

Förekomst av antikroppar mot covid-19

Norrbottens befolkning
maj 2020

Förekomst av antikroppar mot covid-19 i Norrbottnens befolkning maj 2020

Mats Eliasson, överläkare, Sunderby Sjukhus, professor Umeå Universitet mats.eliasson@norrbotten.se

Pernilla Jatko, mikrobiolog, Sunderby Sjukhus, Region Norrbotten pernilla.jatko@norrbotten.se

Robert Lundqvist, statistiker, Forskning och Lärande, Region Norrbotten robert.lundqvist@norrbotten.se

Anders Nystedt, smittskyddsöverläkare, Region Norrbotten anders.nystedt@norrbotten.se

Kontaktadress: Anders Nystedt, anders.nystedt@norrbotten.se

Arbetsgruppen för covid-19-epidemiologi, Regionen Norrbotten (se fullständig deltagarförteckning i slutet)

Version: 2020-06-17

Sammanfattning

Förekomst av antikroppar mot covid-19 i Norrbottens befolkning maj 2020

Den första norrbottningen diagnostiserades med covid-19 den 9 mars och det första dödsfallet inträffade 25 mars. I nuläget (2020-06-15) har 693 personer i Norrbotten diagnostiserats med covid-19. Den kumulativa incidensen är 277 insjuknande/100 000 invånare. Totalt 242 individer har vårdats på sjukhus, då inräknat intensivvårdsinläggningar. 59 personer med bekräftad infektion har avlidit och den kumulativa dödligheten är 23,6/100 000 invånare. För närvarande vårdas 19 patienter på sjukhus varav 7 på IVA.

För att kartlägga utbredningen av covid-19 i Norrbotten bjöd vi in 500 slumpmässigt utvalda norrbottningar mellan 20 och 80 års ålder till provtagning från 25 maj till den 5 juni avseende antikroppar mot covid-19, talande för genomgången infektion och sannolik immunitet. Källa för urvalet var 182 828 individer ur befolkningsregistret.

Analysen gjordes med en validerad metod (Abbotts SARS-CoV-2 IgG kit) och positiva svar bekräftades med en andra metod (Euroimmuns Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG).

425 lämnade prover under v22-23 (85 %). Bortfallet var störst bland de yngre. Sammantaget hade 8 individer (1,9 %) (95 % konfidensintervall (0,8; 3,7) %) antikroppar ("positiv serologi"). Förekomsten var högst i den yngsta gruppen, 6,6 % i gruppen 20-29 år, 0,7 % i åldersgruppen 30-64 år och 2,1 % bland 65+. Det var lika vanligt med antikroppar hos män (1,8 %) som hos kvinnor (2,0 %).

Bland deltagare med negativa provsvar var 33 % symptomfria, och bland de 8 med positivt svar var ingen symptomfri.

SLUTSATS: Drygt två månader efter första fallet av covid-19 i Norrbotten har 1,9 % i befolkningen i åldersspannet 20-80 år antikroppar mot covid-19. Vi uppskattar att antalet smittade före vecka 18 som utvecklat antikroppssvar, i det aktuella åldersspannet, i Norrbotten ligger på cirka 3470, med ett 95-procentigt konfidensintervall mellan 1460 och 6760 individer.

English summary

The seroprevalence of covid-19 antibodies in Norrbotten County, Sweden

On March 9 the first patient with covid-19 was diagnosed in Norrbotten, the northernmost county in Sweden, a sparsely populated area by the Arctic Circle with four major cities by the Bay of Bothnia. The first fatality was noted March 25. As of now (2020-06-15) 693 patients have been diagnosed by PCR, a cumulative incidence of 277/100 000 inhabitants. 242 have been treated in hospital, including those who needed intensive care. 59 patients have died, a cumulative mortality of 23,6/100 000. Presently 12 patients are treated in general wards and 7 in intensive care units.

In order to monitor the epidemic situation of covid-19 in Norrbotten we invited 500 randomly selected men and women, 20 to 80 years of age (out of an adult population of 182 828) to blood sampling and a symptom survey. We performed sampling during week 22 and 23 (May 25-June 5).

We analysed antibodies with a validated assay (Abbott SARS-CoV-2 IgG kit) and positive samples were confirmed by a second assay (Euroimmun Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG).

425 participated (85 %). Non-participation was greatest among the youngest. 8 participants had positive serology (1.9 %) (95 % CI (0,8; 3,7) %). Positive serology was most common among the younger participants and lower among the elderly 65-80 years.

1.8 % of men and 2.0 % of women had antibodies against covid-19. None of those seropositive reported being unsymptomatic whereas 33 % of those seronegative had been unsymptomatic.

CONCLUSION: More than two months after the first case of covid-19 in Norrbotten, 1.9 % of the general population in the age span of 20-80 years old had antibodies. Expressed as a confidence interval, this means that we estimate the number of persons in the county infected before week 18 to be between 1460 and 6760.

Innehåll

Inledning	1
Covid-19-pandemins utveckling i Norrbotten	2
Metod	5
Avgränsningar	5
Stickprovdimensionering och statistisk metod.	5
Information till inbjudna	5
Frågeformulär och provtagning	5
Påminnelser	5
Kontroll av deltagares PCR-svar	6
Metoder för serologisk analys	6
Resultat	7
Deltagande.	7
Baskaraktistika	7
Seroprevalens	7
Tidigare PCR-provtagning	7
Symtom	8
Dödlighet i befolkningen	8
Prediktiva värden	8
Diskussion	9
Styrkor och begränsningar.	12
Slutsatser	12
Referenser	13
Arbetsgruppen för covid-19-epidemiologi, Region Norrbotten	15
Bilagor	16
Bilaga 1: Brev till utvalda	16
Bilaga 2: Frågeformulär	17
Bilaga 3: Metoder för serologisk analys.	18
Bilaga 5: Text i sms till inbjudna.	21

Inledning

REGION NORRBOTTEN (RN) beslutade i april att genomföra en undersökning avseende förekomsten av antikroppar ("seroprevalens") mot SARS-CoV-2 i Norrbotten med syfte att få ett planeringsunderlag för vården. Genom att mäta antikroppar kan vi med viss sannolikhet fastställa om en person har haft covid-19 eller inte, åtminstone för tiden som ligger minst 3-4 veckor före provtagningen. Sådana studier är en central del i att monitorera pandemin och ge underlag för utvärderingar och prognoser och utgör en del av Folkhälsomyndighetens dokument om provtagning och analys (1,2).

Idag (2020-06-16) finns så vitt vi kan finna inga studier av spridningen i Sverige baserade på ett slumpmässigt urval av befolkningen utan enbart på selekterade grupper såsom blodgivare, anställda på Karolinska sjukhuset, Danderyds sjukhus eller besökande på hälsocentraler inom nio regioner.

Vi kunde snabbt starta en undersökning eftersom det inom RN finns en mångårig erfarenhet och kompetens rörande storskaliga befolkningsundersökningar. Undersökningen genomfördes med stöd av Enheten för forskning och lärande, OLIN-studierna och MONICA-undersökningen.

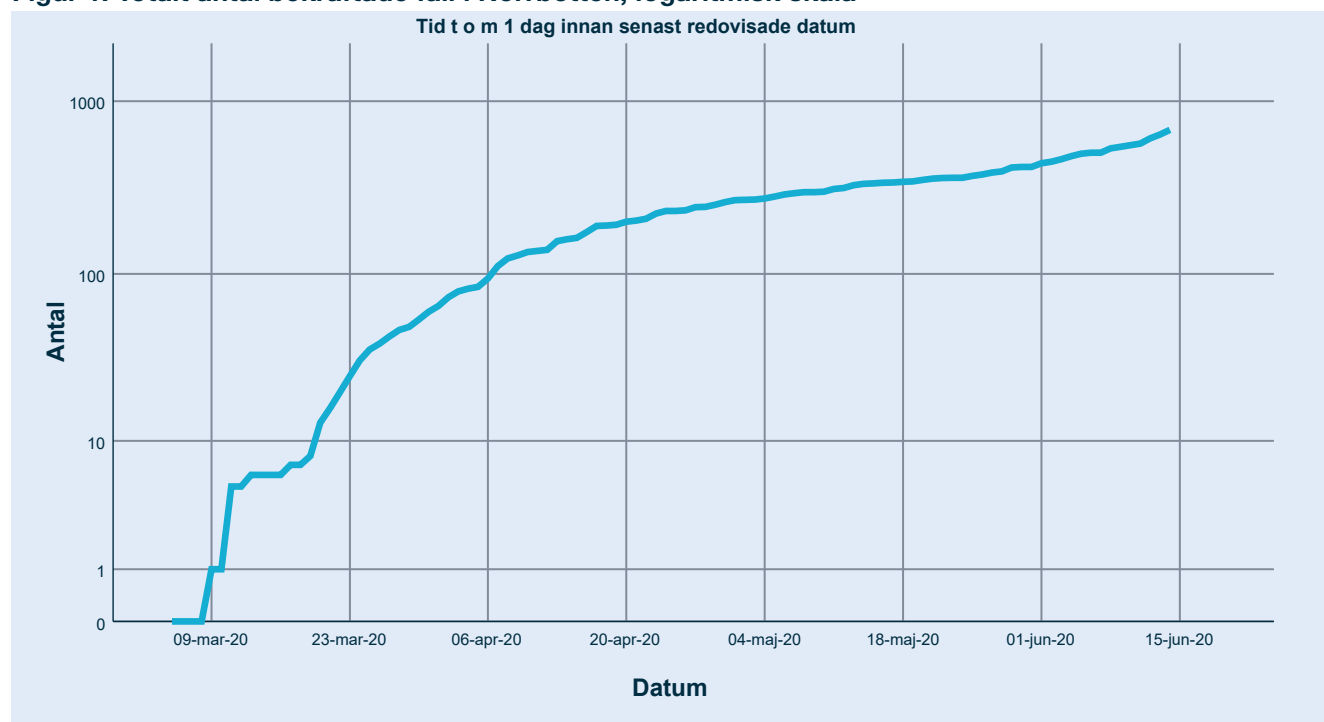
Covid-19-pandemins utveckling i Norrbotten

DEN 31 JANUARI diagnostiserades det första covid-19-fallet i Sverige, i Jönköping. Det första fallet av inhemsk smitta diagnostiserades i Stockholm 6 mars (v10). Det första fallet i Norrbotten, som hade ådragit sig smittan i Italien, diagnostiserades 9 mars (v11). Den 20 mars blev den första patienten inlagd till slutenvårdsplats (VPL), den 21 mars kom den första intensivvårdsinläggningen (IVA) och den 25 mars (v13) avled den första personen i regionen.

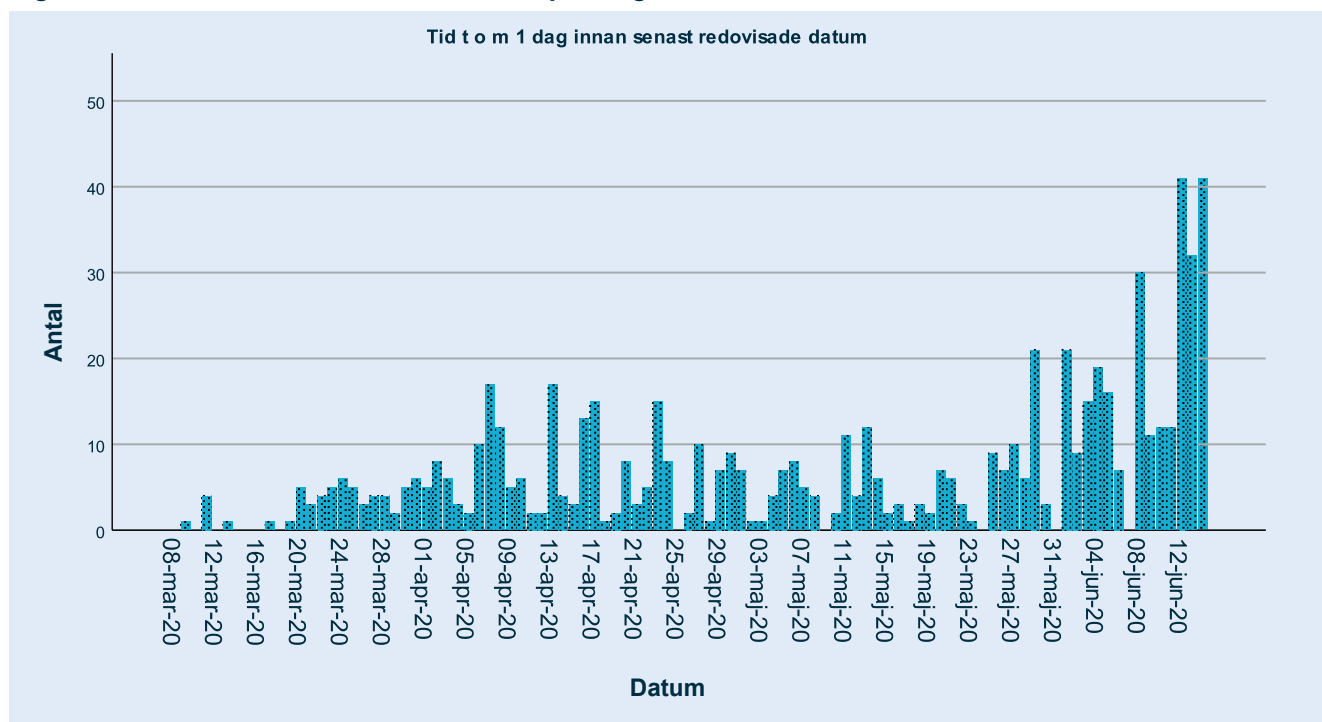
Totalt antal bekräftade fall i Norrbotten är 693 personer (2020-06-15). Den kumulativa incidensen är 277 insjuknande/100 000 invånare i Norrbotten.

I gruppen inryms både patienter som sökt sjukvård och fall av med PCR verifierade förekomst av covid-19 hos personal inom vård och omsorg som inte alltid haft några aktuella symtom. Antalet nya diagnostiserade fall avtog långsamt men har de senaste två veckorna ökat, sannolikt då indikationerna för provtagning vidgats (Figur 1 och Figur 2). För närvarande diagnostiseras mellan 10 och 20 fall per dag.

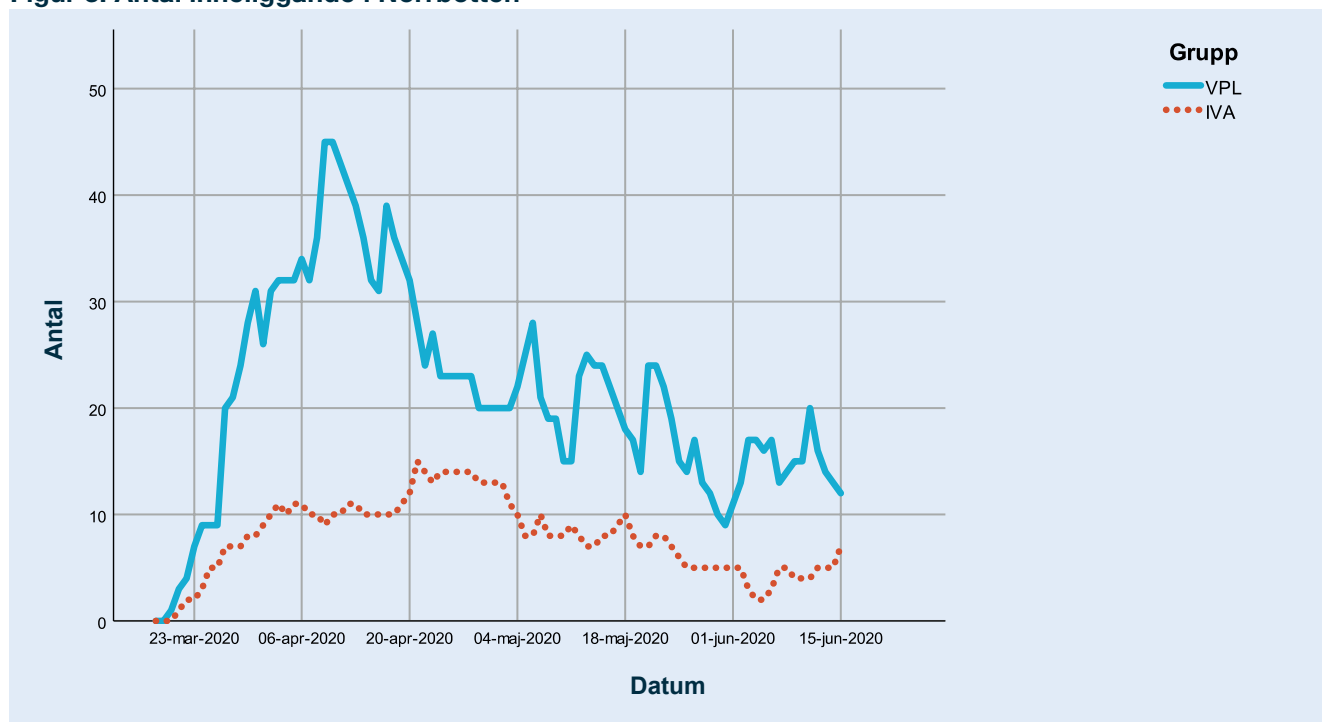
Figur 1. Totalt antal bekräftade fall i Norrbotten, logaritmisk skala



Figur 2. Antal bekräftade fall i Norrbotten per dag



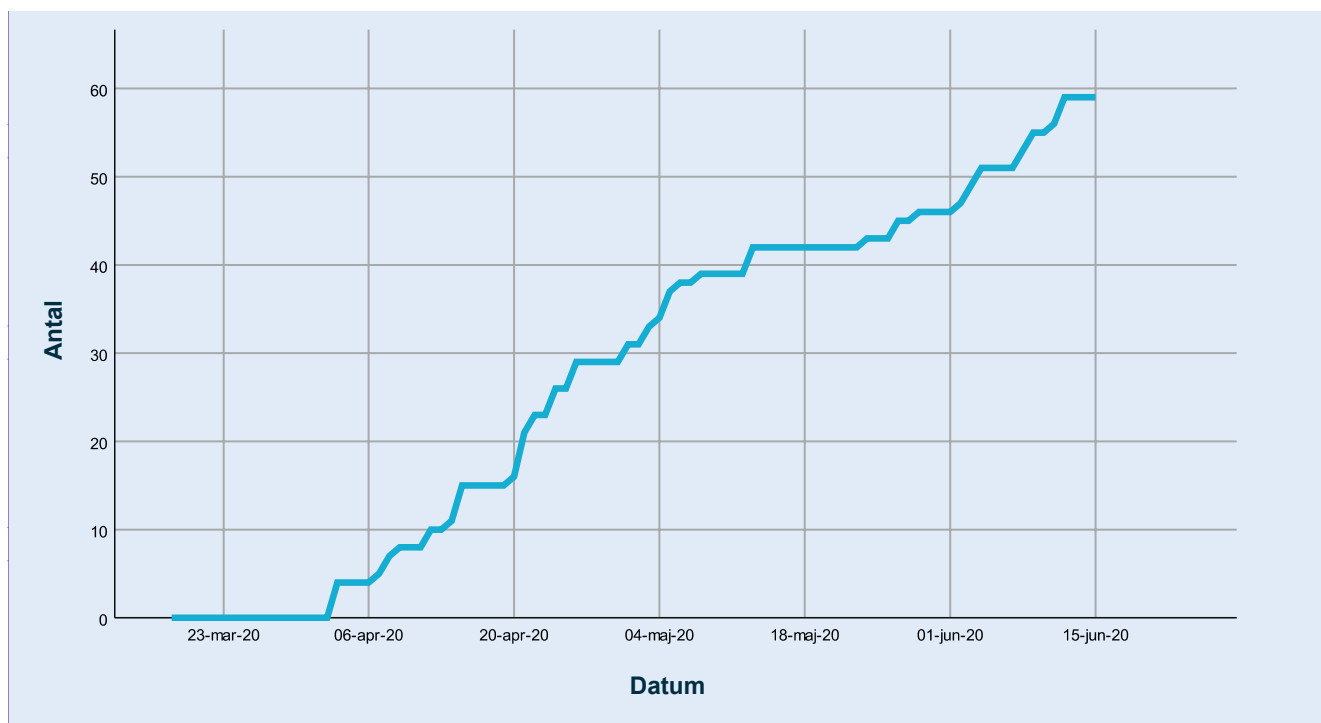
Figur 3. Antal inläggande i Norrbotten



Antalet inläggande i slutenvård (VPL) per dag i Norrbotten (exklusive de som vårdas på IVA i Figur 3) nådde en topp veckan före påsk, vecka 15, och antalet patienter som krävde IVA var som högst tre veckor senare, vecka 18. Båda kurvorna sjönk under lång tid men har senaste två veckorna planat ut på

i genomsnitt ca 5 patienter i IVA-vård och 10-15 patienter som vårdas på avdelning.

Figur 4. Totalt antal avlidna i Norrbotten



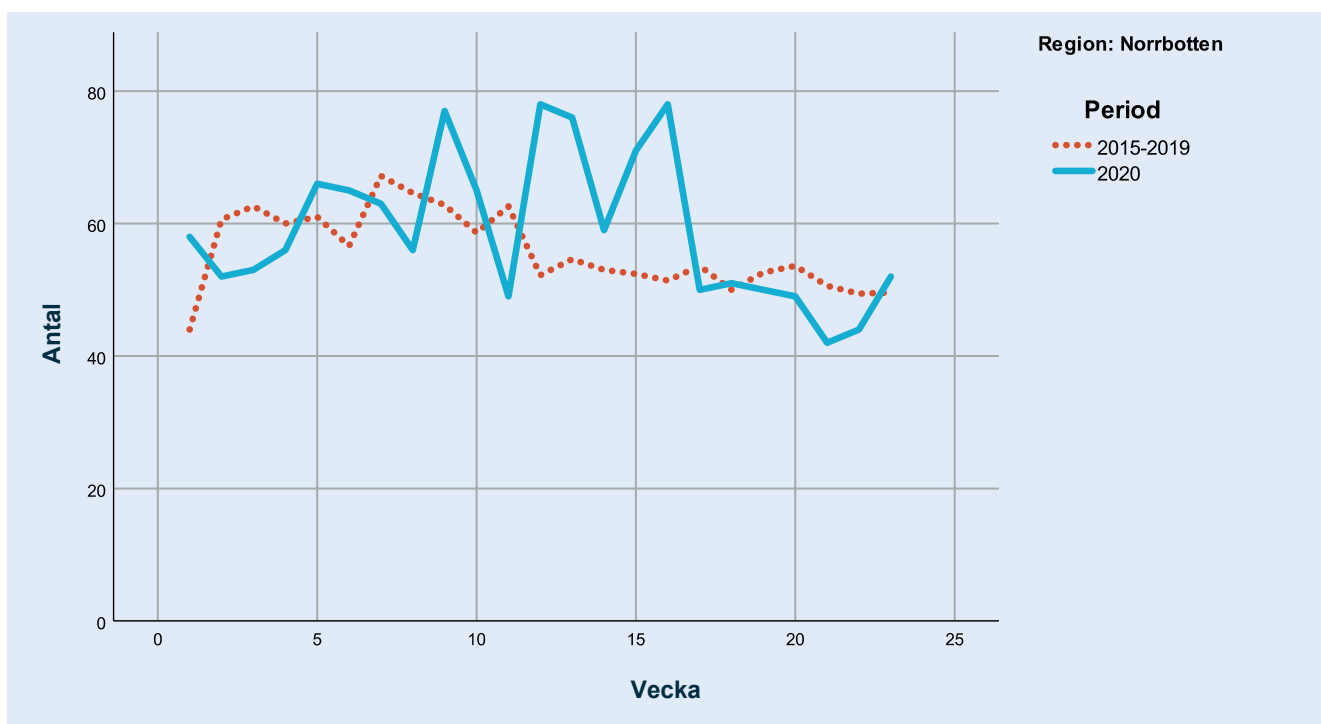
Hittills har totalt 242 individer legat inne för sjukhusvård, då inräknat de som behövt intensivvård.

Inom Region Norrbotten har totalt 59 personer med bekräftad infektion avlidit (2020-06-11), vilket ger en kumulativ dödlighet på 23,6/100 000 invånare (Figur 4). I dödstalen inkluderas både de som dött som en direkt följd av covid-infektion och de som dött av annan orsak men med en verifierad covid-infektion inom 30 dagar. Det ska jämföras med 48,9/100 000 för Sverige, 10 för Danmark, 6 för

Finland och 5 för Norge.

Antal döda (oavsett diagnos) i Norrbotten per vecka under 2020 har i nedanstående graf (Figur 5) jämförts med det genomsnittliga antalet döda under åren 2015-2019, den s.k. överdödligheten. Under vecka 12-16 dog ett större antal än under genomsnittliga år för att under vecka 17-18 nå genomsnittet och under vecka 19-22 ligga under genomsnittlig dödlighet. Vecka 22 är antalet åter på den genomsnittliga nivån för perioden 2015-2019.

Figur 5. Antal döda v1-v23



Metod

Avgränsningar

Urvalet skulle spegla befolkningen i Norrbotten i åldersspannet 20-80 år, boende i alla kommuner.

Stickprovdimensionering och statistisk metod

Källa för urvalet var 182 828 individer ur befolkningsregistret. Stickprovet dimensionerades utifrån resonemang om en önskad bredd på konfidensintervall för skattningar av andelen positiva prov, där ± 3 procentenheter bedömdes som tillräckligt. Detta gav ett minsta stickprov på drygt 300 individer. För att få lite marginal för bortfall utvidgades stickprovet till 500 slumpmässigt utvalda norrbottningar.

Konfidensintervall (95%) för andelen positiva svar beräknades i SPSS som exakta intervall baserade på binomialfördelningen (Bilaga 4).

För beräkning av prediktiva värden användes resonemang baserade på s k naturliga frekvenser (3), se Bilaga 3.

Information till inbjudna

Informationen gick ut som en kombination av fyra komponenter: ett brev med själva inbjudan och en kort enkät med frågor om symtom, ett blad med detaljerad information med bland annat förklaringar av hur data hanteras på webben, en påminnelse via SMS, ett brev med det egna provsvaret och ett tackbrev efter provtagningsveckorna. Smittskyddet informerade via pressmeddelande och presskonferenser under veckan före.

Brev med inbjudan skickades 2020-05-14 för att med säkerhet nå deltagarna under vecka 21 (Bilaga 1). För 406 av 500 inbjudna hade mobilnum-

mer tagits fram från regionens journalsystem VAS. Av dessa gick sms ut till 386 mottagare. Samma metod användes också för att nå ut till deltagare med påminnelser och fråga om andra enkäter (Bilaga 5).

Frågeformulär och provtagning

Blodprov lämnades på valfri hälsocentral och i samband med detta lämnades även den besvarade enkäten med frågor om symtom in (Bilaga 2).

Efter första hela veckan (v22) hade provsvar kommit in för 338 av de 500 inbjudna (68 %). Totalt efter andra veckan hade svar för 425 inbjudna kommit in (85 %).

När provtagningen var avslutad skickades en enkät med frågor om provtagningen till deltagarna, detta för att få synpunkter och förslag inför eventuellt kommande undersökningar.

Påminnelser

För att minimera bortfallet gjordes i början av andra veckan (v23) ett utskick med sms som påminnelse till de 162 som det inte fanns provsvar från. Dessutom försökte vi telefonledes under samma vecka nå inbjudna som inte varit in för provtagning.

Vecka 25 gjordes också ett brevutskick till de deltagare där symtomenkät inte hade kommit in.

Kontroll av deltagares PCR-svar

Deltagare kunde tänkas ha gjort PCR-prov före vår undersökning för att se om de då hade pågående smitta. Sådana prov tagna före den 18/5 inkluderades.

Metoder för serologisk analys

Vi analyserade alla prover med Architect i2000 med Abbotts SARS-CoV-2 IgG kit, en CMIA-metod som detekterar IgG-antikroppar mot nukleokapsidproteinet i SARS-CoV-2 viruset. Valideringen av det steget baserades huvudsakligen på sjukhusvårdade patienter med covid-19 och visade att om serum tas minst 3 veckor efter insjuknande, vilket motsvarar dag 14 från PCR, var sensitiviteten 100 %. Specificiteten var mer än 99,5 % (4,5).

Alla som var positiva i Abbotts assay gick vidare för konfirmering med Euroimmuns Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG). Vår validering av detta andra steg visade att om serum tas minst 3 veckor efter insjuknande, vilket motsvarar dag 14 från PCR, var sensitiviteten 96,8 %. Specificiteten var mer än 99,5 %. Metoder och valideringar beskrivs i detalj i Bilaga 3.

Resultat

Deltagande

Av de 500 inbjudna kom totalt 425 (85 %) för provtagning under provtagningsperioden. Bland deltagarna var de yngre (20-29 år) underrepresenterade och de äldre (45-64 år) något överrepresenterade, se Tabell 1.

Baskaraktistika

		Andel i delgrupp av respektive delgrupp (%)		
		Befolkning	Urval (n=500)	Deltagare (n=425)
Åldersgrupper	20 – 29 år	16,2 %	18,2 %	14,4 %
	30 – 44 år	22,8 %	20,6 %	21,2 %
	45 – 64 år	35,0 %	40,2 %	41,9 %
	65 – 70 år	10,4 %	8,8 %	9,6 %
	71+ år	15,5 %	12,2 %	12,9 %
Kön	Man	51,9 %	54,6 %	52,0 %
	Kvinna	48,1 %	45,4 %	48,0 %
Område	Piteå	23,6 %	23,4 %	24,0 %
	Luleå/Boden	42,7 %	42,2 %	42,8 %
	Gällivare	13,1 %	13,8 %	13,4 %
	Kalix	11,5 %	11,6 %	10,8 %
	Kiruna	9,0 %	9,0 %	8,9 %

Tabell 1 Baskaraktistika för population, urval och deltagare räknat i andelar av resp delgrupp

Seroprevalens

I de totalt 425 svaren var 8 positiva, 1.9 % (95 % konfidensintervall 0.8 till 3.7 %) se Tabell 2. Det var ingen skillnad mellan män och kvinnor. Det var något vanligare med antikroppar hos de mellan 20 och 29 år men konfidensintervallen överlappar de andra åldersgrupperna.

		Antal	Antal positiva	Andel av stickprov (%)	Andel positiva (%), 95 % konfidensintervall
Totalt		425	8	1,9	(0,8; 3,7)
Kön	Män	221	4	1,8	(0,5; 4,6)
	Kvinnor	204	4	2,0	(0,5; 4,9)
Ålder	20-29 år	61	4	6,6	(1,8; 15,9)
	30-64 år	268	2	0,7	(0,1; 2,7)
	65+ år	96	2	2,1	(0,3; 7,3)
Område	Piteå	102	1	1,0	(0; 5,3)
	Luleå/Boden	182	6	3,3	(1,2; 7,0)
	Gällivare	57	0	0	(0; 6,3)
	Kalix	46	0	0	(0; 7,3)
	Kiruna	38	1	2,6	(0,1; 13,8)

Tabell 2 Prevalens av antikroppar, totalt och i delgrupper

Tidigare PCR-provtagning

Av deltagarna hade fyra av de inbjudna gjort provtagning för pågående smitta (PCR) en vecka eller mer före vår undersökning. Av dessa var alla negativa i både PCR- och antikroppsprovtagningen.

Symtom

Några dagar efter sista provtagningen hade 401 enkätsvar kunnat bearbetas.

Ingen av deltagarna med antikroppar hade varit symtomfri. I gruppen utan antikroppar var samma andel 33 %, se Tabell 3.

		Symtom			Total
		Ja, klart kännbara	Ja, milda	Nej	
Provsvär	Negativa	97	167	129	393
	Positiva	6	2	0	8

Tabell 3 Symtom

Profil för symptomen för de 401 individerna beskrivs i Tabell 4. Seropositiva deltagare rapporterade i högre utsträckning feber, hosta, huvudvärk, muskelvärk och bortfall av smak och lukt och trötthet, se Tabell 4.

Symtom	Provsvär	
	Negativa	Positiva
Hosta	120	6
Feber	102	6
Andningsbesvär	38	2
Snuva	170	3
Nästäppa	114	2
Halsont	126	3
Huvudvärk	129	6
Illamående	35	1
Muskel- och ledvärk	84	6
Bortfall av smak och lukt	19	6
Trötthet	97	6
Diarré	31	1
Totalt antal individer	393	8

Tabell 4 Antal rapporterade symptom

Dödlighet i befolkningen

Utifrån vår skattning av andelen (1,9 %) så skulle antalet smittade i det aktuella åldersspannet i Norrbotten före vecka 18 ligga på cirka 3500 individer. Antalet avlidna i det spannet var 19 (2020-06-15), vilket ger en skattning av dödligheten på ca 0,5 %.

Prediktiva värden

Det positiva prediktiva värdet (PPV) var 99,89 %. Det negativa prediktiva värdet (NPV) var 99,93 %, se Bilaga 3.

Diskussion

I NORRBOTTEN hade uppskattningsvis 1,9 % av den vuxna befolkningen under 80 år antikroppar mot covid-19, talande för genomgången infektion. Det betyder att uppskattningsvis ca 3500 personer i aktuellt åldersspann har varit smittade och utvecklat antikroppar före sista veckan i april, vecka 18. Vidare är det troligt att andelen med antikroppar är högre bland yngre än bland äldre.

Norrbotten drabbades av covid-19 senare och lindrigare än Stockholm och till Stockholm angränsande regioner. Spridning och belastningen på sjukvården har varit likartad i övriga norrländska regioner. Allt färre fall har diagnostiserats fram till nyligen då indikationerna för testning utvidgats. Merparten av dessa är antingen symtomfria eller lindrigt sjuka. Allt färre patienter har lagt in för slutenvård och intensivvård för respiratorbehandling. Men senaste två veckorna sjunker inte antalet som behöver sjukhusvård och vi tycks ha nått en platåfas.

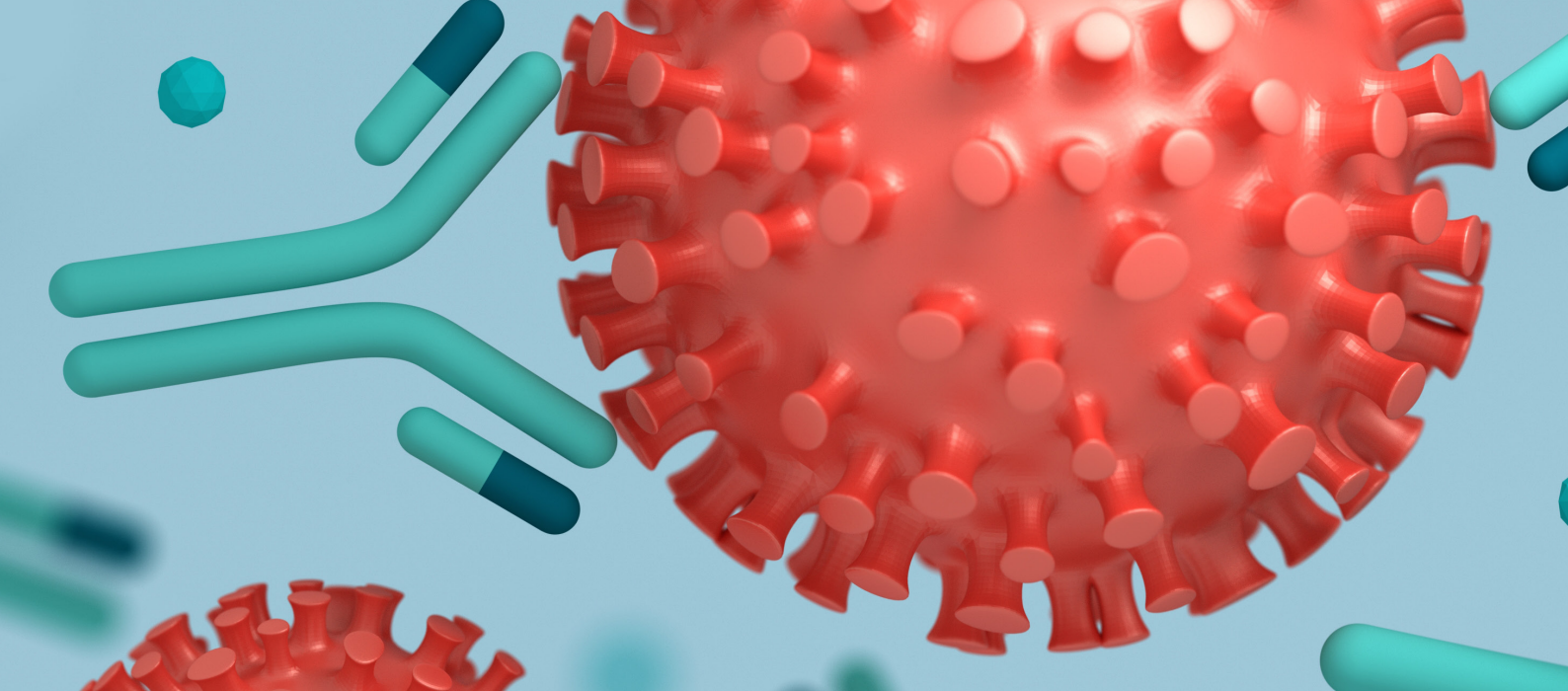
Eftersom inga befolkningsbaserade studier har redovisats inom landet är resultaten svåra att jämföra. Preliminära resultat av tidigare studier har redovisats i intervjuer och pressmeddelanden men inte i vetenskapliga rapporter. Vi har dock inte gjort någon systematisk litteratursökning eller granskning. Studierna sammanfattas i Tabell 5.

Plats	Tid	Population	Antal	Prevalens
Danderyd	April	Personal	527	Ca 20 %
Karolinska	Maj	Personal	Ca 6500	12,4 %
FHM Nio regi- oner	Början maj	Pat på HC	Framgår inte	5-6% totalt, 7-10 % i Stockholm, 4-5 % VGR
Danmark	April-maj?	Stickprov?	1107	1,1 %
Oslo	Maj	Stickprov?	480	"<2 %"
Helsingfors	April-maj	Stickprov?	1146	0,3 %
Spanien		Stickprov	65000 Testade två gånger	5% totalt, Madrid 11 %, "periferin" 1-2 %
Milano	April	Blodgivare		10,8 %
Bergamo	Maj	Stickprov?	10000	57 %
Los Angeles	April	Stickprov	865	Ca 5 %
Norrbotten	Maj-juni	Stickprov (85% deltagande)	425	1,9 %
England	Mitten av april-maj	Stickprov	885	Ca 7 %

Tabell 5

Tidigare resultat i Sverige

27 april beskrivs från Danderyds sjukhus att cirka 20 procent av 527 medarbetare hade antikroppar mot covid-19 i en studie som ska följas upp över längre tid. Urvalet var inte slumpmässigt och ytterligare detaljer framgår inte (6).



Den 18 maj presenterade Karolinska Universitetssjukhuset en liknande undersökning av ca 6500 anställda där 10 % av hade antikroppar och 2,4 % hade både antikroppar och aktiv infektion, påvisad med PCR (7). Inga ytterligare detaljer har publicerats.

Folkhälsomyndigheten har under vecka 18-20 samlat prover från 9 regioner, och antikroppar mot SARS-CoV-2 påvisades hos 4,8-6,1 % av den studerade populationen (8). Konfidensintervallen överlappar mellan de tre mätperioderna och någon klar trend är inte synlig. Seroprevalensen är lägsta bland vuxna 65-95 år (2,7-3,0 %) samt högre bland vuxna 20-64 år (5,2-6,7 %) och barn 0-19 år (4,7-7,5 %). Stockholmsregionen hade högst andel antikroppspositiva (7,4-10,2 %) följt av Västra Götaland (4,2-4,9 %) och Skåne (3,2-4,9 %) (9). Urvalet är inte att betrakta som representativt för befolkningen.

Tidigare resultat internationellt

Internationella studier finns fortfarande nästan enbart i preliminära rapporter och baseras oftast på högt selekterade urval med stor risk för systematiska fel. Av särskilt intresse är dock data från skandinaviska länder. Statens Serum Institut i Danmark undersökte 1071 vuxna (av 2600 inbjudna) i fem kommuner och fann en seroprevalens på 1,1 % (konfidensintervall 0,5-1,8 %) (10). Norska FHI rapporterar en seroprevalens på "under två procent" vid undersökning av 480 Oslobor i början av maj (11). Finska Institutet för hälsa och välfärd undersökte 1146 personer från Nyland och Helsingfors, de hårdast drabbade distrik-

ten, i månadsskiftet april-maj och fann endast 0,3 % med antikroppar (12).

Spaniens folkhälsoinstitut fann antikroppar hos ca 5 % av befolkningen, baserat på 60 000 prov. Högst andel fann man kring Madrid (ca 11 %) och lägre andel smittade ju längre ut i periferin man mätte (1-2 %) (13), ett mönster som påminner om den regionala fördelningen i svenska insjuknanden. En ny testrunda fyra veckor senare visade en blygsam ökning av seropositivitet från ca 5 till 5,2 % (14).

Inte ens i Milano, mitt i Lombardiets epicentrum, var seroprevalensen hos blodgivare högre än 10,8 % i slutet av april (15). I Bergamo har nyligen rapporterats att 57 procent av knappt 10 000 invånare hade antikroppar vid provtagning mellan den 23 april och den 3 juni (16).

I Los Angeles var seroprevalensen hos 865 individer ca 5 % i mitten av april i en studie med stort bortfall men publicerad i referee-bedömd tidskrift (5). I England lämnade 885 personer, slumpmässigt utvalda, blodprover och ca 7 % var positiva för covid-19 (17).

Det globala läget avseende befolkningens immunitet är därmed långt från möjligheten att uppnå "flock-immunitet" vilket i en översikt i New York Times sammanfattas under "The World Is Still Far From Herd Immunity for Coronavirus" (18). Ett undantag skulle kunna vara just Bergamo i Lombardiet.

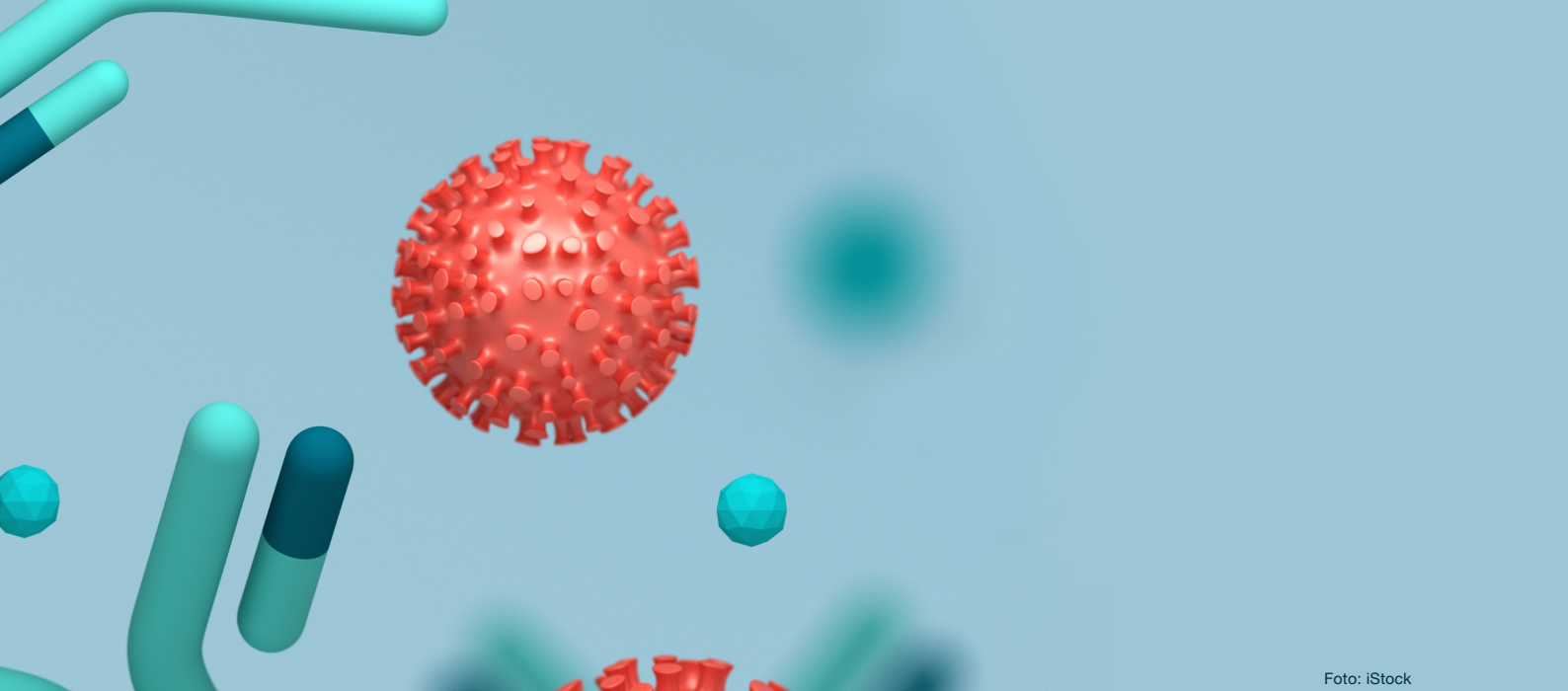


Foto: iStock

Tidigare resultat i Norrbotten

En prevalens på 1,9 % i befolkningen i Norrbotten kan relateras till riktade mätningar på personalen vid covid-19-intensiven i Piteå (0 positiva av 160 testade), och hos ambulans och akutpersonal i Luleå (19 positiva av 130 testade). Av samtliga antikroppsanalyser inom Region Norrbotten (3 792 individer, 2020-06-14) så är ca 5,8 % positiva. Dessa är i enlighet med prioriteringsordningen huvudsakligen från personal på äldreboende, hemtjänst och akut-sjukvård.

Metodologiska överväganden

Våra tester har goda prestanda vilket mäts med testets sensitivitet och specificitet (2). Med sensitivitet avses sannolikheten att en person med antikroppar testas positivt och med specificitet sannolikheten att en person utan antikroppar testas negativt. Dessa värden anger alltså egenskaper i testproceduren. Andra viktiga mått är prediktionsvärdena, dels det positiva som anger andelen sant positiva av alla som testet identifierat som positiva (PPV), dels det negativa (NPV) som anger andelen friska identifierade som negativa. Dessa värden är beroende av prevalensen i undersökt population. Även när ett test har en mycket god sensitivitet och specificitet blir det positiva prediktiva värdet lägre när prevalensen är låg, dvs andelen falskt positiva kan vara hög.

En möjlighet att lösa problemet med ett lågt PPV vid låg prevalens är att använda ytterligare ett test, helst baserad på ett annat antigen, och betrakta

alla diskordanta resultat som negativa (19). Denna metodik är väl etablerad på test för HIV och hepatit i Sverige idag, där man aldrig svarar ut ett positivt HIV svar utan att ha verifierat provet med en uppföljande metod. Vi valde därför att applicera samma algoritm vid covid-19-serologi, och använda en screening-metod med mycket god specificitet för att sedan verifiera alla positiva svar med ett uppföljande test för att undvika falska positiva analysvar.

Ändå kan metoderna vara okänsliga för att påvisa antikroppar hos personer som haft mild sjukdom där metoderna inte utvärderats adekvat. Det franska Pasteur-institutet rapporterade dock nyligen om 160 sjukhusanställda med PCR-verifierad covid-19 och lindriga symtom som inte krävde sjukhusinläggning. Alla utom en person hade antikroppar och neutraliserande antikroppar inom sedvanligt tidsintervall (20).

Studiens styrka är att den är sant befolkningsbaserad med ett högt deltagande. De analysmetoder som använts har också varit väl validerade.

Slutsatser

TIO VECKOR EFTER FÖRSTA fallet i Norrbotten visar undersökningen en låg förekomst av antikroppar mot covid-19. Resultatet på 1,9 % positiva bland deltagarna skulle tala för ca 3 500 smittade i länet, kring sex gånger fler än diagnostiserade vilket talar för att ett lindrigt eller asymtomatiskt förlopp inte är ovanligt. Fyndet ger oss möjlighet att skatta att covid-19 i Norrbotten har en dödlighet i det aktuella åldersspannet på kring en halv procent.

Resultaten från Norrbotten torde vara representativa för de regioner som haft liknande incidens såsom Västerbotten, Värmland och Kalmar, och visar att någon flockimmunitet inte kan bli aktuell under lång tid, om någonsin.

Vi föreslår att en uppföljning av kohorten några veckor efter skolornas öppnande görs, detta för att ytterligare belysa med vilken hastighet spridning sker (serokonversion) och om antikropparna är bestående.

Vi kommer antagligen att få leva med covid-19 under en längre tid, kanske på den nivån av insjuknanden vi nu ser i befolkningen, men en andra våg till hösten kan inte uteslutas. Sjukvården kan därför inte återgå till *business as usual* utan det måste finnas en förhöjd beredskap och en fortsatt noggrann övervakning av det epidemiologiska läget är nödvändig. Smittspårning av de fall vi ser, hög tillgänglighet till provtagning, fortsatt fysisk distansering och skydd för våra äldre-äldre är hörnstenar i samhällets och individens skyldigheter.

Referenser

- (1)** Serologi för covid-19. 2020; Available at: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/s/serologi-for-covid-19/>.
- (2)** Folkhälsomyndigheten. Vägledning för antikroppspåvisning. 2020; Available at: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/2c3d8e40926e4bcc942aa640922bb758/vagledning-antikroppspavisning.pdf>.
- (3)** Gigerenzer G. HIV screening: helping clinicians make sense of test results to patients. BMJ 2013 August 21;347:f5151.
- (4)** EUA Authorized Serology Test Performance. 2020; Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>.
- (5)** Bryan A, Pepper G, Wener MH, Fink SL, Morishima C, Chaudhary A, et al. Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. J Clin Microbiol 2020;JCM.00941-20.
- (6)** Var femte medarbetare har haft COVID-19. 2020; Available at: <https://www.ds.se/om-oss/press2/#/pressreleases/var-femte-medarbetare-har-haft-covid-19-2994310>.
- (7)** Var tionde stockholmare har antikroppar i blodet. 2020; Available at: <https://www.forskning.se/2020/05/20/coronavirus-i-stockholm-var-tionde-har-antikroppar-i-blodet/>.
- (8)** Folkhälsomyndigheten. Veckorapport om covid-19, vecka 2. 2020; Available at: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/statistik-uppfoljning/smittsamma-sjukdomar/veckorapporter-covid-19/2020/covid-19-veckorapport-vecka-23-final.pdf>. Accessed June 15, 2020.
- (9)** Folkhälsomyndigheten. Seroepidemiologiska studier efter genomgången covid-19 (Delrapport 1). Available at: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/6561cbb8fcb8435788fb69f5fd1b4356/seroepidemiologiska-studier-genomgangen-covid-1-delrapport-1.pdf>. Accessed June 15, 2020.
- (10)** Eksperter om resultat af antistofstest: Vi er bedrøveligt langt fra at være immune. 2020; Available at: <https://www.dr.dk/nyheder/indland/eksperter-om-resultat-af-antistofstest-vi-er-bedroeveligt-langt-fra-vaere-immune>.
- (11)** Under 2 prosent har korona-antistoff i blodet. 2020; Available at: <https://www.fhi.no/nyheter/2020/under-2-prosent-har-korona-antistoff-i-blodet/>.
- (12)** Nya uppgifter: Coronaviruset har spridit sig i mindre utsträckning än man trott – andra vågen kan bli kraftig. 2020; Available at: <https://svenska.yle.fi/artikel/2020/05/08/nya-uppgifter-coronaviruset-har-spridit-sig-i-mindre-utstrackning-an-man-trott>.
- (13)** Antibody study shows just 5% of Spaniards have contracted the coronavirus. 2020; Available at: <https://english.elpais.com/society/2020-05-14/antibody-study-shows-just-5-of-spaniards-have-contracted-the-coronavirus.html>.

- (14)** Ministerio de ciencia e innovación, Gobierno de Espana. Segunda oleada del estudio ENE-COVID-19: la inmunidad en la población española apenas varía y sube levemente al 5,2%. 2020; Available at: <https://www.isciii.es/Noticias/Noticias/Paginas/Noticias/SegundaOleadaEstudioSeroprevalenciaENECOVID19.aspx>. Accessed June 15, 2020.
- (15)** Valenti L, Bergna A, Pelusi S, Facciotti F, Lai A, Tarkowski M, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence trends in healthy blood donors during the COVID-19 Milan outbreak. medRxiv 2020:2020.05.11.20098442.
- (16)** Dahl A. Över hälften av Bergamos invånare bär på antikroppar. Dagens Nyheter 2020 June 10,.
- (17)** Coronavirus (COVID-19) Infection Survey pilot: 12 June 2020. 2020; Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionsurveysurvey/12june2020>. Accessed June 15, 2020.
- (18)** The World Is Still Far From Herd Immunity for Coronavirus. 2020; Available at: https://www.nytimes.com/interactive/2020/05/28/upshot/coronavirus-herd-immunity.html?campaign_id=51&emc=edit_MBE_p_20200529&instance_id=18903&nl=morning-briefing®i_id=68648048§ion=topNews&segment_id=29493&te=1&user_id=e-052d9e33dbaacd40035a481c5b17962.
- (19)** Modig K, Gemés K, Feychting M. Serologiska test bör relateras till både syfte och population. Läkartidningen 2020 May 27,;117.
- (20)** Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, Grant R, Tondeur L, Grzelak L, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. medRxiv 2020:2020.05.19.20101832.
- (21)** IBM. IBM SPSS Statistics Algorithms.

Arbetsgruppen för covid-19-epidemiologi, Region Norrbotten

Albin Dahlin Almevall	Undersökningsledare, forskningssjuksköterska, FoL-enheten
Anders Nystedt	Smittskyddsläkare
Anne Lindberg	ÖL Internmedicin Sunderby sjukhus, docent Umeå universitet
Eva Rönmark	Forskare OLIN, professor Umeå universitet
Helena Backman	Forskare OLIN, med dr, Umeå universitet
Linda Forsberg Lilja	Kommunikatör, Kommunikationsavdelningen
Linnea Hedman	Forskare OLIN, docent Umeå universitet
Mats Eliasson	ÖL Internmedicin Sunderby sjukhus, professor Umeå universitet
Michael Dahlberg	ÖL Allmänkirurgi Sunderby sjukhus, med dr, länschef
Pernilla Jatko	Mikrobiolog, Laboratoriemedicin, Sunderby sjukhus
Robert Lundqvist	Statistiker, FoL-enheten
Sven Andersson	Ekonomi- och planeringschef, fil dr, Div Länssjukvård
Yonas Tewolde Berhan	ÖL Barnsjukvård Sunderby sjukhus, med dr, länschef
Åsa Rosendahl	Verksamhetsutvecklingschef, Div Närsjukvård

Bilagor

Bilaga 1: Brev till utvalda



Nu testar vi hur många norrbottningar som har haft Covid-19

Under maj månad genomför Region Norrbotten en undersökning för att se hur stor andel av befolkningen som hittills har varit smittade och därmed har antikroppar mot viruset i blodet, samt vilka vårdkontakter man har haft i samband med detta. Du är en av 500 slumpmässigt utvalda i befolkningen. Du kan ha antikroppar även om du inte märkt att du haft viruset. Deltagandet är frivilligt och kostnadsfritt och innebär att du lämnar ett vanligt blodprov.

Hur går undersökningen till?

- Fyll i formuläret.
- Ring din hälsocentral och boka tid för blodprov, se telefonnummer på baksidan av detta blad.
- Tag med ifyllt formulär och legitimation vid provtagning. Bara du som fått brevet kan lämna provet. Formuläret lämnar du till den personal som tar blodprovet.
- Provresultat får du via brev från smittskydd/infektion ca 2 veckor efter provtagning. Observera att hälsocentralerna ej har möjlighet att lämna ut detta provsvar.

Vänd dig i första hand till din egen hälsocentral för bokning av tid för blodprov, men du kan även kontakta en annan hälsocentral vid behov.

Om du inte vill/kan gå till hälsocentralen då du exempelvis är 70+ eller ingår i riskgrupp, så ringer du hälsocentralen så ger de dig instruktioner.

Provtagningen kommer främst ske måndag 25/5 – fredag 29/5, lämna helst provet i början på veckan.

Gå ej på drop-in mottagning med symtom! Om du har symtom så som hosta, feber, andningsbesvär, snuva, nästäppa, halsont, huvudvärk, illamående, muskel- och ledvärk måste du informera din hälsocentral då du ringer och bokar provtagning!

Mer information

Mer information om undersökningen finns att läsa på www.norrbotten.se/corona. Här kommer också resultat av undersökningen publiceras.

Kontaktuppgifter vid frågor

Vid frågor om undersökningen eller ditt deltagande ring undersökningsledare Albin Dahlin Almevall tel 076-8367732. Om du inte får kontakt med din, eller en av de andra hälsocentralerna så kan du också ringa detta nummer.

Ditt deltagande är värdefullt, vi hoppas att du har möjlighet att delta!

Anders Nystedt
Smittskyddsläkare Region Norrbotten

Bilaga 2: Frågeformulär

Hur många norrbottningar har varit smittade med Covid19?



Ta med enkäten till hälsocentralen, lämna till personal där

1. Ditt namn

2. Ditt personnummer (ÅÅMMDD-XXXX)

3. Har du haft några förkylningssymtom sedan 1 februari?

☐ Ja, klart kännbara

☐ Ja, milda

☐ Nej

4. Om du svarat "Ja" på föregående fråga, vilka symtom har det då varit?

Flera svar kan anges.

☐ Hosta

☐ Feber

☐ Andningsbesvär

☐ Snuva

☐ Nästäppa

☐ Halsont

☐ Huvudvärk

☐ Illamående

☐ Muskel- och ledvärk

☐ Bortfall av smak och lukt

☐ Uttalad trötthet

☐ Diarré

5. Om du samtycker sparas provet i Region Norrbottens biobank. Det är frivilligt att lämna samtycke till att provet sparas och detta påverkar inte på något sätt ditt övriga deltagande i undersökningen.

Eventuell forskning där detta prov kan komma att användas föregås alltid av ny information och kräver ditt samtycke.

☐ Ja, jag samtycker till att provet sparas för vård och behandling och därmed förenlig verksamhet.

☐ Nej, jag samtycker inte till att provet sparas.

Till HC: skicka enkät
med internpost till
Albin Dahlin Almevall
Regionhuset

Tack för din medverkan!

F3133U1359934574P1PL0V0



Bilaga 3: Metoder för serologisk analys

ABBOTT SARS-COV-2 IGG

Vi screenade alla prover med Architect i2000 med Abbotts SARS-CoV-2 IgG kit, en CMIA-metod som detekterar IgG-antikroppar mot nukleokapsidprotein i SARS-CoV-2 viruset. Leverantörens ingående kalibrator och kontroller användes. Fabrikanten anger en precision på 5,9 % CV för den negativa kontrollen (Medel-Index 0,04). 1,2 % CV för den positiva kontrollen (Medel-Index 3,53). Leverantör anger en sensitivitet vid 14 dagar eller mer efter symtomdebut till 100 % och specificiteten anges till 99,63 %.

Validering sensitivitet

59 serumprover från PCR-påvisade covid-19 patienter samlades in, mestadels från IVA-avdelningar runt om i Norrbotten (Piteå och Sunderbyn), men även från patienter med mildare symtom som inte behövt sjukhusvård. Serumproverna bokfördes från dagen då PCR-provet konstaterades positivt, eftersom insjuknande-datum bedöms olika och remisser ifylls bristfälligt. Generellt var insjuknandedatum ungefär 7-10 dagar innan påvisad PCR, och vi kalkylerade därför med att ett serum taget 14 dagar efter påvisad PCR motsvarar serum taget 21 dagar efter insjuknande.

	Dag 0-13 (n=29)	Dag 14-40 (n=30)
positiva	21	30
negativa	8	0
Sensitivitet	72,4 %	100,0 %

Om serum tas minst 3 veckor efter insjuknande, vilket motsvarar dag 14 från PCR, räknar vi med att ha en sensitivitet på 100 %.

Validering specificitet

För att beräkna specificitet analyserades serum från 200 friska gravida, varav 89 serum från 2014 och 111 från september 2019, innan pandemin bröt ut. Med Abbotts test blev samtliga 200 prover negativa, vilket ger oss en specificitet på >99,5 %.

	n=200
positiva	0
negativa	200
Specificitet	>99,5 %

EUROIMMUNS ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IGG)

Alla som var positiva i Abbotts assay gick vidare för konfirmering med Euroimmuns Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG). Leverantörens ingående kalibrator och kontroller användes. Leverantören anger precisionen som 16,2 % CV vid låga Ratiovärden (0,07); 7,8 % CV vid Ratio 1.12.5; 7 % CV vid Ratio 5,20. Leverantören anger sensitivitet vid 10 dagar eller mer efter symtomdebut till 80 %. Specificiteten anges till 98,5 %.

Validering sensitivitet

61 serumprover från PCR-påvisade covid-19 patienter samlades in, mestadels från IVA-avdelningar runt om i Norrbotten (Piteå och Sunderbyn), men även från patienter med mildare symtom som inte behövt sjukhusvård. Serumproverna bokfördes från dagen då PCR-provet konstaterades positivt, eftersom insjuknandedatum bedöms olika och remisser ifylls bristfälligt. Generellt var insjuknandedatum ungefär 7-10 dagar innan påvisad PCR, och vi kalkylerade därför med att ett serum taget 14 dagar efter påvisad PCR motsvarar serum taget 21 dagar efter insjuknande.

Sensitivitet räknat på förhöjd Cut-off 1.5, gråzoner inkluderade.

	Dag 0-13 (n=30)	Dag 14-40 (n=31)
positiva	14	30
Gråzon	4	1
Negativa	12	0
Sensitivitet	46,7 %	96,8 %

Validering specificitet

För att beräkna specificitet analyserades serum från 200 friska gravida, varav 89 serum från 2014 och 111 från september 2019, innan pandemin bröt ut.

Med Euroimmuns cut-off blev 1 serum positivt (ratio 1,15) och med förhöjd ratio enligt Sahlgrenska blev 0 av 200 positiva.

Tabell specificitet:

	n=200
Positiva	0
Gråzon	5
Negativa	195
Specificitet	>99,5 %

I valideringen med 200 friska gravida kvinnor uppnådde vi en specificitet på mer än 99,5 %.

Vi valde att satsa på specificiteten i testet genom att höja cut-off nivån från 1.1 till 1.5, för att minimera risken att svara ut falska positiva svar utan att det nämnvärt påverkade sensitiviteten. I och med att vi höjt gränsen för vad som anses vara positivt är det viktigt att provet inte tas för tidigt i förloppet för att undvika falska negativa analysvar.

Vi använde i studien följande referensintervall:

Negativ	<0,8
Gräns	0,8-1,5
Positiv	≥1,5

Vi hade också en beslutsregel för prover som var positiva i Abbots analys men negativa i Euroimmuns

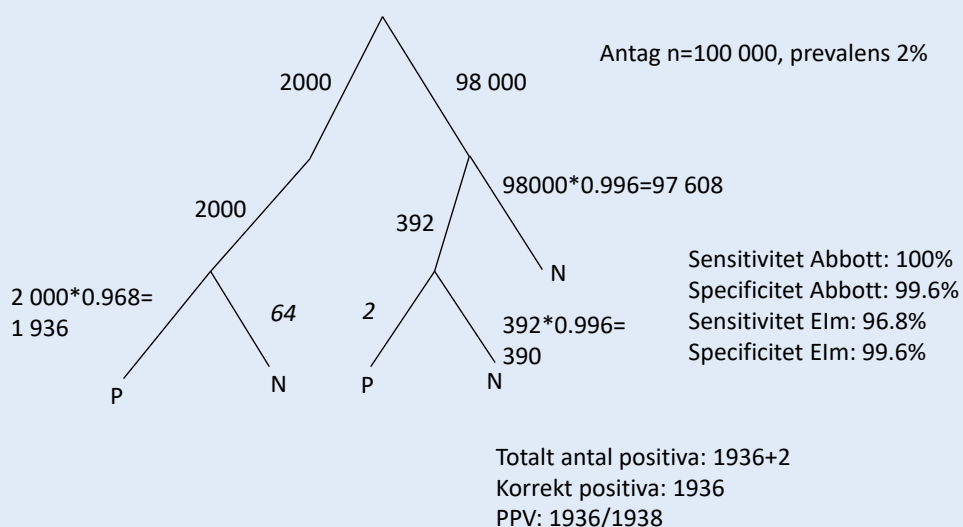
konfirmerande analys. De proverna skulle tilldelas svaret "Gråzon" med rekommendation om uppföljande prover minst tre veckor senare. Det visade sig att inga provsvar hamnade i denna kategori.

PREDIKTIVA VÄRDEN

Förutom sensitivitet och specificitet är det även intressant med det positiva prediktiva värdet (PPV) och det negativa prediktiva värdet (NPV). De måtten anger sannolikheten att en person med positivt test svar verkligen har genomgått infektion respektive sannolikheten att en person som har negativt prov svar inte har genomgått infektion.

Ett sätt att beräkna det positiva prediktionsvärdet är att sätta alla sant positiva resultat i relation till alla positiva testresultat (3). Om vi utgår från en population $n=100\,000$ med 2 % prevalens, dvs 2 000 med infektion, så kommer 1936 av dessa att uppvisa positivt test svar. De som inte varit infekterade men som ändå får positivt test svar är med testproceduren totalt 2 st. Det ger ett PPV på $1936/1938$, dvs 99,89 %.

På motsvarande sätt kan NPV beräknas genom att med samma hypotetiska population se att antalet friska (98 000) med negativt testresultat (97 988) sätts i relation till totalt antal negativa resultat (98 062), vilket ger ett NPV på 99,93 %.



Bilaga 4: Syntax i SPSS för beräkning av konfidensintervall

Den metod som använts för beräkning av konfidensintervall är s k Clopper-Pearson-intervall (21) som kan nås i menyerna genom Analyze/Non-parametric Tests/One Sample med anpassningar. Följande syntax körs då:

```
NPTESTS  
/ONESAMPLE TEST (provsvär) BINOMIAL(TESTVALUE=0.5 CLOPPERPEARSON  
SUCCESSSCATEGORICAL=LIST(3) SUCCESSCONTINUOUS=CUTPOINT(MIDPOINT))  
/MISSING SCOPE=ANALYSIS USERMISSING=EXCLUDE  
/CRITERIA ALPHA=0.05 CILEVEL=95.
```

Här är tillägget SUCCESSSCATEGORICAL=LIST(3) valt för att kod för positivt svar i variabeln för provsvar var satt till 3.

Bilaga 5: Text i sms till inbjudna

SMS 1 v22

Hej N! Du har i dagarna fått ett brev från Region Norrbotten med inbjudan till provtagning för covid-19. Ditt deltagande är viktigt och vi hoppas att du vill hjälpa oss. Ditt eget provresultat kommer med brev inom ca 2 veckor.

Visste du att många av våra hälsocentraler erbjuder tidbokning för provtagning via 1177.se?

Har du några frågor? Kontakta undersökningsledare Albin Dahlin Almevall på tel: 000-123 45 67

SMS 2 påminnelse om deltagande v23

Hej N! Du fick för drygt en vecka sedan en inbjudan till provtagning för covid-19. Du verkar inte ha varit in för provtagning än? Vi hoppas att du kan hjälpa oss, din medverkan är viktig. Frågor? Ring 000-123 45 67

SMS 3 påminnelse om enkät v 25

Hej N! Du har lämnat prov för antikroppar mot covid19, stort tack för din hjälp! Enkäten du fick i första brevet har vi dock inte fått in, och de svaren är också viktiga för oss. Ett brev har skickats till dig med enkäten, hoppas du vill fylla i och skicka tillbaks den. Du kan också svara på frågorna här: <https://bit.ly/3cTi20w>. Frågor? Ring 000-123 45 67.

SMS 4 tack och fråga om enkät kring undersökningen

Hej N! Du är ju en av 500 norrbottningar som fick inbjudan till att provtas för covid19-viruset. Vi vill gärna veta mer om dina erfarenheter och åsikter om undersökningen. Oavsett om prov togs eller inte hoppas vi att du vill hjälpa oss genom att svara på några frågor: <https://bit.LY/2XY3WPW>

norrbotten.se