

notat

COVID-19-EPIDEMIEN:

Covid-19: Letalitet og
infeksjonsletalitet for alvorlig
Covid-19, 1. oppdatering
– en hurtigoversikt

Tittel Covid-19: Letalitet og infeksjonsletalitet for alvorlig Covid-19, 1. oppdatering – en hurtigoversikt.

English title COVID-19: Case fatality rate and infection fatality rate for serious Covid-19, 1st update – a rapid review.

Institusjon Folkehelseinstituttet

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Lene Kristine Juvet, *fagdirektør*, *Ida Laake*, *seniorforsker*,
Didrik F Vestrheim, *overlege*, *Folkehelseinstituttet*

ISBN 978-82-8406-088-0

Notat Mai – 2020

Publikasjonstype Hurtigoversikt

Antall sider 20

Oppdragsgiver Folkehelseinstituttet

Sitering Juvet LK, Laake I, Vestrheim DF: Letalitet og infeksjonsletalitet for alvorlig Covid-19 – 1. oppdatering – en hurtigoversikt. Hurtigoversikt 2020. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.

Hovedfunn

Funnene i denne hurtigoversikten baserer seg på raske søk i PubMed, LitCovid og MedRxiv, samt manuelle søk på nettsider. En forsker har gjort oppgaven med å gjennomgå søketreff og oppsummerte resultatene. En annen forsker gikk nøye igjennom tall og teksten i rapporten. Vi valgte denne framgangsmåten fordi det var viktig å få fram forskningsresultatene raskt, selv om det innebærer risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon og kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Sammenheng mellom alder og letalitet for Covid-19

Med økende alder ser det ut til å være en økende andel av covid-19-pasienter som trenger sykehusinnleggelse og som vil trenge intensivbehandling. Letalitet beregnes som andelen døde blant alle syke innenfor en tidsperiode. Statistikk fra mange land hvor letalitet eller det engelske begrepet case fatality rate (CFR) er regnet ut, viser tydelig at letaliteten av covid-19 er høyere for de eldste. Vi har funnet data for fire land som har sett på aldersrelatert letalitet (Kina, Italia, Sør-Korea og USA) og for disse landene er tallene for hver aldersgruppe forholdsvis like, spesielt for de yngre aldersgruppene. Data fra noen flere land viser at letalitetsrater for hele befolkningen varierer mye mellom land, innad i forskjellige regioner i land og mellom tidspunkter. Dette kan forklares av ulik alderssammensetning av befolkningen samt forskjellige teststrategier i forskjellige land. I tillegg ser vi svært høye letalitetsrate i visse regioner i Kina og Italia. En studie har modellert data fra Kina men har tatt hensyn til demografi og underreportering, som gjør det vanskelig å regne ut letalitetstall under en epidemi og kommet til en letalitets rate på 1,38 % (1.23-1.53). Studien viser at letaliteten i aldersgruppen <60 år er 0.318 % (0.274–0.378), mens i aldersgruppen 60 år eller eldre er den 6.38 % (5.70–7.17).

Framover er det ventet å komme mer data på antall som også har vært smittet uten å være i de opprinnelige testkategoriene (basert på antistoffer mot SARS-Cov-2), dette for å beregne infeksjons-letaliteten som er lavere en letalitetsraten. Studier fra USA, Italia og Tyskland har beregnet seg frem til estimater for infeksjons-letaliteten på rundt 0,5 %.

Faktorer som påvirker letalitet

Avgjørende for letalitet er hvor mange som er påvist med sykdommen (nevneren i brøken). For land som har testet svært mange med mild eller ingen sykdom vil flere

av denne gruppen være blant de som tester positivt, og letaliteten vil bli lavere. I tillegg kan kriteriene for når Covid-19 regnes som dødsårsak være av betydning, dette har variert mellom land til nå. Risikoen for alvorlig forløp og død ved covid-19 er høyest hos personer med høy alder og underliggende sykdom. Det kan være vanskelig å fastslå dødsårsaken hos personer som dør etter å ha fått påvist covid-19. Dødsårsaken kan bli gjennomgått og vurdert i etterkant av pandemien. Dessverre vil også nesten alle helsesystemer uansett hvor gode helsesystemer forskjellige land har bli overveldet av sykdomstilfeller under et utbrudd. Dette kan også påvirke letalitetstallen i mange land i tiden fremover. Framover er det ventet å komme mer data basert på antistoffer mot SARS-Cov-2 som kan gi bedre estimater til å beregne infeksjonsletaliteten.

Key messages

The findings in this memo are based on rapid searches in PubMed, LitCovid and MedRxiv, as well as manual searches on websites. Two researchers shared tasks related to study selection and synthesis of results. In the current situation, there is an urgent need for identifying the most important evidence quickly. Hence, we opted for this rapid approach despite an inherent risk of overlooking key evidence or making misguided judgements.

Estimates of fatality rates for Covid-19

We selected data from across a range of surveillance studies and webpages, to obtain an overview at this point of time during the pandemic. From four countries we managed to find estimates of age-stratified case fatality ratio (China, Italy, South Korea and USA). The age-stratified case fatality range is very similar for the younger age groups. For some additional countries we found the case fatality rate for the whole population. These numbers differ across sites, mainly because of the denominator populations in these datasets. Dividing the cumulative number of deaths by the cumulative reported case will underestimate the true fatality ratio, especially early in the growing epidemic. A recent study has correlated for censoring, demography and under-ascertainment to calculate an estimate case fatality rate of 1.38% (1.23-1.53) for China. They estimate age related case fatality rate for <60 years to be 0.318% (0.274-0.378), while for ages 60 years or older the CFR was 6.38% (5.70-7.17). Information from large scale testing and seroprevalence studies should soon give us a clearer picture of the true frequency of infections and thus more accurate assessments of the overall infection fatality rate. These data from USA, Santa Clara, Italy and Germany suggest that many infections are either asymptomatic or mildly symptomatic and thus do not come to medical attention and will not be accounted for in the case fatality rate and suggest infection fatality rates to around 0,5 %.

Factors that can explain the different data in fatality rates across countries

That the observed CFR is higher in some countries, e.g. Italy, than other may be related to three factors: population age, definition of Covid-19 related death and testing strategies. In addition, the delay between testing and mortality in the numbers of early epidemic is a crucial bias. In a pandemic like Covid-19, even advanced health-care systems be overwhelmed by the increased hospitalisation and will influence the

case fatality rate in the near future. Information from large scale testing and seroprevalence studies should soon give us a more accurate assessments of the overall infection fatality rate

Innhold

HOVEDFUNN	2
KEY MESSAGES	4
INNHold	6
PROBLEMSTILLING	7
BAKGRUNN	8
METODE	10
RESULTATER	11
Letalitet i befolkninger og ved forskjellig alder.	11
Faktorer som kan forklare at letalitetstallene varierer	16
DISKUSJON	17
REFERANSER	19

Problemstilling

I forbindelse med det pågående covid-19-utbruddet er det viktig å samle informasjon om hvilke pasientgrupper som er mest utsatt. Utbruddsgruppa ved Folkehelseinstituttet har bedt oss utarbeide en rask kartlegging og oppsummering av hva som finnes av forskning om letalitet i forskjellige befolkninger og aldersgrupper, samt diskutere hva som gjør at tallene varierer.

Bakgrunn

Det første tilfellet av covid-19 ble rapportert fra Kina til WHO 31 desember 2019. I januar 2020 ble det tydelig at sykdomsmenn var svært smittsom og mange døde i Kina. Til Europa kom viruset senere, og en har fulgt en særlig økning i Italia, hvor det første tilfellet ble påvist i februar. Antallet tilfeller økte raskt og Italia fikk etter hvert flere dødsfall av Covid-19 enn Kina. Pandemien brer seg raskt og pr 24 april har USA, UK, Spania og Frankrike også svært høye dødelighetstall..

På engelsk kalles letalitet for «case fatality rate». En artikkel i Tidsskriftet for Legeforeningen (1) har definert begrepene mortalitet, letalitet og dødelighet.

- Mortalitet (befolkningsdødelighet) hvor stor andel av befolkningen som dør i løpet av en gitt tidsperiode (f.eks. ett år)
- Letalitet (sykdomsdødelighet) hvor mange av dem som har fått sykdommen, som dør av sykdommen i løpet av en gitt tidsperiode (f.eks. ett år)
- Dødelighet er en fellesbetegnelse for mortalitet og letalitet

Letalitet angir andelen syke som dør av den sykdommen de er rammet av i løpet av en gitt tid, og er et mål på hvor alvorlig sykdommen er. I nevneren inngår av den grunn bare de som har fått sykdommen (1).

For både mortalitet og letalitet finner vi risikopopulasjonen i nevneren, dvs. den befolkning som kan risikere å ende opp i telleren. Man kan si at mortaliteten av rabies i Norge er svært lav, det er svært få som dør i forhold til befolkningen som kan bli rammet. Letaliteten av sykdommen er derimot svært høy: mange av dem som blir smittet, dør av sykdommen (1).

I tillegg brukes også begrepet infeksjons letalitet (infection fatality rate), dvs. andelen døde av de som har en infeksjon som kan lede til dødsfall. Denne vil være lavere enn letaliteten (case fatality rate).

En kommentarartikkel fra Singapore har beskrevet erfaringer og hva man har lært av tidligere pandemier. Der oppsummerer og sammenligner de andre pandemier og epidemier for å sette koronaviruset (SARS-CoV-2) i en sammenheng med hensyn til Ro (Ro: det basale reproduksjonstallet, hvor mange personer som blir smittet av en

syk person i en befolkning uten beskyttelse/immunitet), letalitet og antall døde (2)

(se tabell 1).

Tabell 1. Sammenligning av R_0 , letalitet og antall døde ved andre pandemier og epidemier (2). NB kopi fra studien og referanser i tabellen er referanser i artikkelen (2).

Table I. A comparison between epidemic coronaviruses and seasonal/pandemic influenza viruses.

Virus	R_0	Infection fatality rate	Estimated mortality	Reference
SARS-CoV-2	2.0–2.5	0.3%–1.0%	Unknown	6, 7
SARS-CoV	0.7–1.2	9.6%	774 in 2003	8
MERS-CoV	0.4–1.4	34.4%	858 in 2012–2019	8
Seasonal influenza	0.9–2.1	0.004%–0.008%	291,243–645,832 per year	9, 10
Influenza A(H1N1)pdm09	1.4–1.6	< 0.1%	151,700–575,500 in 2009	9, 11
1918 pandemic influenza A	1.4–2.8	> 1.0%	50 million	9, 12

R_0 : basic reproduction number; MERS-CoV: Middle East respiratory syndrome-related coronavirus; SARS-CoV: severe acute respiratory syndrome coronavirus

Metode

Vi gjorde søk i PubMed, LitCov samt MedRxiv etter systematiske oversikter og andre forskningsartikler. Vi søkte også på nettsider for å finne nyere informasjon fra utvalgte land. Studier publisert i MedRxiv er tidlig utgaver av artikler som ikke er fagfellevurdert, og kan endres etter fagfellevurdering når de publiseres i de ordinære medisinske tidsskrifter.

Et systematisk søk for denne problemstillingen vil ikke gi samme nytte under en pandemi, da nyere artikler vil basere seg på nyere dødelighetstall.

Hurtigoppsummeringen ble første gang publisert 4. april, siden ble den oppdatert med søk etter studier 24. april 2020.

En forsker søkte og gjennomgikk søketreff, valgte ut, og oppsummere forskningsresultatene. En annen forsker gikk nøye igjennom tall og teksten i rapporten.

Frode Forland (fagdirektør, FHI) har lest gjennom notatet før publisering.

Ettersom det har vært viktig å få fram forskningsresultatene raskt, har vi valgt denne framgangsmåten, selv om den innebærer en risiko for at vi kan ha oversett viktig dokumentasjon, og at vi kan ha gjort feilvurderinger underveis.

Dette er en hurtigoppsummeringen som svar på bestilling 21. mars 2020.

Resultater

I første del av resultatkapittelet presenterer vi en oppsummering av de deskriptive studiene vi har funnet i artikler og på nettsider. Oversikten baserer seg på 13 studier (3-15), to systematiske oppsummeringer (16, 17) og tre nettsider (18-20).

I andre del av resultatkapittelet oppsummerer vi hva som kan være grunnen til at letalitetstallene under en pandemi varierer mye.

Letalitet i befolkninger og ved forskjellig alder.

Alder og letalitet

Estimatene for letalitet vil endre seg i tiden fremover, og ingen oversikt vil være oppdatert før pandemien er over. En systematisk oversikt som oppsummerte 10 kinesiske studier viste til en letalitet (CFR) på 7 % (21). Søket var oppdatert i februar og inkluderte 61 dødsfall. Nyere studier og info fra flere nettsider ble funnet og vurdert som viktigere bidrag siden de hadde nyere data på dødelighet.

Letaliteten pr 17 mars i Italia var 7,2 % (4). I Kina var den pr 11 februar totalt 2,3 % (4, 10) (se tabell 2 og 3). Tallene baserer seg på antall døde dividert på antallet som har testet positivt og har ikke tatt i betraktning smittede som ikke er testet eller ikke har symptomer. Flere studier og websider viser til letalitetsrater for hele befolkninger. En studie viste til tall fra Kina med og uten Hubei Provinsen (episenteret i Kina), og viser også til tall for 82 sammenstilte land (med unntak av Kina, Iran og Italia som da hadde de høyeste letalitetstallene) (6). Tyskland har en høy testaktivitet, og har hatt færre dødsfall. Per 28 mars er 120,000 personer testet per uke, og mange med milde eller ingen symptomer er identifisert. I Tyskland har 53,340 testet positivt for SARS-CoV-2, og 397 dødsfall er registrert per 28 mars. Dette gir en letalitetsrate på 0,74 % (19). I Italia vises det til regioner som er hard rammet, sammenlignet med resten av Italia som ikke er i episenteret (13). En sammenstilling av estimater fra forskjellige land, regioner og tidspunkt finnes i tabell 2 og 3. Island er også et land som har testet mange personer og DeCode har testet 5,571 islendinger i den generelle befolkningen, der fant de at 48 av prøvene var positive for SARS-CoV-2 men ingen dødsfall på det tidspunktet (22). Det er mulig å finne andre tall fra media,

og tallene endrer seg fra dag til dag. Dette tyder på at det er stor usikkerhet omkring tallene, da de fleste land kun tester syke pasienter i starten av en epidemi.

Tabell 2. Sammenligning av letalitet i forskjellige befolkninger i epidemien.

Land	Tyskland (19) Per 28 mars.	Korea (18) Per 24 mars	Kina med Hubei (6) Per 5 mars	Kina uten Hubei (6) Per 5 mars	82 land* (6) Per 5 mars	Italia Lombardia (13) Per 15 april	Italia Veneto (13) Per 15 april	Italia (resten) (13) Per 15 april
Totalt antall dødsfall	397	111	3 015	113	27	11 377	940	9 328
Total letalitet	0,74 %	1,2 %	3,7 %	0,9 %	1,2 %	18,3 %	6,4 %	1,6%

* 82 land, hvor Kina, Italia og Iran ikke er tatt med.

Den estimerte letaliteten varierer mye mellom land, mellom forskjellig regioner innad i et land og ved forskjellig tider fra de samme landene. Dette viser at det er stor usikkerhet i tallene for letalitet under epidemien (tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over letalitet ved forskjellig tidspunkter i epidemien (16, 20)

Land	Totalt antall Covid-19 dødsfall, total letalitets-rate (%)		
	16 mars	3 april	24 april
Norge	1, 0,09 %	42, 0,85 %	194, 2.62 %
Sverige	3, 0,3 %	282, 5,16 %	2 152, 12,25 %
Danmark	1, 0,11%	123, 3,63 %	403, 4.91 %
Island	0, 0%	4, 0,30 %	10, 0.58 %
Finland	0, 0%	19, 1,25 %	172, 3,91 %
UK	35, 2,5 %	2 921,8,66 %	18 738, 13,57 %
Italia	1 809, 7,31%	13 917, 12,1%	25 549, 13,45 %
Spania	288, 3,71 %	10 003, 9,98 %	22 524, 10,25 %
Frankrike	127, 2,36 %	4 490, 7,70 %	21 856, 13,82 %
Sør-Korea	75, 0,91 %	174, 1,73 %	240, 2.24 %
USA	41, 2,44%	4793, 2,24 %	50 243, 5.67 %
Kina	3 218, 3.97 %	3 331, 4,02 %	4 632, 5.50 %

Studiene som så på letaliteten i Kina og Italia hadde også data som viste til en aldersrelatert letalitet. En studie viser til tall fra Sør Korea (12). Vi fant i tillegg nyere tall fra Sør-Korea i et videointervju fra 24. mars (18). Tallene er usikre, men det ble

sagt at det var nasjonale tall og de viste til aldersrelatert letalitetsrate. Letaliteten er lav i de yngste aldersgruppene, men stiger kraftig med økende alder. I alle aldersgrupper inntil 50 år er estimatene svært like (tabell 4). En amerikansk studie fra CDC (Center of Disease Control) viser til tilsvarende aldersrelaterte letalitetsratioer (11).

I februar lå et stort cruise skip *Princess Diamond* i karantene utenfor Hong Kong. På skipet var det 3711 personer (2666 passasjerer, hovedsakelig eldre mennesker, pluss besetningen på 1045 personer). Skipet er en av de få stedene til nå hvor en har studert COVID-19 i et lukket, kontrollert område (3). Alle passasjerene ble testet, noen flere ganger. Av 700 som ble smittet på skipet, hadde 18 % ingen symptomer. Mange av passasjerene var eldre mennesker og det viser at eldre også kan bli smittet uten å ha symptomer. Med data fra skipet har man tidlig antatt at dødeligheten lå på rundt 1.1 % etter at på 6 personer var døde trolig (3). Flere artikler har senere omtalt cruiseskipet, og viser at letaliteten varierer med tiden ettersom dødstallene stiger noe etter en tid. Det siste tallet basert på www.worldometer.info/corona ser ut til å være 13 dødsfall per 24 april. Det er også fortsatt flere pasienter under intensiv behandling (5) som kan gi noe høyere letalitet.

Halvparten av dødsfallene i Italia var hos pasienter over 80 år (52,3 %). Tilsvarende var halvparten av dødstallene i Kina hos pasienter over 70 år (4). Dette kan forklares med at alderssammensetningen i disse to land er svært forskjellig, hvor Italia har en demografi med en mye høyere gjennomsnittsalder og dermed langt flere som er over 80 år (4). I alle land vist til i studiene (tabell 4) er letaliteten høyest i aldersgruppene 70-79 og ≥ 80 år. I tillegg fant vi estimer for letalitet fra en studie som hadde modellert aldersrelatert letalitet fra Kina og hvor de hadde korrigert for demografi og underrapportering (cases som ikke er fanget opp) fra de opprinnelige tallene (5). I studien som modellerte letalitet for forskjellige aldersgrupper har de konkludert at letaliteten for aldersgruppen <60 år er 0.318 % (0.274–0.378), mens den er 6.38 % (5.70–7.17) for aldersgruppen 60 år eller eldre (5).

Tabell 4. Sammenligning av letalitet (CFR) i forskjellige befolkninger med henblikk på alder

Alders-grupper	Korea (18) Per 24 mars	Italia (4, 10) Per 17 mars	USA (11) per 16 mars	Kina (4) Per 11 februar	Modellerte justerte tall (5) basert på data fra Kina Per 11 februar.
0-9	0	0		0	0,00260% (0,000312-0,0382)
10-19	0	0	0	0,2 %	0,0148 % (0,00288-0,0759)
20-29	0	0		0,2 %	0,06 % (0,0317-0,132)
30-39	0,1 %	0,1 %	0,1 %*	0,2 %	0,146 % (0,103-0,255)
40-49	0,1 %	0,4 %	0,5 %*	0,4 %	0,295 % (0,221-0,422)
50-59	0,4 %	1,0 %		1,3 %	1,25 % (1,03-1,55)
60-69	1,5 %	3,5 %	2,7 %*	3,6 %	3,99 % (3,41-4,55)
70-79	6,5 %	12,8 %	4,3 %*	8,8 %	8,61 % (7,48-9,99)
80 og over	11,6 %	20,2 %	10,4 %*	14,8 %	13,4 % (11,2-15,9)
Totalt antall dødsfall	111	1625	44	1023	1023
Total letalitet	1,2 %	7,2 %	N/A	2,29 % (2,15-2,43)	1,38 % (1,23-1,53)

*I studien fra USA ble det rapportert aldergruppene 0-19, 20-44, 45-54, 55-64, 64-74, 75-84 og >85 år. Det frem kom ikke noe tall fra studien på total letalitet. N/A; not available

Alder og infeksjons-letalitet

Et bedre mål enn letalitets-raten vil være infeksjons-letalitet (IFR), som beskriver dødsfall delt på hvor mange som har hatt SARS-CoV-2 infeksjon. En systematisk litteraturstudie viser til at mellom 5 % og 80 % testet for SARS-CoV-2 kan være asymptomatiske, og at symptombasert screening vil ha store mangler (17). Foreløpig er det få studier som har gjort antistoffanalyser av større befolkningsgrupper hvor de som er og har vært syke er inkludert. Tallene fra *Diamond Princess* basere seg på en eldre aldergruppe (hovedsakelig 50-70 år) og det har blitt estimert en infeksjons-letalitetsrate på 2,3 %. En seroprevalens (antistoff) studie fra Santa Clara fylke, California med 3 330 voksne viser at det er langt flere som er eller har vært SARS-CoV-2 positive enn de som opprinnelig ble testet (7). De anslår at tallet på de testete er 50-85% lavere enn det reelle tallet på de som har hatt infeksjonen, og angir 1-5 ganger høyere tall for letalitetsraten enn infeksjons-letalitetsraten. Studien angir infeksjons-

letalitetsraten til å være 0,1-0,2 % i Santa Clara fylke (7, 8). Tilsvarende er det vist til en infeksjons-letalitetsrate på 0,37 % i Bonn i Tyskland ved testing av rundt 500 personer (15). I studien fra imperial College som modellerte letalitet for forskjellige aldersgrupper basert på kinesiske tall har de konkludert i infeksjonsletalitet for aldersgruppen <60 år er 0.145 % (0.0883–0.317), mens den er 3.28 % (1.82–6.18) for aldersgruppen 60 år eller eldre (5). En studie som har sett på tall fra Italia, angir at det i Italia sannsynligvis er en enda høyere dødelighet enn vist ved Covid-19 rapporterte dødsfall, og har derfor inkludert dette i de modellerte tallene fra de områdene som har vært hardest rammet i Italia (9). Total infeksjonsletalitet anslås i studien til å ligge rundt 0,5 % noe de også finner med sine moduleringer for estimerer i NY og Santa Clara (9). Studiene som har estimert aldersrelatert infeksjons-letalitetsrate er oppsummert i tabell 5. Det er samsvar mellom studiene for de forskjellig aldersgruppene, men det knytter seg noe usikkerhet rundt alle disse tallene siden det er modellerte tall (5, 9).

Tabell 5. Sammenligning av infeksjonsletalitet (IFR; infection fatality rate) med henblikk på alder.

Alders-grupper	Modellerte justerte tall (5) basert på data fra Kina. Per 11 februar	Italia, Lombardia, modellerte tall. per 11 april (9)	Italia, Lombardia, modellerte tall fra estimerte DP gjennom- snitt. per 11 april (9)
0-9	0,00161% (0,000158- 0,0249)	N/A	N/A
10-19	0,00695 % (0,00149-0,0502)	N/A	N/A
20-29	0,0309 % (0,0138-0,0923)	N/A	N/A
30-39	0,0844 % (0,0408-0,185)	N/A	N/A
40-49	0,161 % (0,0764-0,323)	0,03 %	0,04 % (0,02-0,07)
50-59	0,595 % (0,344-1,28)	0,14 %	0,16 % (0,08-0,29)
60-69	1,93 % (1,11-3,89)	0,57 %	0,65 % (0,32-1,16)
70-79	4,28 % (2,45-8,44)	2,29 %	2,60 % (1,30-4,66)
80-89	7,8 % (3,8-13,3)*	5,94 %	6,76 % (3,37-12,1)
90 og over		12,9 %	14,60 % (1,30-4,66)
Totalt antall dødsfall	1023	12074	12074
Total infek- sjonsletalitet	0,657 % (0,39-1,33)	0,84 %	0,23 % (0,12-0,41)

DP; Diamond Princess, N/A; not available. *tall for aldersgruppen 80 eller over.

Dødeligheten er høyest hos den eldre aldersgruppen, og som i tillegg oftere har flere underliggende sykdommer og tåler dårligere å få en SARS-CoV-2 infeksjon. Per april viser tall fra Nederland, Italia og New York at blant alle døde er andelen døde blant

de under 65 år og uten underliggende sykdommer svært lav, henholdsvis 0,3 %. 0,7 % og 1,8 % av de døde (8).

Faktorer som kan forklare at letalitetstallene varierer

I en pågående epidemi er det vanskelig å få gode estimater på letalitet. Tallene vil variere med tidspunktet i epidemien befolkningen er i. I en tidlig epidemifase med rask endring i smittede, vil tallene endres raskt, noe vi viser i tabell 4. Vi ønsker derfor å vise til de viktigste faktorene som kan påvirke letalitets tallene.

Faktorer som bidrar til at det er forskjellige tall:

- Demografi, i befolkninger med stor andel av eldre vil den totale letaliteten i befolkningen bli høyere (23).
- Hvem som blir testet er avgjørende. Hvis en kun tester de som er syke og innlagte vil letaliteten bli høyere enn om mange med milde symptomer også blir testet (23).
- Hvilke kriterier som er satt ifht hvem som får dødsårsak Covid-19. Hvis alle som har testet positive for koronavirus får dette registret som dødsårsak, vil letaliteten over-estimeres. Dette kan variere ved nye sykdommer hvor det ikke er satt standardiserte kriterier for dødsårsak (23).
- I en fase av utbruddet der antall testede og positive endrer seg raskt vil også letaliteten kunne endre seg ved at det er en forsinkelse fra testing til sykehusinnleggelse og til død (5).

Dessverre vil også alle helsesystemer, uansett hvor gode helsesystemer forskjellige land har, kunne bli overveldet av sykdomstilfeller under et utbrudd. Dette har og kan påvirke letalitetsestimatene i mange land i tiden fremover (5).

Diskusjon

Den endelig letalitet (CFR) for SARS-CoV-2, viruset som gir sykdommen Covid-19, vil sannsynligvis bli lavere enn estimatene så langt tilsier (23). I tidligere pandemier og epidemier, som H1N1 (2009) og SARS (2015), har letaliteten vært høyere under forløpet av utbruddet. For H1N1 bidro også faktorer som mottakeligheten i befolkningen, symptomatiske infeksjoner og variasjon i testing til forskjellige tall for letalitet (23). Det beste estimatet så langt er sannsynligvis estimatene fra modelleringsstudien fra Imperial College, London, der de konkluderte med at letaliteten i aldersgruppen <60 år er 0,318 % (0,274-0,378), mens den for aldersgruppen 60 år eller eldre er 6,38 % (5,70-7,17) (5).

Siden infeksjonsletalitet beregner andelen døde av de som har en infeksjon (også de uten symptomer) som kan lede til dødsfall, vil denne være lavere enn letaliteten, og er en mer reell rate. Estimaterne pr april basert på seroprevalens anslår infeksjonsletalitetsraten til under 0,5 % (7, 9, 15). Fra dagens ståsted har SARS-CoV-2 en høyere letalitet enn sesonginfluensa og noe høyere letalitet enn for H1N1 pandemien i 2009. Dette diskuteres nå i enda større grad etter at det er begynt å komme seroprevalens-studier som kan måle både de som har og har hatt infeksjon uten symptomer (24). Det diskuteres også om det er en høyere dødelighet enn de offisielle Covid-19 dødstall. Når totale dødelighetstall er sammenlignet med tall fra tidligere år (9, 25), er tallene for 2020 mye høyere i mange land (25). Tallene som presenteres her er derfor foreløpige og usikre.

Island fortsetter å teste mange og 6 % av befolkningen er testet per 4 april (26). Ved en målrettet testing fant de 13,3 % positive for SARS-CoV-2 mens testing i den generelle befolkningen ga 0,8 % positive, ved screening i en åpen invitasjon fant de 0,6 % positive (26), dette viser hvor avgjørende det er hvilken gruppe som blir testet for tallene som blir brukt for letalitet.

Studiene viser til svært få tilfeller av Covid-19 blant barn og unge (5). Det er en studie fra Kina som viser at barn blir smittet i like stor grad som voksne (14). Så det er foreløpig uklart om barn har en annen mottakelighet for sykdom enn voksne (5), og det advares mot å tro det fra de foreløpige dataene. Utvikling og bruk av antiviral behandling, tilgjengelighet og bruk av medisinsk støttebehandling, vil kunne redusere dødeligheten av Covid-19 sykdom (27). En tilgjengelighet av effektive vaksiner vil

også på sikt kunne redusere dødeligheten. Artikkene konkluderer med at SARS-CoV-2 viruset er for smittomt til å bli stoppet, men også for dødelig til å bli ignorert. Nyere studier vil gi bedre estimater på letalitetsrater for Covid-19, og særlig når flere studier av seroprevalens i befolkningene, som utgjør en viktig kilde til infeksjonsletalitetsraten.

Referanser

1. Hem E, Jacobsen GW. [Fatality, lethality or mortality?]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2011;131(23):2374.
2. Hsu LY, Chia PY, Vasoo S. A midpoint perspective on the COVID-19 pandemic. *Singapore Med J.* 2020.
3. Mallapaty S. What the cruise-ship outbreaks reveal about COVID-19. *Nature.* 2020.
4. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020.
5. Robert Verity P, Lucy C Okell P, Ilaria Dorigatti P, Peter Winskill P, Charles Whittaker M, Natsuko Imai P, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020(DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)).
6. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6).
7. Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R, et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv.* 2020:2020.04.14.20062463.
8. Ioannidis JPA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *medRxiv.* 2020:2020.04.05.20054361.
9. Modi C, Boehm V, Ferraro S, Stein G, Seljak U. Total COVID-19 Mortality in Italy: Excess Mortality and Age Dependence through Time-Series Analysis. *medRxiv.* 2020:2020.04.15.20067074.
10. Feng et al. 2020 CCDC Weekly / Vol. 2 / No. 8 pg 113-122
11. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343-6.
12. Analysis on 54 Mortality Cases of Coronavirus Disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35(12):e132.
13. Odone A, Delmonte D, Scognamiglio T, Signorelli C. COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. *The Lancet Public Health.*
14. Bi Q, Wu Y, Mei S, Ye C, Zou X, Zhang Z, et al. Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *medRxiv.* 2020:2020.03.03.20028423.
15. Streeck Hea. Vorläufiges Ergebnis und Schlussfolgerungen der COVID-19 Case-Cluster-Study (Gemeinde Gangelt) (german) [Available from: https://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid_19_case_study_gangelt_o.pdf].

16. Oke JH, C. Global Covid-19 Case Fatality Rate. Oxford Covid-19 evidence centre. CEBM Research (updated 24.april 2020) 2020 [Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>].
17. Heneghan CB, J; Jefferson, T. COVID-19: What proportion are asymptomatic? Oxford Covid-19 evidence centre. CEBM Research (updated 8.april 2020). 2020.
18. You tube video Asia boss interview of Professor infection medicine Kim Woo-Ju, Korean Hospital Guro i Seoul, South Korea 2020 [24. mars 2020]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=gAk7aX5hksU>.
19. Germany has a remarkably low coronavirus death rate - why. Business insider 29.03.20 2020 [Available from: <https://www.businessinsider.com/germany-why-coronavirus-death-rate-lower-italy-spain-test-healthcare-2020-3?r=US&IR=T>].
20. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports (situation report 56 and 74) [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>].
21. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J Med Virol. 2020.
22. Large scale testing of general population in Iceland underway. March 15, 2020 Ministry for Foreign Affairs, Prime Minister's Office, Ministry of Health. Government of Iceland 2020 [Available from: <https://www.government.is/news/article/2020/03/15/Large-scale-testing-of-general-population-in-Iceland-underway/>].
23. Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. Covid-19 fatality is likely overestimated. BMJ. 2020;368:m1113.
24. Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What Other Countries Can Learn From Italy During the COVID-19 Pandemic. JAMA Internal Medicine. 2020.
25. Global coronavirus death toll could be 60% higher than reported. Financial Times. 2020 [Available from: <https://www.ft.com/content/6bd88b7d-3386-4543-b2e9-0d5c6fac846c>].
26. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. New England Journal of Medicine. 2020.
27. Zhang C, Huang S, Zheng F, Dai Y. Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. J Med Virol. 2020.

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Mai 2020
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no