

Suplement do Rozdziału 7. Epidemia COVID-19 w Polsce na wiosnę i w lecie 2020:

Badanie seroprewalencji w populacji ogólnej i w grupie pracowników medycznych.

**w ramach umowy nr 6/7/11/NPZ/2019/1094/79 na realizację zadania
pn.: Przygotowanie za 2016 r., 2018 r. i 2020 r. kompleksowej publikacji opisującej sytuację
zdrowotną ludności Polski i jej uwarunkowania
z uwzględnieniem społecznych nierówności
w zdrowiu**

Poddziałanie 3.1 Przeprowadzenie badania ankietowego oraz badania seroprewalencji



*Zadanie realizowane ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2016-2020, finansowane przez
Ministra Zdrowia*

Suplement do Rozdziału 7. Epidemia COVID-19 w Polsce na wiosnę i w lecie 2020:

Badanie seroprewalencji w populacji ogólnej i w grupie pracowników medycznych.

*Magdalena Rosińska, Małgorzata Sadkowska-Todys, Małgorzata Stępień,
Wioleta Kitowska, Małgorzata Milczarek, Grzegorz Juszczyk*

Badania pokazują, że COVID-19 w około 20% do 30% przypadków przebiega bezobjawowo, a większość przypadków objawowych ma łagodny charakter¹. Ciężki przebieg dotyczy około 15% chorych, a bardzo ciężki, wymagający mechanicznej wentylacji – ok. 5%. Biorąc pod uwagę odsetek przypadków o niewielkim nasileniu objawów nie wyklucza się, że część populacji polskiej już nieświadomie przeszła zakażenie SARS-CoV-2. Obecnie nie można stwierdzić, że u osób, które przebyły COVID-19 wytwarza się trwała odporność, potwierdzono pojedyncze przypadki reinfekcji. Pierwszy systematyczny przegląd badań dotyczących utrzymywania się odporności przeciwko SARS-CoV-2 wykazał, że przeciwciała IgG przeciwko COVID-19 zaczynają zanikać już po 2-3 miesiącach od zakażenia, a wiarygodne, powtarzalne dane dotyczące wykrywalności przeciwciał dotyczą miesiąca od wystąpienia objawów². Nowsze doniesienia, w których możliwa była dłuższa obserwacja, wskazują jednak, że u większości przeciwciała, zwłaszcza przeciwko antygenowi S wirusa, mogą się utrzymywać przez co najmniej 6-8 miesięcy³. Biorąc pod uwagę, że większość zakażeń w Polsce miała miejsce w ostatnim kwartale 2020 r. wyniki seroprewalencji w grudniu 2020 r. z dużą dokładnością będą wskazywały na odsetek osób w populacji, które już posiadają odporność przeciwko SARS-CoV-2.

Obecnie szereg krajów prowadzi badania seroprewalencji w celu oceny rzeczywistego rozpowszechnienia zakażeń SARS-CoV-2, lepszego zrozumienia epidemiologii choroby, a także do ewaluacji skuteczności systemu testowania⁴. Jak wynika z przytoczonego przeglądu literatury, badania takie są

¹ Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, Salanti G, Low N. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020 Sep 22;17(9):e1003346. doi: 10.1371/journal.pmed.1003346

² Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Ditttrich S, Emperador D, Hooft L, Leeftang MM, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 25;6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.

³ Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021 Jan 6:eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063.

⁴ Lai CC, Wang JH, Hsueh PR. Population-based seroprevalence surveys of anti-SARS-CoV-2 antibody: An up-to-date review. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec;101:314-322. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.011. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33045429; PMCID: PMC7546669.

lub były prowadzone w wielu krajach w Europie, m.in. w Hiszpanii, Szwajcarii, we Włoszech, Francji, Grecji, w Wielkiej Brytanii, Niemczech, w Niderlandach, w Danii, w Czechach czy na Węgrzech. W wielu krajach, np. w Wielkiej Brytanii i w Niderlandach, badania są prowadzone cyklicznie, w celu oceny zmiany sytuacji epidemiologicznej w czasie, niezależnie od monitorowania wykrywanych przypadków.

Jedną z najczęściej badanych grup są pracownicy medyczni, którzy są uznawani za grupę podwyższonego ryzyka w związku ze zwiększonym narażeniem na kontakt z pacjentami. Czynniki ryzyka dla personelu medycznego dodatkowo obejmują między innymi braki środków ochrony osobistej i narażenia pozazawodowe⁵. Przykładowo w badaniu hiszpańskim seroprewalencja wśród personelu medycznego była najwyższa w grupie personelu pracującego w bezpośrednim kontakcie z pacjentami, niższa w grupie najczęściej pracującej bez kontaktu z pacjentem, a najniższa w grupie pracującej bez kontaktu z pacjentami, i różniła się istotnie pomiędzy regionami kraju⁶. Notuje się również liczne ogniska związane ze służbą zdrowia, zwłaszcza opieką szpitalną.

Cele badania

W celu określenia grupy podwyższonego ryzyka zakażenia, a także określenia grupy osób, które przebyły zakażenie w trakcie fali zachorowań mającej miejsce na jesieni 2020 r. przeprowadzono pilotażowe badanie seroprewalencji COVID-19 włączając w nie województwa mazowieckie, pomorskie i wielkopolskie, w tym powiaty o zróżnicowanej zapadalności rejestrowanej.

Metodyka badania

Badanie seroepidemiologiczne oceniające rozpowszechnienie przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 zostało przeprowadzone w dniach 1.12-23.12.2020 r. w 5 szpitalach znajdujących się w 3 różnych województwach w Polsce – woj. pomorskie (Gdańsk, Wejherowo), mazowieckie (Warszawa, Grójec) oraz wielkopolskie (Krotoszyn). Zapadalność rejestrowaną w tych powiatach w odniesieniu do zapadalności w Polsce przedstawia Rycina 1. Sytuacja epidemiologiczna w wybranych powiatach była zróżnicowana. Zapadalność była stosunkowo niższa niż średnio w Polsce w Grójcu i w Wejherowie (wyłączając drugą połowę grudnia), początkowo wysoka w Krotoszynie, gdzie następnie spadła poniżej średniej, i - odwrotnie – najpierw niższa a następnie wyższa w Gdańsku, a wyższa niż średnia dla kraju, prawie przez cały okres w Warszawie.

Populację badaną dobrano w podziale na dwie grupy – personel medyczny pracujący w wybranych szpitalach innych niż jednoimienne oraz populację ogólną. Obie grupy były rekrutowane metodą dogodnościową.

W badaniu personelu mogli wziąć udział pracownicy mający kontakt z pacjentami, w tym lekarze, pielęgniarki/pielęgniarze, położne/położni, rehabilitantki/rehabilitanci, diagnosty/technicy laboratoryjni, technicy wykonujący badania obrazowe, salowe/salowi oraz recepcjonistki /recepjoniści. Do populacji ogólnej zrekrutowano osoby pełnoletnie, zgłaszające się na izbę przyjęć, przebywające na

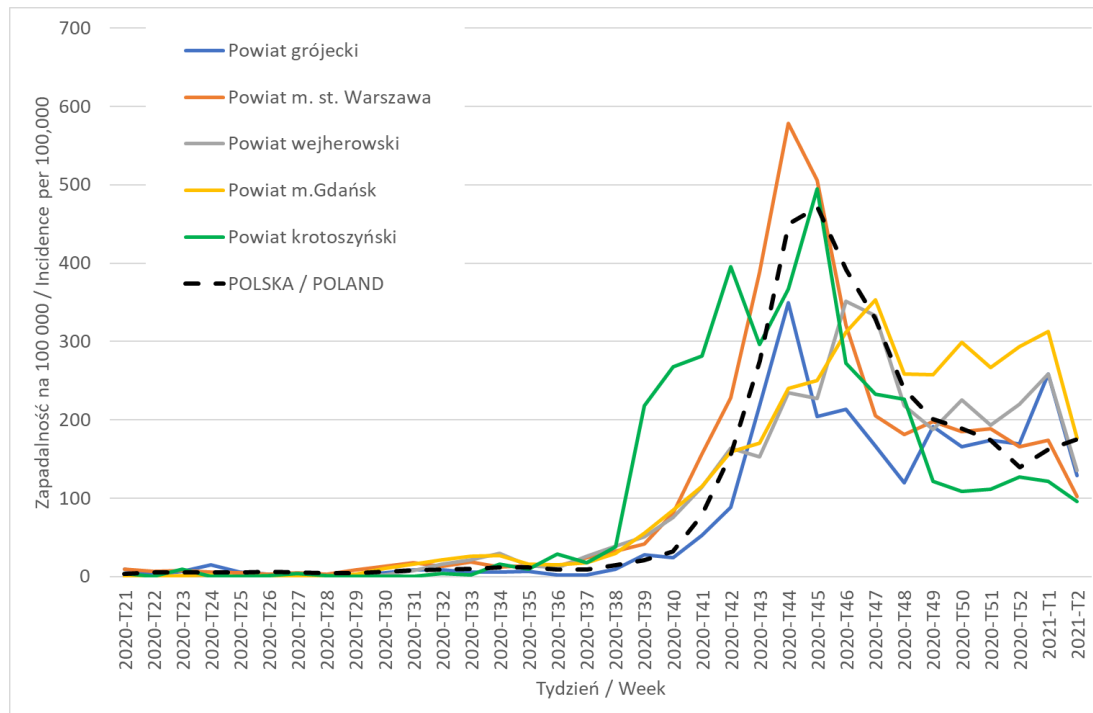
⁵ Galanis P, Vraika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and associated factors in health care workers: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2020 Nov 16;108:120–34. doi: 10.1016/j.jhin.2020.11.008. Epub ahead of print. PMID: 33212126; PMCID: PMC7668234.

⁶ Varona JF, Madurga R, Peñalver F, Abarca E, Almirall C, Cruz M, Ramos E, Castellano Vázquez JM. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in over 6000 healthcare workers in Spain. *Int J Epidemiol.* 2021 Jan 12:dyaa277. doi: 10.1093/ije/dyaa277. Epub ahead of print. PMID: 33434269.

oddziałach, zgłaszające się do poradni szpitalnych oraz personel niemedyczny niemający kontaktu z pacjentami.

Rycina 1. 7-dniowa zapadalność rejestrowana na 100 tysięcy mieszkańców w Polsce oraz w powiatach, gdzie przeprowadzono badanie.

Figure 1. 7-day registered incidence per 100,000 population in Poland and in districts (powiats), where the study was conducted.



Źródło: dane Ministerstwa Zdrowia i Głównego Urzędu Statystycznego; Source: Ministry of Health of Poland and Chief Statistics Office.

Do badania użyto szybkich testów kasetkowych 2019-nCoV IgG/IgM Detection Kit (Colloidal Gold-Based) firmy Vazyme wykrywających obecność przeciwciał przeciw COVID-19 klasy IgM oraz IgG w krwi włośniczkowej lub krwi pełnej. W przypadku uzyskania u uczestników badania dodatniego wyniku w kierunku przeciwciał IgM i/lub IgG w teście kasetkowym, pobierana była krew pełna (5 ml), która później była przekazana do laboratorium w celu przeprowadzenia badania potwierdzenia testem ELISA w kierunku IgM i w kierunku IgG. Badanie ELISA zostało przeprowadzone przez zewnętrzne laboratorium diagnostyczne współpracujące w projekcie. Do badań potwierdzenia wykorzystano test NovaLISA firmy NovaTec. Z uwagi na niższą opisywaną wartość testów w kierunku IgM, w obecnym opracowaniu traktowano oba wyniki, tj. wynik w kierunku IgG i IgM, łącznie, jako wskazujące na kontakt z wirusem lub nie, nie wydzielając ewentualnych wczesnych zakażeń identyfikowanych przez obecność przeciwciał w klasie IgM.

Przed przystąpieniem do badania każdy z uczestników obydwu grup badawczych został poproszony o wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniach oraz na przetwarzanie danych osobowych w zakresie niezbędnym do realizacji Projektu. Udział w badaniu był dobrowolny z możliwością rezygnacji na każdym etapie. Uczestnicy badania otrzymali informację na temat przebiegu badania oraz jego korzyści i zagrożeń. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego – Państwowym Zakładzie Higieny.

Definicja osoby z wynikiem dodatnim i ujemnym na potrzeby określenia seroprewalencji

W celu określenia seroprewalencji posłużono się następującą definicją:

Osoba z wynikiem dodatnim: osoba, u której test kasetkowy w kierunku IgM lub test kasetkowy w kierunku IgG dał wynik reaktywny ORAZ badanie ELISA w kierunku IgM lub badanie ELISA w kierunku IgG dało wynik dodatni.

Osoba z wynikiem ujemnym: osoba, u której albo oba testy kasetkowe dały wyniki niereaktywne albo jeden z testów kasetkowych dał wynik reaktywny, ale oba badania ELISA dały wyniki negatywne.

Osoby niespełniające kryteriów powyższej definicji (dotyczy to wyników wątpliwych) zostały wykluczone z dalszej analizy.

Wyniki

W badaniu łącznie wzięły udział 1 954 osoby, w tym 1 119 osób spośród personelu medycznego i 835 spośród populacji ogólnej. Wyniki testów laboratoryjnych przedstawia Tabela 1. Ogólnie u 551 (28,2%) osób szybki test IgG lub szybki test IgM miał wynik dodatni. U osób tych wykonano badania laboratoryjne. Wśród osób z wynikiem reaktywnym szybkich testów 412 (74,8%) osób miało wynik dodatni w teście ELISA.

Tabela 1. Wyniki badań serologicznych otrzymane w szybkich testach i testach laboratoryjnych.
Table 1. Results of serological testing with rapid and laboratory tests.

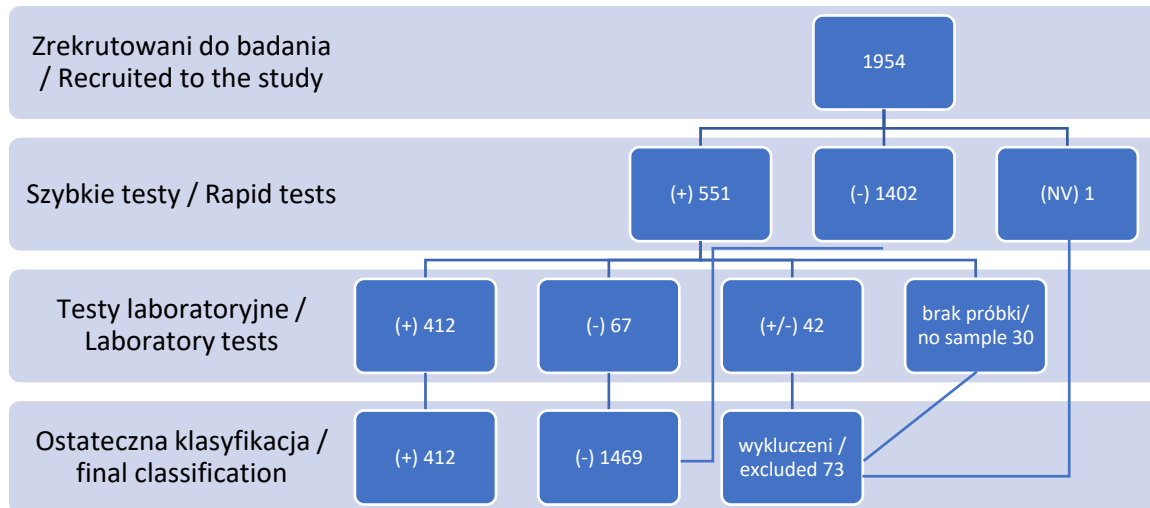
		Wyniki szybkich testów / rapid tests results*			
		Liczba osób / number of participants	IgG (+)	IgM (+)	co najmniej jeden (+) / at least one positive
Total		1954	518	81	551
Wyniki laboratoryjne / Laboratory results	IgG (+)	410	407	43	410
	IgM(+)	38	37	15	38
	IgG (+/-)	17	35	6	17
	IgM (+/-)	15	14	4	15
	co najmniej jeden (+) / at least one positive	412	408	44	412
	oba (-) / both negative	67	50	23	67
	Brak próbki / lack of sample	30	25	7	30

*W szybkich testach: wynik w obu szybkich testach był nieważny dla jednej osoby; 1402 osoby miały w obu testach wyniki ujemne.

*In rapid tests: one person had invalid result in both IgG and IgM assays; 1402 people had both results negative.

W oparciu o wyniki testów 412 osób sklasyfikowano jako dodatnie (przypadek), 1 469 jako ujemne, a 73 wykluczono z dalszej analizy (Ryc. 2). Poniższe wyniki dotyczą więc 1 881 osób włączonych do analizy.

Rycina 2. Schemat klasyfikacji przypadku w oparciu o wyniki szybkich testów i testów laboratoryjnych.
Figure 2. Case classification based on rapid and laboratory test results.



Wśród badanych zrekrutowano 1 094 (58,2%) osoby z personelu medycznego i 787 (41,8%) osób z populacji ogólnej. Liczebność grupy uczestników w poszczególnych ośrodkach wahała się od 219 do 391 (tab. 2). Zwraca uwagę znaczna przewaga kobiet w badanej grupie, związana z feminizacją zawodów medycznych. Dodatkowo przeważają osoby w wieku 45 – 65 lat, które stanowią łącznie 53,2% badanych.

Rozpowszechnienie w populacji ogólnej i wśród personelu medycznego, w grupach wieku przedstawia Rycina 3. W populacji ogólnej rozpowszechnienie było najniższe w młodszych grupach wieku (<35 r.ż.), a wyższe w wieku 45-65 lat. Z kolei w grupie pracowników medycznych nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami wieku. Obserwowane rozpowszechnienie było niższe wśród pracowników w wieku 18-25 lat, ale liczebność tej grupy była mała.

Z tego powodu łączne rozpowszechnienie w populacji ogólnej obliczono z uwzględnieniem standaryzacji ze względu na wiek i płeć używając rozkładu dla populacji polskiej w VI.2020 r.

Ogólne rozpowszechnienie wśród personelu medycznego wyniosło 25,0%, (95% przedział ufności 22,6% - 27,7%), z istotnymi statystycznie różnicami pomiędzy badanymi miejscami. Rozpowszechnienie w populacji ogólnej z kolei wyniosło 16,5% (95% przedział ufności 13,7% - 19,8%), ale zróżnicowanie było jeszcze większe (tab. 3).

Pomimo zróżnicowania, porównując pracowników medycznych do osób z populacji ogólnej, w większości lokalizacji rozpowszechnienie w tej grupie jest wyższe.

Tabela 2. Charakterystyka uczestników badania.

Table 2. Characteristics of the study participants.

	Wynik badania / Test result					
	Ujemny / Negative		Dodatni / Positive		Total	
	N	%	N	%	N	%
Płeć / Sex						
K / F	1129	76,9	319	77,4	1448	77,0
M / M	335	22,8	90	21,8	425	22,6
Brak danych / No data	5	0,3	3	0,7	8	0,4
Total	1469	100,0	412	100,0	1881	100,0
Grupa wieku / Age group						
18-24	80	5,4	10	2,4	90	4,8
25-34	257	17,5	57	13,8	314	16,7
35-44	266	18,1	68	16,5	334	17,8
45-54	417	28,4	151	36,7	568	30,2
55-64	332	22,6	100	24,3	432	23,0
65+	108	7,4	23	5,6	131	7,0
Brak danych / No data	9	0,6	3	0,7	12	0,6
Total	1469	100,0	412	100,0	1881	100,0
Badana grupa / Study group						
Personel medyczny / Health care workers	820	55,8	274	66,5	1094	58,2
Populacja ogólna / general population	649	44,2	138	33,5	787	41,8
Total	1469	100,0	412	100,0	1881	100,0
Miejsce badania / Study site						
Gdańsk	219	14,9	64	15,5	283	15,0
Grójec	264	18,0	33	8,0	297	15,8
Krotoszyn	263	17,9	100	24,3	363	19,3
Warszawa	391	26,6	91	22,1	482	25,6
Wejherowo	332	22,6	124	30,1	456	24,2
Total	1469	100,0	412	100,0	1881	100,0

Rycina 3. Rozpowszechnienie przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 w grupach wieku i wg badanej grupy.
Figure 3. SARS-CoV-2 seroprevalence by age group and studied population.

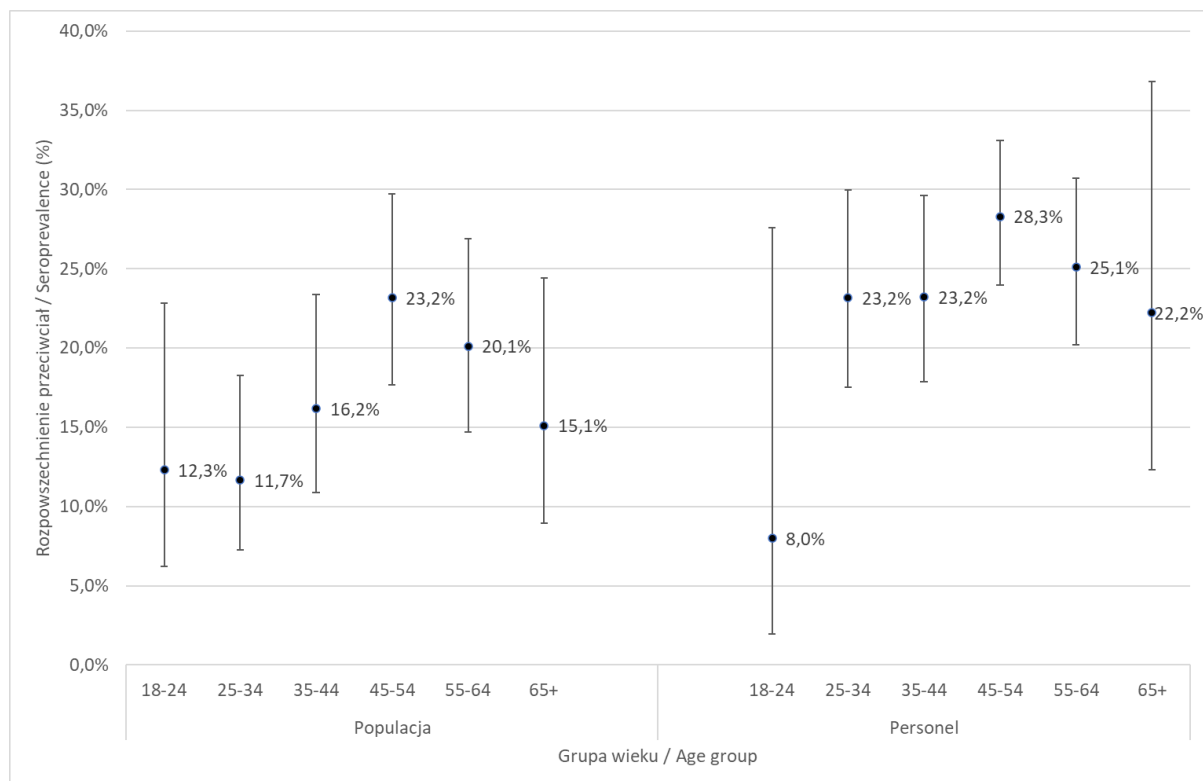


Tabela 3. Rozpowszechnienie przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 według miejsca badania i badanej grupy.
Table 3. SARS-CoV-2 seroprevalence by study site and studied population.

Miejsce badania / study site	Populacja ogólna / General population*	Pracownicy medyczni / health care workers
Warszawa	17.3% (12.8% - 23.0%)	22.3% (17.0% - 28.7%)
Grójec	8.8% (4.9% - 15.2%)	15.9% (10.0% - 24.2%)
Gdańsk	10.4% (5.8% - 18.0%)	24.7% (19.1% - 31.3%)
Wejherowo	22.4% (14.1% - 33.6%)	29.6% (24.7% - 35.1%)
Krotoszyn	36.5% (25.5% - 49.0%)	25.8% (21.1% - 31.1%)

*wskaźnik standaryzowany na wiek i płeć; *indicator standardized by age and sex.

Zróznicowanie terytorialne jest również widoczne w danych rejestrowanych. Porównano skumulowaną zapadalność rejestrowaną do końca 52 tygodnia (27.12.2020 r.), uzyskując korelację pomiędzy tymi wskaźnikami (współczynnik korelacji 0,7). Jednakże estymowany na tej podstawie odsetek rozpoznanych zakażeń podlegał istotnym wahaniom, od 11% do 32%, co przekłada się na estymację rzeczywistej zapadalności rzędu 3 do 9 razy wyższej niż rejestrowana (tab. 4).

Tabela 4. Porównanie skumulowanej zapadalności rejestrowanej w badanych powiatach i obserwowanej seroprewalencji.
Table 4. Comparison of cumulative registered incidence in the studied districts and observed seroprevalence.

Miejsce badania / study site	Rozpowszechnienie / Seroprevalence (%)	Skumulowana zapadalność rejestrowana do końca tygodnia 52 / Cumulative registered incidence by the end of Week 52	Odsetek rozpoznanych zakażeń / Percent diagnosed infections
Warszawa	17,3%	3,69%	21,4%
Grójec	8,8%	2,58%	29,3%
Gdańsk	10,4%	3,35%	32,2%
Wejherowo	22,4%	2,98%	13,3%
Krotoszyn	36,5%	4,02%	11,0%

Wnioski

1. Rozpowszechnienie przeciwciał anti-SARS-CoV-2 wykazuje duże zróżnicowanie terytorialne, wskazując na lokalne ogniska. Istnieje korelacja pomiędzy rozpowszechnieniem, a zapadalnością skumulowaną, wyliczoną na podstawie danych rejestrowanych. Korelacja ta jest jednak słaba, wskazując na możliwe znaczne zróżnicowanie skuteczności wykrywania zakażeń w zależności od miejsca.
2. Odsetek wykrytych zakażeń w połączeniu z liczbą zakażeń stwierdzonych na terenie kraju mógłby posłużyć do oszacowania, ile osób już przeszło zakażenia SARS-CoV-2. Estymowany w naszym badaniu odsetek zakażeń, które zostały wykryte waha się w zależności od miejsca od 11% do 32%. Biorąc pod uwagę tak znaczne zróżnicowanie, w celu uzyskania oszacowania ogólnokrajowego należy przeprowadzić badanie w znacznie większej liczbie powiatów.
3. Rozpowszechnienie wśród personelu medycznego jest wyższe niż w populacji ogólnej wskazując, że jest to grupa ryzyka zakażenia. Różnica ta jest szczególnie istotna dla młodszych grup wiekowych.
4. Przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością. Dobór próby nie opierał się wprawdzie na rekrutacji ochotników, ale nadal badana grupa, zwłaszcza w populacji ogólnej, reprezentuje populację pacjentów, która może pod względem rozpowszechnienia zakażeń SARS-CoV-2 różnić się od populacji ogólnej. Dodatkowym ograniczeniem jest użycie (ze względów logistycznych) szybkiego testu w badaniu przesiewowym. Choć test ten przeszedł pomyślnie walidację, to jego czułość jest niższa niż czułość testów serologicznych, co może powodować zaniżenie wskaźników seroprewalencji.