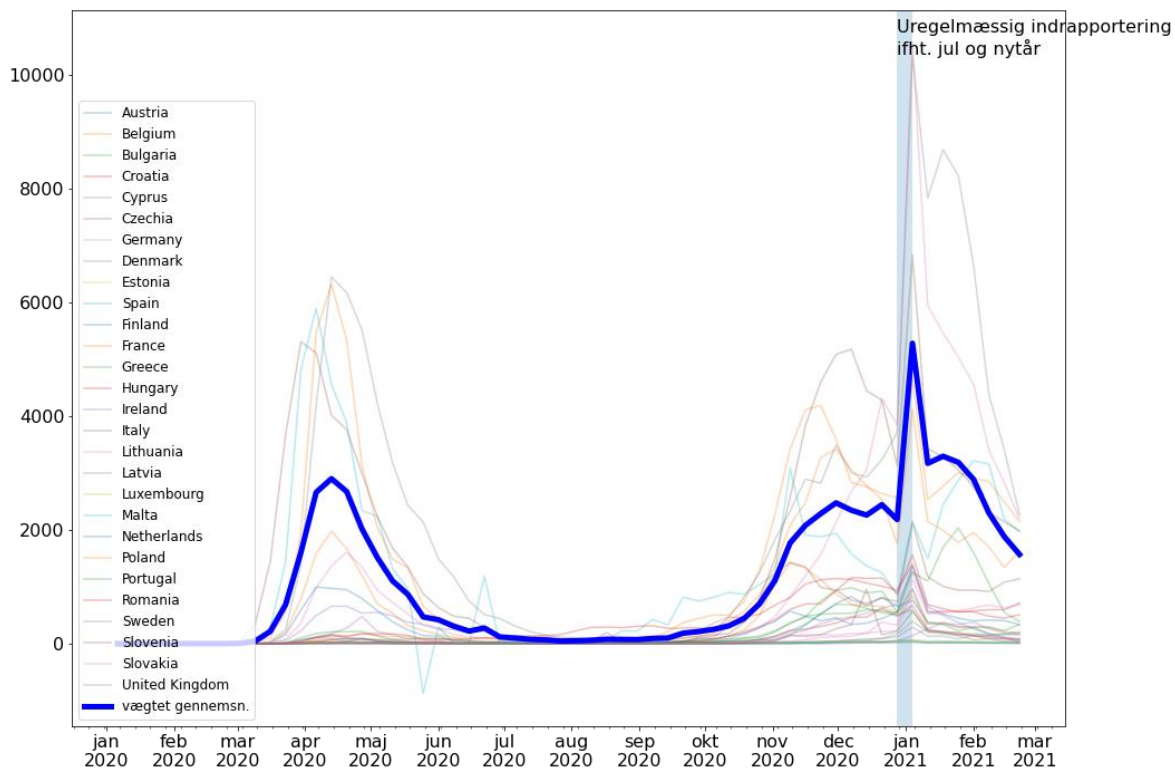
I Figur 7 ses udviklingen i “government stringency index” (0-100) over tid i medlemsstaterne i EU (pr. 1 januar 2020) - et mål for, hvor “kraftige” smittetiltag, der er indført. Den markede kurve viser det europæiske gennemsnit vægtet efter befolkningsstørrelser. De resterende kurver viser udviklingen for de enkelte europæiske lande. De samlede forløb illustrerer den europæiske sæsonvariation i restriktionsniveauer, som formentlig afspejler underliggende sæsonvariation i R_0 . Det er styrkende for argumentet, at alle europæiske lande følger samme grove forløb.

Figur 7. udviklingen i “government stringency index” (0-100) over tid i medlemsstaterne i EU (inkl. UK)[41]



I figur 8 ses udviklingen i dødsfald for alle medlemsstaterne i EU (pr. 1. januar 2020). Den markerede kurve viser et gennemsnit over dødsfald vægtet efter befolkningsstørrelse. De præcise værdier for den lille kurve er dermed ikke meningsfulde, men kurvens form illustrerer den gennemsnitlige epidemiudvikling. Vi ser, at epidemien i sommerperioden blev holdt lav trods de lempeligere restriktioner.

Figur 8. Udviklingen i dødsfald for alle medlemsstaterne i EU (inkl. UK) fra januar 2020 til marts 2021[42]



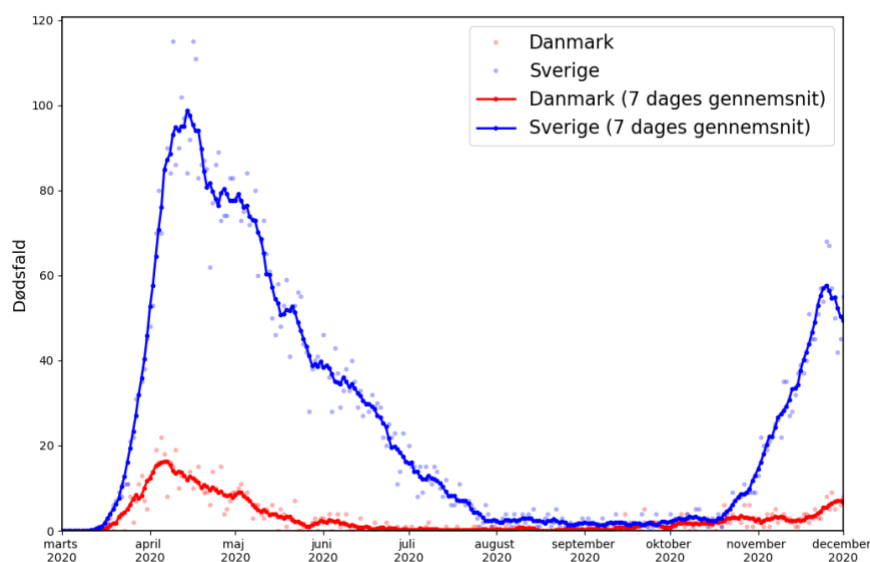
Erfaringer fra specifikke, udvalgte lande

Til yderligere analyse af sæsoneffekten for COVID-19 i 2020 har vi udvalgt fire cases, der kan tages i betragtning. Disse cases kan benyttes i forbindelse med en fremtidig vurdering af, hvor stor effekt der kan forventes for sommeren 2021 i Danmark.

CASE 1: Sverige sammenlignet med Danmark fra 28.marts 2020 til slut september.

Sverige er et særligt scenario, da landet ikke genåbnede i etaper hen over sommeren, som de fleste andre europæiske lande gjorde. I stedet indførtes d. 28. marts en række tiltag, inklusive bedre beskyttelse af ældre på plejehjem og et forsamlingsforbud (fra 500 til 50). Derefter havde landet en interventionsstrategi af et mere åbent samfund, men med opfordring til frivillige tiltag vedrørende mobilitet, afstand og hygiejne. Disse var formentlig stabile hen over sommeren, efter skolernes sommerferie begyndte for børn under 16 år i juni. Vi vurderer, at Sveriges COVID-19-situation hen over foråret og sommeren 2020 kan sammenlignes med Danmark for at studere effekten af meteorologiske faktorer henover juli og august. Antallet af tilfælde kan dog ikke benyttes, da testintensiteten blev udvidet kraftigt hen over sommeren. Daglige indlæggelser, intensive indlæggelser og dødsfald udgør dog formentlig et ikke-biased datasæt til studie af sæsoneffekter. Hver region kan vurderes særskilt, men små tal kan være et problem hvis den regionale opdeling bliver for fin.

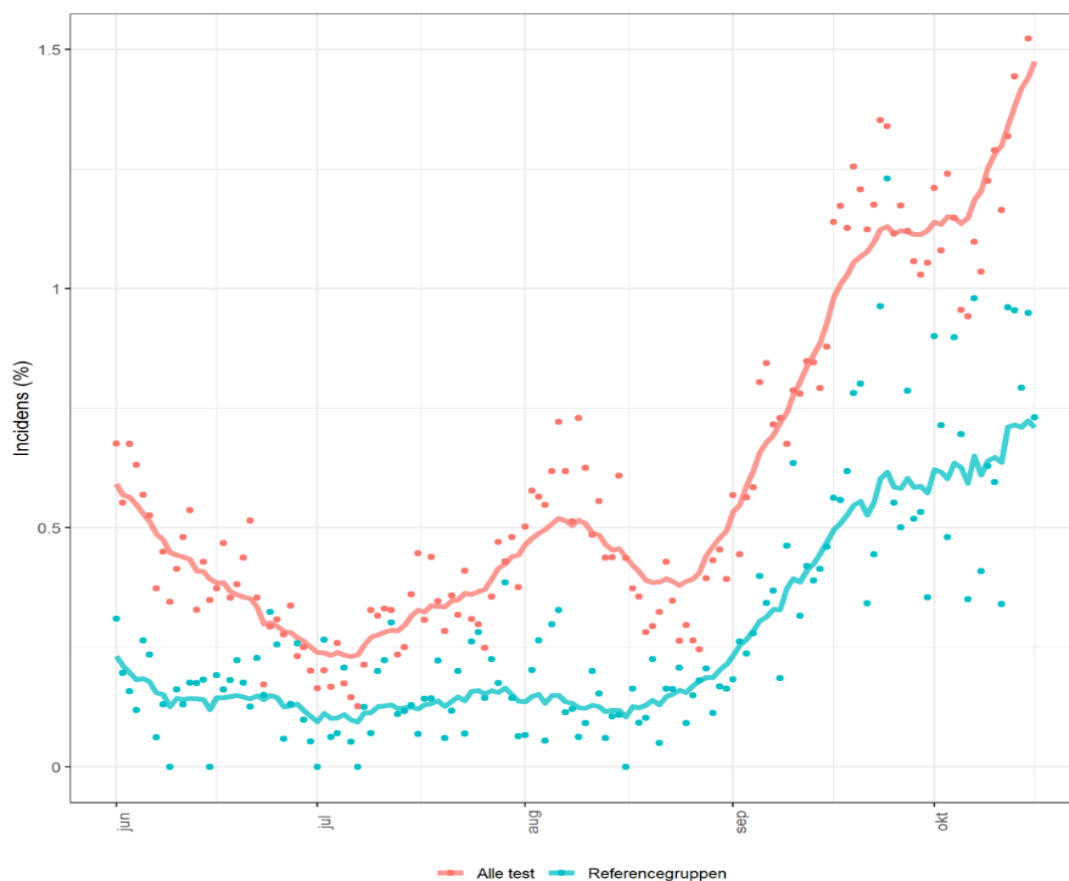
Figur 9. Daglige antal dødsfald i Sverige og Danmark for perioden 11. marts til 1. december 2020. Danmark lukkede ned d. 12. marts, mens Sverige først indførte et restriktioner d. 28. marts 2020. Data fra ECDC. Lignende data kan formodentligt fås for intensiv- og hospitalsindlæggelser fra de danske og svenske sundhedsmyndigheder



CASE 2. Erfaring fra danske COVID-19 data, infektionsrate hos danske kirurgiske patienter juni-november 2020

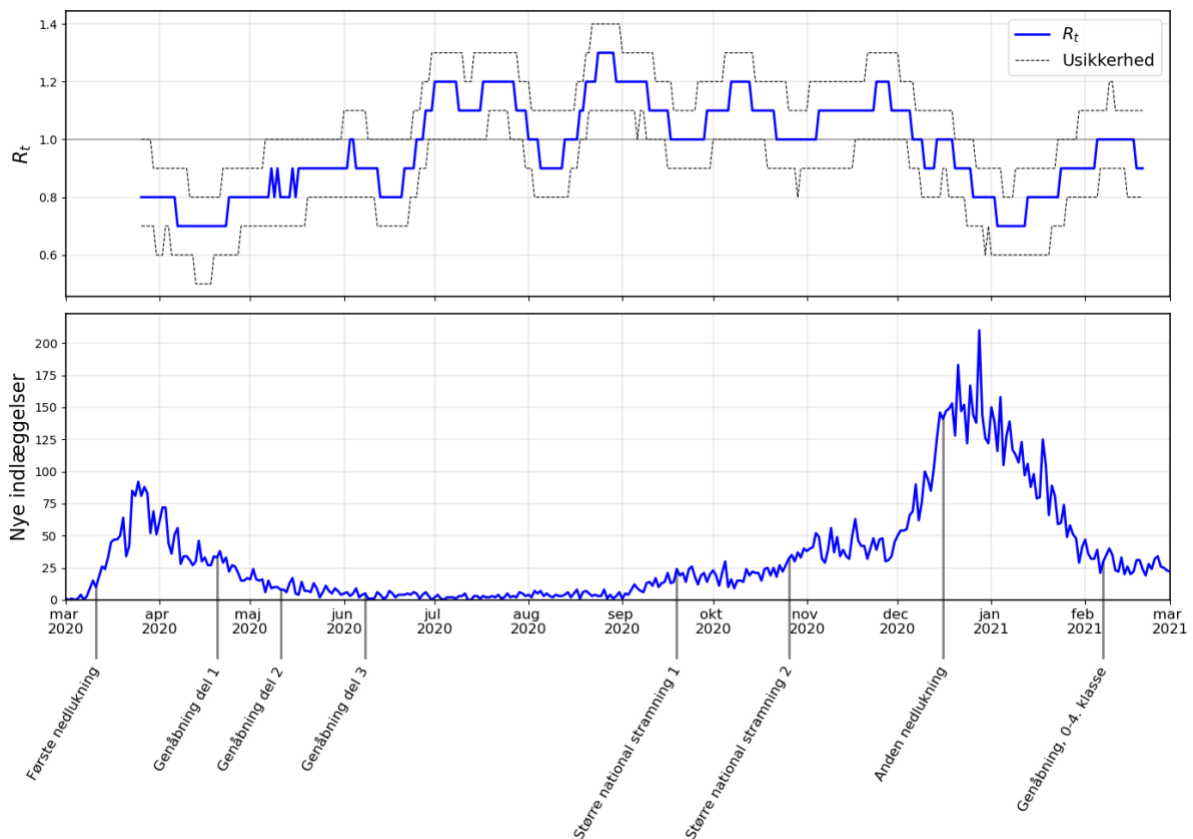
Proportionen af danske planlagte kirurgiske patienter som testede positiv ved PCR-test inden indlæggelsen kan benyttes. Der er ingen sæsonbetonethed i data hen over den tidlige sommer, men man ser en klar stigning medio-august. Da ingen andre adfærdsmæssige ændringer skete på det tidspunkt (12. august var første skoledag i 2020), vurderer vi, at dette er en unik måde at isolere effekten af klima på. Data er fra SSI's ekspertrapport af 23. oktober 2020[43].

Figur 10. Proportion af danske præ-operative patienter som testede PCR-positiv inden indlæggelse (i blå). Denne population giver et mere stabilt billede af R_t end hele populationen (orange) som har test bias[43].



Vi vurderer, at efteråret giver et godt datamateriale til kvantificering af sæsoneffekten. Vi ser en smittetingning før “Større national stramning 1” (bl.a. reduktion af forsamlingsforbud fra 100 til 50), hvorefter kurven flader ud igen. Kort efter vokser smitten igen trods de strammede restriktioner - dette fører til “Større national stramning 2” (bl.a. reduktion af forsamlingsforbud fra 50 til 10), hvorefter processen gentager sig ved “Anden nedlukning.” Dette giver en enestående mulighed for at kvantificere hvordan sæsoneffekter stiger igennem efteråret. I foråret ser vi muligvis en sæsoneffekt allerede i maj-juni, idet de 3 genåbninger ikke ser ud til at øge R_t nævneværdigt.

Figur 11. Kontakttal (R_t) samt antal nye indlæggelser per dag for Danmark, gennem 1. og 2. bølge. Under figuren vises særligt vigtige datoer for ændringer i restriktioner. Usikkerheder for R_t er som opgivet i data. Figuren er baseret på overvågningsdata fra SSI.



Case 3: Lande på den nordlige vs sydlige halvkugle

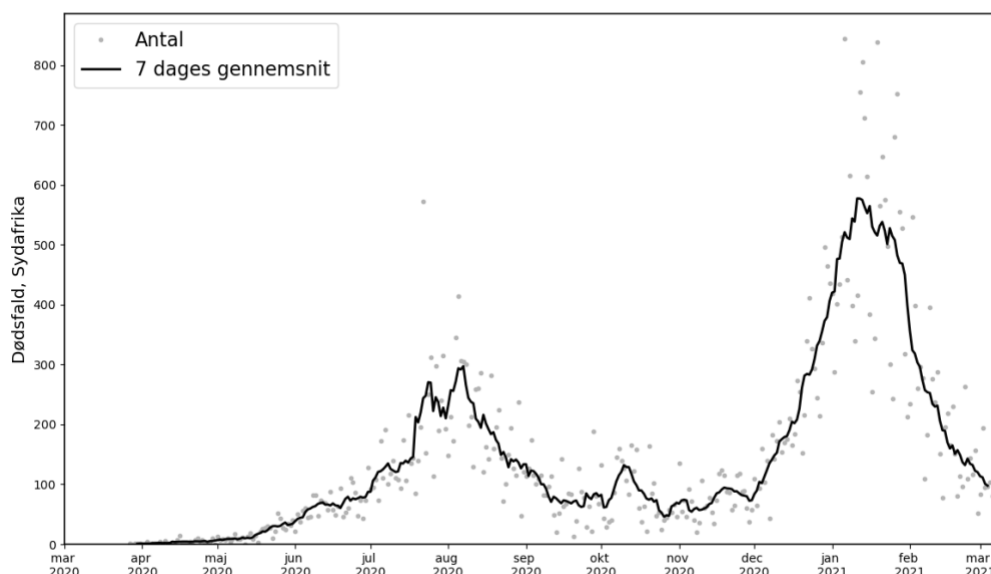
Sydafrika har et tempereret klima på den sydlige halvkugle, og data derfra kan derfor være brugbare til at vurdere sæsonafhængigheden. Figur 12 nedenfor viser, at der er to bølger, en mindre i deres vinter (juli) og en større med top i deres sommer (januar). Den første bølge er den tidlige variant, mens den anden formodentligt er den sydafrikanske variant. Der sker altså to ting samtidig: sæsonen skifter, samtidig med at den nye variant spredes omkring 50% mere effektivt (pga. 501Y-mutationen) og samtidig undviger immunitet fra den første bølge på grund af E484K-mutationen. Dette indtryk kommer fra data fra Novavax' vaccineforsøg i Sydafrika[44].

Man ser umiddelbart, at der ikke er en meningsfuld effekt af klima, eftersom den større bølge skete i sommerperioden. På den anden side ville en større epidemi forventes med den sydafrikanske variant som har en højere R_0 (omtrent 3,1-3,6). Det er svært at slutte andet, end at store sommerepidemier kan ske her i pandemi-fasen, ligesom det er set for historiske influenzapandemier.

Man kan også sige, at denne erfaring fra den sydlige halvkugle siger noget om en mulig sommer med den britiske variant (som også har 501Y mutationen), hvis vi ikke holder R_t nede med adfærd og/eller høj vaccinedækning.

Figur 12. Dagligt antal af COVID-19 tilfælde i Sydafrika (tempereret klima, sydlige halvkugle).

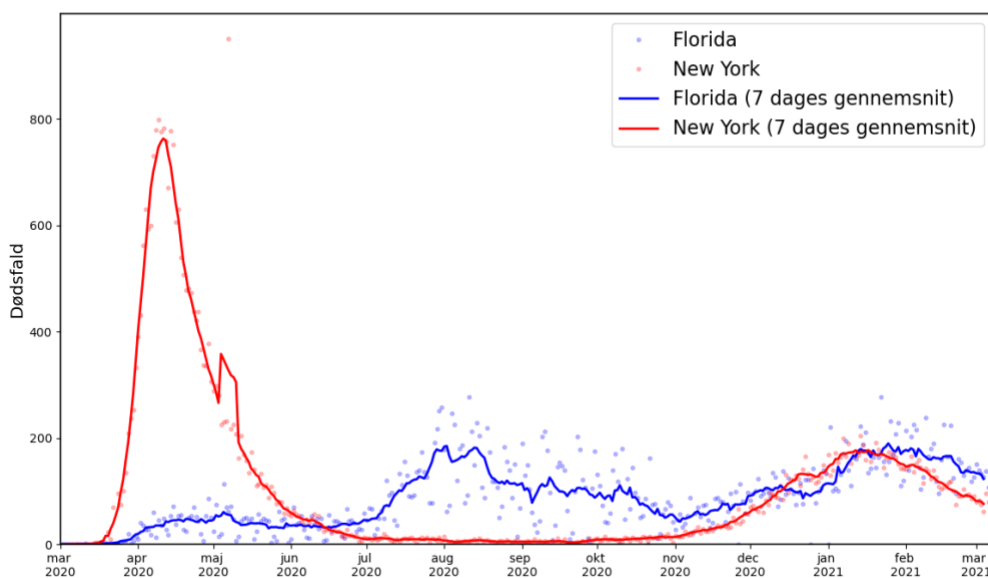
Man ser bølger både i deres sommer og vinter. De to bølger er formodentligt forårsaget af forskellige varianter (først den gamle variant og siden den sydafrikanske flugtvariant B.1.351).



Case 4: Sammenligning af de amerikanske stater Florida og New York

Et andet indtryk af klima kan fås ved sammenligning af COVID-19-bølger i forskellige stater i USA med hhv. subtropisk og tempereret klima. I New York State (nordlige USA) var der to store bølger i marts-maj og i december-februar, mens de gik fri hen over sommeren. Men i det subtropiske Florida var der en stor epidemi i deres varmeste sommermåned og så igen i vinteren 20-21. Dette er endnu et eksempel på, at COVID-19 sagtens kan føre til stor spredning trods varmt sommervejr.

Figur 13. Daglige dødsfald i staterne New York og Florida, samt et 7-dages gennemsnit centrert i midten. (En ændring i data-registrering forventes at være skyld i en stigning i New York d. 7. maj 2020). Florida med det varmere klima (blå) har en sommer epidemi, mens det køligere New York ikke har en. Populationsstørrelsen af de to stater er sammenlignelig. Data fra ref. [45].



Konklusion

1. Virale luftvejsinfektioner har en klar sæsonafhængighed

Data fra sæsoninfluenza, mæslinger og andre respiratoriske virus viser, at de “etablerede” respiratoriske endemisk-epidemiske sygdomme herunder de to milde forkølelsesvirus i slægten *Betacoronavirus* viser et klart sæson-mønster – typisk (men ikke altid) som vinterepidemier. Den klare sæsonafhængighed for luftvejsinfektioner illustreres bl.a. i den modsatte epidemi-timing på den nordlige og sydlige halvkugle.

2. Disse sæsonforskelle kan skyldes flere faktorer, deriblandt klima og adfærd

Der er gode biologiske grunde til, at klimafaktorer spiller en rolle for overlevelse og smitsomhed af SARS-CoV-2, selvom det er uklart, hvilke konkrete faktorer, der har størst betydning for det observerede mønster. I epidemiologiske regressionsmodeller vil der ofte være multikollinearitet mellem forklarende variable og betydelig confounding fra bl.a. forskellige tilgange til epidemikontrol og forskellige kontaktmønstre. Disse samfundsspecifikke faktorer spiller også en rolle i sæsonafhængighed. En reduktion i kontakttal er i mange tilfælde forbundet direkte med skoleferier. Særligt i København har man set en reduktion i kontakttal for børnesygdomme allerede i maj/juni. Stigningen i kontakttal starter umiddelbart efter skolernes sommerferie og forstærkes i løbet af efteråret.

3. Historiske influenzapandemier følger ikke mønsteret for sæsonepidemier

Historiske pandemier kan have været påvirket af sæsonen, men på baggrund af et højt R_t i pandemi-fasen samt fravær af effektive restriktioner, vil små til moderate sæsoneffekter være uden betydning for timingen af en pandemibølge.

4. COVID-19-pandemien kan have haft betydelig sæsonbetoning

I sommeren 2020 blev R_t holdt tæt på 1 med effektive restriktioner, hvilket betyder at sæsoneffekten kan have været medvirkende til at undgå større epidemier. Dette ses i både danske og svenske data hen over sommeren 2020; hvor sæson-faktoren muligvis sætter ind allerede i maj-juni. Dette baserer vi på, at kontakttallet i Danmark på 0,9 ikke steg betydeligt i forbindelse med de tre genåbningsfaser mellem april og juni. Vi vurderer, at den konkrete sæsoneffekt vil være nemmere at kvantificere på baggrund af overgangen fra sommer til vinter 2020 end på baggrund af foråret 2020, dels grundet bedre overvågning og en mere veldefineret nedlukning, dels grundet en stigning af både tilfælde og dødsfald på trods af de skærpede restriktioner i efteråret 2020.

5. **I sommeren 2020 var sæsoneffekten formodentlig større, end Kissler et al vurderer**

Data fra planlagte danske kirurgiske patienter er et godt ikke-biased datasæt, som viser, at R_t var ~ 1 fra ultimo juni til medio august – et tidsrum hvor Danmark stort set var genåbnet, og få restriktioner blev fastholdt. Fra medio august til medio september steg kontakttallet til omkring 1,2-1,3, dvs. en 20-30% forøgelse. Sæsoneffekten fra sommer til vinter må derfor have været endnu højere. På den baggrund vurderer vi, at Kissler et al's [18]estimat for sæsonbetonethed af sæson-coronavirus undervurderer effekten på COVID-19 pandemien.

6. **Variant B117s forhøjede smitsomhed kan resultere i mindre sæsoneffekt i sommeren 2021**

I sommeren 2021 er der i Danmark en ny situation med B117-varianten, som forventes at resultere i et højere kontakttal. B117 vurderes at være omtrent 50% mere smitsom, med R_0 mellem 3,1 og 3,6. Sæsoneffekt er derfor muligvis ikke nok til at opveje den øgede smitsomhed, medmindre tiltag opretholdes og styrkes. Derimod kan den forventede stigning i vaccinedækningen medføre, at epidemien kan kontrolleres ved delvis og stigende grad af flokimmunitet hen over sommeren.

1. Ørsted, et al. (2013) The first, second and third wave of pandemic influenza A (H1N1)pdm09 in North Denmark Region 2009–2011: a population-based study of hospitalizations. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 7(5), 776– 782.
2. Mummert A, Weiss H, Long LP, Amigó JM, Wan XF. A perspective on multiple waves of influenza pandemics. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e60343. doi: 10.1371/journal.pone.0060343. PMID: 23637746; PMCID: PMC3634039.
3. Charlotte Jackson, Emilia Vynnycky, Punam Mangtani, Estimates of the Transmissibility of the 1968 (Hong Kong) Influenza Pandemic: Evidence of Increased Transmissibility Between Successive Waves, *American Journal of Epidemiology*, Volume 171, Issue 4, 15 February 2010, Pages 465–478, <https://doi.org/10.1093/aje/kwp394>.
4. Stuart-Harris CH. Pandemic influenza: an unresolved problem in prevention. *J Infect Dis*. 1970 Jul-Aug;122(1):108-15. doi: 10.1093/infdis/122.1-2.108. PMID: 4914941.
5. Miller, M.A., et al., *The Signature Features of Influenza Pandemics — Implications for Policy*. *New England Journal of Medicine*, 2009. **360**(25): p. 2595-2598.
6. Viggo Andreasen, Cécile Viboud, Lone Simonsen, *Epidemiologic Characterization of the 1918 Influenza Pandemic Summer Wave in Copenhagen: Implications for Pandemic Control Strategies*, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 197, Issue 2, 15 January 2008, Pages 270–278, <https://doi.org/10.1086/524065>.
7. Simonsen, L., Upublicerede data.
8. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 2001 May-Jun;7(3):369-74. doi: 10.3201/eid0703.010301. PMID: 11384511; PMCID: PMC2631809.
9. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2014 Sep 4;14:480. doi: 10.1186/1471-2334-14-480. PMID: 25186370; PMCID: PMC4169819.
10. Bjørnstad, O.N., B.F. Finkenstädt, and B.T. Grenfell, *DYNAMICS OF MEASLES EPIDEMICS: ESTIMATING SCALING OF TRANSMISSION RATES USING A TIME SERIES SIR MODEL*. *Ecological Monographs*, 2002. **72**(2): p. 169-184.
11. C. Jessica E. Metcalf, Ottar N. Bjørnstad, Bryan T. Grenfell and Viggo Andreasen. *Seasonality and comparative dynamics of six childhood infections in pre-vaccination Copenhagen Proc. R. Soc. B (2009) 276, 4111–4118*.
12. Nelson MI, Simonsen L, Viboud C, Miller MA, Holmes EC (2007) Phylogenetic analysis reveals the global migration of seasonal influenza A viruses. *PLoS Pathog* 3(9): e131. doi:10.1371/journal.ppat.0030131.
13. Viboud C, Alonso WJ, Simonsen L (2006) Influenza in Tropical Regions. *PLoS Med* 3(4): e89. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030089>.
14. https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/.
15. Tamerius JD, Shaman J, Alonso WJ, Bloom-Feshbach K, Uejio CK, Comrie A, et al. (2013) Environmental Predictors of Seasonal Influenza Epidemics across Temperate and Tropical Climates. *PLoS Pathog* 9(3): e1003194. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003194>.
16. te Beest DE, van Boven M, Hooiveld M, van den Dool C, Wallinga J. Driving factors of influenza transmission in the Netherlands. *Am J Epidemiol*. 2013 Nov 1;178(9):1469-77. doi: 10.1093/aje/kwt132. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24029683.
17. Seasonal influenza 2011-2012 in Europe (EU/EEA countries), 9 March 2012, ECDC: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1203_12-TER-Seasonal-influenza-risk-assessment.pdf.
18. Kissler, S.M., et al., *Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period*. *Science*, 2020. **368**(6493): p. 860-868.
19. Chan K-H, Sridhar S, Zhang RR, et al. Factors affecting stability and infectivity of SARS-CoV-2. *J Hosp Infect* 2020; 106: 226–31.
20. Seasonality and its impact on COVID-19
Joint NERVTAG/ EMG Working Group

Kath O'Reilly, John Edmunds, Allan Bennet, Jonathan Reid, Peter Horby, Catherine Noakes
21 st October 2020

Link:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/933226/S0825_NERVTAG-EMG_Seasonality_and_its_impact_on_COVID-19.pdf.

21. Dabisch P, Schuit M, Herzog A, et al. The Influence of Temperature, Humidity, and Simulated Sunlight on the Infectivity of SARS-CoV-2 in Aerosols. *Aerosol Science and Technology* 2020; 0: 1–15.
22. Sagripanti J-L, Lytle CD. Estimated Inactivation of Coronaviruses by Solar Radiation With Special Reference to COVID-19. *Photochem Photobiol* 2020; 96: 731–7.
23. Cacho, P.M., Hernández, J.L., López-Hoyos, M. et al. Can climatic factors explain the differences in COVID-19 incidence and severity across the Spanish regions?: An ecological study. *Environ Health* 19, 106 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00660-4>.
24. Walrand, S., Autumn COVID-19 surge dates in Europe correlated to latitudes, not to temperature-humidity, pointing to vitamin D as contributing factor. *Scientific Reports*, 2021. **11**(1): p. 1981.
25. Moozhipurath, R.K., L. Kraft, and B. Skiera, Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. *Scientific Reports*, 2020. **10**(1): p. 17705.
26. <https://experience.arcgis.com/experience/aa41b29149f24e20a4007a0c4e13db1d>.
27. Briz-Redón Á, Serrano-Aroca Á. The effect of climate on the spread of the COVID-19 pandemic: A review of findings, and statistical and modelling techniques. *Progress in Physical Geography: Earth and Environment*. 2020;44(5):591-604. doi:10.1177/0309133320946302.
28. DMI 2021 - Dansk Meteorologisk institut, DMI's frie data <https://www.dmi.dk/frie-data/> - Tilgâet 08/03-2021.
29. TEMIS 2021 - Tropospheric Emission Monitoring Internet Service, European Space Agency - www.temis.nl - Tilgâet 08/03-2021.
30. Observed Air Temperature, Humidity, Pressure, Cloud Cover and Weather in Denmark - with Climatological Standard Normals, 1961-90, DMI. Link: https://www.dmi.dk/fileadmin/user_upload/Rapporter/TR/1999/tr99-5.pdf.
31. Poorna R, Biswal N. Respiratory infections: Role of Vitamin D and surfactant proteins A and D. *Lung India* 2020; 37: 421–4.
32. Maxwell, J. (1994). Seasonal variation in vitamin D. *Proceedings of the Nutrition Society*, 53(3), 533-543. doi:10.1079/PNS19940063.
33. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583.
34. Kudo E, Song E, Yockey L, et al. Low ambient humidity impairs barrier function and innate resistance against influenza infection. - Abstract - Europe PMC. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 116: 10905–10.
35. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol* 2020; 7: 83–101.
36. Gog JR, Ballesteros S, Viboud C, et al. Spatial Transmission of 2009 Pandemic Influenza in the US. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(6):e1003635. Published 2014 Jun 12. doi:10.1371/journal.pcbi.1003635.
37. Hayward A. Factors affecting non-household contact rates and indoor crowd exposure prior to the COVID-19 pandemic – an analysis of Flu Watch data 2006/7-2009/10.
38. Sandmann F, van Leeuwen E. Short review of time-use data, seasonality, and COVID19. (unpublished analysis).

39. Pan S, Xiong Y, Han Y, et al. A study on influential factors of occupant windowopening behavior in an office building in China. *Building and Environment* 2018; 133: 41–50.
40. https://hope-project.dk/#/reports/Adfaerdsindikatorer_Vinteren_20-21.
41. <https://github.com/OxCGRT>.
42. <https://opendata.ecdc.europa.eu/covid19/nationalcasedeath/csv>.
43. Eksperttræport af d. 23. oktober 2020, SSI. Link:
<https://files.ssi.dk/eksperttræport-af-den-23-oktober-2020-incidens-og-fremskrivning-af-covid19-tilfælde>.
44. Pressemeddelelse med resultater fra Novavax-studier
<https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>.
45. The COVID Tracking Project 2021 - Dataopsamlingstjeneste
<https://covidtracking.com/> - Tilgået 08/03-2021.