



Seroprævalensundersøgelse af bloddonorer

Resumé

Baggrund: Overvågningen af SARS-CoV-2-infektioner bygger på positive PCR-test og antigen-test svar. Derved registreres imidlertid ikke alle faktisk forekommende infektioner i Danmark, og der vil være tale om en underregistrering.

Metode: For at estimere denne, er en undersøgelse igangsat, hvor blod fra de danske bloddonorer testes for antistoffer, der dannes efter overstået SARS-CoV-2 infektion. I alt 4.722 bloddonorer tappet i perioden fra den 17. til den 23. januar er blevet testet for anti-nucleocapsid IgG antistoffer. Disse antistoffer dannes kun ved infektion og ikke efter vaccination. IgG antistofniveauet falder efter få måneder, hvorfor vi kan anslå, hvor mange der er smittet i løbet af den nuværende bølge af SARS-CoV-2-infektioner domineret af Omikron-varianten.

Resultater: Der var målbart antistof hos 86% af donor-blodprøverne, der havde været PCR-positive i november eller december. Dette til trods for, at der har været tale om såkaldte gennembrudsinfektioner, da 98% af donorerne vides at være vaccinerede. Sammenlagt vurderes det, at 14,5% (95% konfidensinterval: 12,9-16,1%) af bloddonorerne har dannet antistoffer siden 1. november 2021. Der er betydelige regionale forskelle med flest smittede i Region Hovedstaden (22%), og færre i de øvrige regioner (Region Sjælland: 12%, Region Syddanmark: 12%, Region Midtjylland: 10%, Region Nordjylland: 13%).

Vurdering og fremskrivning: Resultaterne vurderes at afspejle forekomsten af overstået smitte den 4. januar, da der er en forsinkelse i målingen af antistoffer: dels tager det 1-2 uger før antistoffer dannes efter smitte, og dels må donorerne ikke tappes indenfor to uger efter at være testet positiv eller have haft feber. Ved fremskrivning til den 28. januar anslås at 32% (29-36%) af 17-72-årige danskere har været smittet (Region Hovedstaden: 42%, Region Sjælland: 29%, Region Syddanmark: 33%, Region Midtjylland: 24%, Region Nordjylland: 31%). Denne fremskrivning er behæftet med en betydelig usikkerhed, og den udgør derfor blot et skøn. Resultaterne peger samtidig på, at mørketallet – dvs. andelen af infektioner, der ikke fanges i antigen eller PCR-tests – udgør ca. 1/3 af alle infektioner. En supplerende analyse, hvor vi i stedet for minimum to ugers forsinkelse mellem smitte og tapning regner med tre ugers forsinkelse, medfører et større mørketal på 1/2. Dette vil føre til opjustering af den samlede forekomst af smitte den 28. januar til 45%. Den store forskel på de to estimater skyldes de høje daglige smittetal.

Forbehold: Resultaterne bygger på test af en enkelt uges donationer og det skal understreges, at beregningerne er behæftet med betydelig usikkerhed og hviler på en række antagelser. Det bemærkes at undersøgelsen kun kan udtale sig om smitte blandt 17-72-årige ellers raske danskere (bloddonorkorpset), og vi forudsætter endvidere, at smitten blandt donorer er den samme som for ikke-donorer. Som det fremgår, er modellen også påvirkelig for anslået minimum forsinkelse fra smitte til donation.



Baggrund

Omikron-varianten af SARS-CoV-2 blev introduceret i Danmark i november 2021 og er i løbet af december blevet den dominerende variant. Omikron har vist sig hyppigt at smitte vaccinerede, og samtidig ses der rekordhøje daglige smittetal med en meget høj positivprocent og pres på test-kapaciteten. Tidlige undersøgelser tyder på, at sværhedsgraden af infektion med Omikron er mildere end for den foregående dominerende variant, Delta. Forekomsten af milde tilfælde og helt asymptomatiske tilfælde er ukendt. I tidligere undersøgelser af coronavirus antistoffer hos bloddonorer er det set, at ca. 29% af infektioner blev fanget af PCR-tests under den første bølge af epidemien i foråret 2020, mens ca. 64% af infektioner blev fanget med den større testkapacitet under anden bølge i vinteren 2020/2021. Lignende estimater er opnået i den samtidig udførte Danske Prævalensundersøgelse.

De nuværende meget høje smittetal, den høje positivprocent og pres på testkapaciteten medfører, at det nuværende mørketal er ukendt. Andelen af uerkendte infektioner fastlægges ikke via eksisterende sentinel- eller spildevandsovervågning. Forståelse af det samlede smittetal har afgørende betydning til at bedømme fremtidig belastning af sundhedsvæsenet og tidsmæssig afstand til faldende smittetal.

Metode

Hver uge tappes ca. 6.000 bloddonorer, 17-72 år, med en ligelig fordeling af mænd og kvinder på tappesteder fordelt over hele landet. Bloddonorer udgør ca. 5% af befolkningen i det pågældende aldersstratum. Bloddonorer er raskere end resten af befolkningen.

I oktober 2020 til juni 2021 blev alle bloddonationer testet for anti-spike total immunglobulin (Ig) antistoffer, der dannes både efter vaccination og infektion. I løbet af juni blev estimaterne af tidligere infektion tiltagende upålidelige grundet de mange vaccinerede donorer. I maj 2021 havde 7,7% af donorerne antistoffer. Total Ig anti-spike antistoffer dannet efter infektion bibeholder signal over tid, og derfor svarede prævalensen af antistoffer til den kumulerede forekomst af covid-19 siden februar 2020.

Nærværende undersøgelse tester for antistoffer mod SARS-CoV-2 nucleocapsid, dvs en del af selve viruspartiklen i stedet for spike-proteinet. Testning for antistoffer mod nucleocapsid er nødvendigt for, at vi kan detektere overstået infektion, da vaccinerne ikke medfører dannelse af antistoffer mod nucleocapsid. Der testes for IgG antistoffer, og det vides fra andre undersøgelser, at koncentrationen af disse falder over tid, hvorfor der forventeligt vil være færre donorer med detektérbare antistoffer i november 2021 før den igangværende bølge, end der blev fundet i maj 2021 med en anti-spike total Ig test. Signalet forventes derfor at forsvinde hos nogle tidligere smittede allerede efter få måneder. Antistoftestning udføres på automatiseret udstyr (Abbott Architect eller Abbott Alinity).



Det er ikke alle, der har overstået SARS-CoV-2 infektion, der danner et antistof (små studier viser forekomst af antistoffer blandt 26-94% efter såkaldt gennembrudsinfektion efter vaccination – ingen af disse er udført efter Omikron blev introduceret).

En positiv antistoftest fortæller os, at en given donor har været smittet en eller flere gange (specificiteten er ca. 99%), men ikke hvornår. En antistoftest kan være negativ efter infektion, hvis infektionen er nylig (antistoffer kan måles 1-2 uger efter infektionen – formentligt hurtigere hvis man er tidligere smittet), eller hvis koncentrationen af antistoffer er under detektionsgrænsen grundet lavt respons eller tid siden infektion. Dette giver tilsammen anledning til et vindue for hvornår en donor, som er smittet, tester positiv for antistoffer. Der vil sandsynligvis være store individuelle forskelle på bredden af dette vindue. Det er relevant at estimere, hvordan dette vindue ser ud for den nuværende population af bloddonorer.

Vi beregner regionspecifikke seroprævalenser blandt donorprøver fra november 2021 og januar 2021. Sidstnævnte sammenlignes med den kumulerede incidens af PCR-positive fra 1. november til og med 4. januar. Den 4. januar er valgt, da dette svarer til to uger før median dato for tapning i januar. Desuden suppleres med en sensitivitsanalyse baseret på perioden til og med 28. december 2021, for at afspejle et scenarie hvor flere donorer holder længere pause end de påkrævede to uger efter sygdom.

Der tages i beregningen af seroprævalenser højde for testens sensitivitet (0.818-0.938) og specificitet (0.983-0.998) ved hjælp af Rogan gladen estimator; konfidensintervallerne er beregnet med boot-strap.

Resultater

I tabel 1 fremgår basal karakteristik af bloddonorer sammenlignet med den generelle befolkning. Det fremgår, at donoreres fordeling på køn, alder og region ligger nær baggrundsbefolkningens. Donorer er hyppigere blevet vaccineret med 3. stik (89% vs. 69%). Desuden blev bloddonorer i december 2021 PCR-testet hyppigere end baggrundsbefolkningen.



Tabel 1. Generelle karakteristika af bloddonorer i november 2021, januar 2022 og den generelle befolkning mellem 17 og 72 år.

Karakteristika	Bloddonorer		Generel befolkning (17-72 år)
	November	Januar	
Total	4.905	4.722	4.094.743
Vaccinations Status*			
Ikke vaccineret		2,3%	11%
1. dosis		0,8%	1,2%
2. dosis		9%	19%
Revaccination		89%	69%
Køn			
Kvinde	45%	46%	50%
Mand	55%	54%	50%
Alder			
17-30	23%	25%	26%
31-45	28%	26%	26%
46-72	50%	49%	48%
Region			
Hovedstaden	37%	28%	32%
Sjælland	32%	14%	14%
Syddanmark	12%	21%	21%
Midtjylland	16%	25%	23%
Nordjylland	4,1%	12%	10%
Antal PCR test (December 2021)			
0		14%	26%
1-4		56%	57%
5-9		27%	15%
10+		3,2%	1,6%

* NB: per 27. januar 2022

Af tabel 2a fremgår, at forekomsten af donorer, der er testet PCR-positiv i Region Hovedstaden er højere end i baggrundsbeholdningen med samme tendens i flere andre regioner. Dette skyldes formentligt den højere test-hyppighed blandt donorerne set i tabel 1. Vi forudsætter i denne undersøgelse samme forekomst af smitte blandt bloddonorer som i den 17-72-årige baggrundsbeholdning. (1. november 2021 blev højeste tilladte alder for bloddonorer ændret fra 69 til 74 år. Der er kun få donorer over 70 år.)

Tabel 2b viser resultaterne til brug i sensitivitetsanalysen, hvor skæringsdato er valgt til 28. december i stedet for 4. januar.



Tabel 2a

Andel (%) som er testet positiv ved PCR
1/11/2021-4/1/2022

Karakteristika	Bloddonorer uge 3	Baggrunds-befolkning (17-72 år)
Total	11.6%	9.2%
Køn		
Kvinde	12.2%	9.4%
Mand	11.1%	8.9%
Alder		
17-30	13.2%	12.6%
31-45	14.5%	10.7%
46-72	9.3%	6.5%
Region		
Hovedstaden	17.8%	13.2%
Sjælland	9.3%	8.9%
Syddanmark	9.6%	6.6%
Midtjylland	9.0%	7.1%
Nordjylland	8.9%	6.8%

Tabel 2b Sensitivitetsanalyse

Andel (%) som er testet positiv ved PCR
1/11/2021-28/12/2021

Karakteristika	Bloddonorer uge 3	Baggrunds-befolkning (17-72 år)
Total	9.8%	6.6%
Køn		
Kvinde	10.9%	6.8%
Mand	8.9%	6.5%
Alder		
17-30	11.8%	8.4%
31-45	12.2%	8.0%
46-72	7.6%	5.0%
Region		
Hovedstaden	14.8%	9.9%
Sjælland	8.5%	6.5%
Syddanmark	8.3%	4.5%
Midtjylland	7.2%	4.9%
Nordjylland	7.8%	4.5%

Seroprævalens i november 2021

Donationer fra uge 44 og uge 45 i november 2021 blev testet for at kende et udgangspunkt før nuværende bølge og Omikrons introduktion i Danmark. 1,1% havde anti-nucleocapsid antistoffer, se tabel 3.

Tabel 3 Nucleocapsid-seroprævalens blandt bloddonorer, november 2021	Justeret seroprævalens (95%-konfidensinterval)
Region Hovestaden	1,73% 1,20% (0% - 2,09%)
Region Sjælland	0,50% 0% (0% - 0,53%)
Region Syddanmark	0,70% 0% (0% - 1,19%)
Region Midtjylland	1,18% 0,58% (0% - 1,78%)
Region Nordjylland	1,50% 0,94% (0% - 4,03%)
I alt	1,12% 0,51% (0% - 1,10%)



Seroprævalens i januar 2022

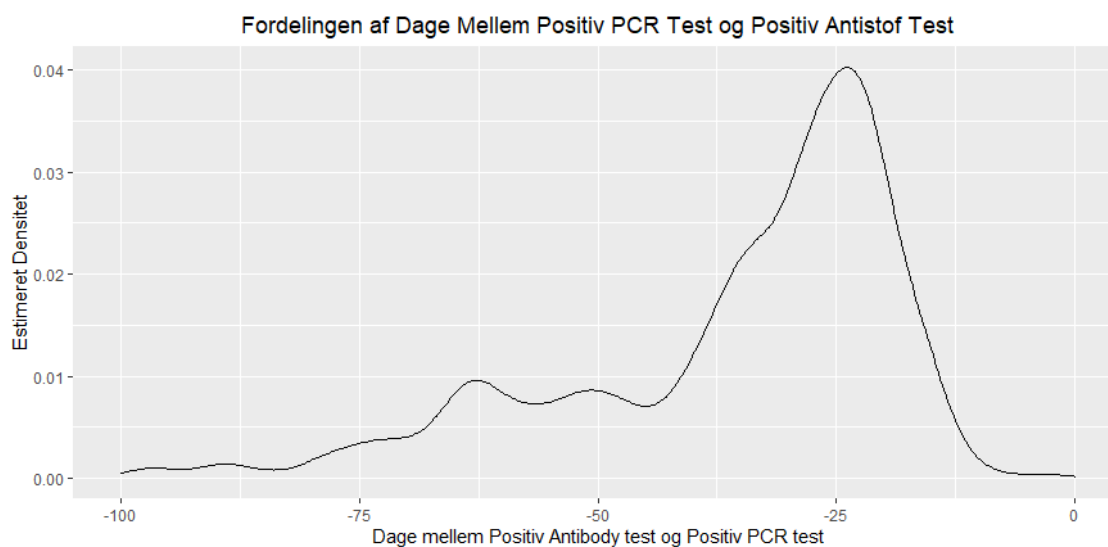
I alt 4.722 bloddonorer deltog fra den 17. til den 23. januar 2022. Deltagerne var mellem 17 og 71 år, 46% var kvinder. Der blev detekteret antistoffer mod nucleocapsid hos 549 personer svarende til en justeret seroprævalens på 14,5% (95% konfidensintervaller (95CI) 12,9%-16,1) (tabel 4).

Sammenlagt blev 86,3% af donorer, der blev testet PCR-positive i december, testet positive for antistoffer i uge 3 i januar 2022.

Tabel 4 Nucleocapsid-seroprævalens blandt bloddonorer, januar 2022

Karakteristika	Uge 3 Justeret seroprævalens (95%CI)
Total	14,5% (12,9% - 16,1%)
Køn	
Kvinde	15,6% (13,8% - 17,4%)
Mand	13,6% (12,0% - 15,2%)
Alder	
17-30	18,3% (16,3% - 20,3%)
31-45	16,6% (14,8% - 18,5%)
46-72	11,5% (10,0% - 12,9%)
Region	
Hovedstaden	22,1% (20,0% - 24,4%)
Sjælland	12,0% (10,6% - 13,3%)
Syddanmark	12,0% (10,6% - 13,3%)
Midtjylland	10,0% (8,7% - 11,2%)
Nordjylland	13,3% (11,8% - 14,8%)

Figur 1 viser den tidsmæssige sammenhæng mellem en positiv antistoftest og en forudgående positiv PCR-test. Det fremgår, at toppunktet ligger godt tre uger før antistoftesten, og at sandsynligheden derefter falder brat. To uger før antistof-testdato er sandsynligheden lav. I det følgende anslår vi derfor, at datoen den 4. januar (to uger før median testdato) svarer til tidspunktet for kumuleret incident smitte estimeret ved seroprævalensen i uge 3. Vi anslår, at risikoen for at underestimere mørketallet er høj ved brug af denne dato, hvorfor analysen er blevet suppleret med en sensitivitsanalyse, hvor den 28. december 2021 anvendes som dato for kumuleret incident smitte.



Figur 1. Densitetsplot over sandsynlighed for positiv PCR før positiv antistof test

Tabel 5 viser procentdelen af befolkningen, der er testet PCR-positiv fra den 1/11 2021 til den 28/1 2022. Desuden vises estimater for den anslåede procentdel smittede justeret for mørketallet.

Tabel 5. Andel PCR-positive og andel estimeret smittede i den generelle befolkning (17-72 år) 1. november - 28. januar 2022

Region	Kumuleret andel PCR-positive i befolkningen (1/11 - 28/1)	Totalt estimeret fraktion smittede den 28. januar			
		Baseret på seroprævalens forskudt til 4/1		Baseret på seroprævalens forskudt til 28/12 (sensitivitetsanalyse)	
		Estimeret andel	95%-konf. interval	Estimeret andel	95%-konf. interval
Hovedstaden	27%	42%	38% - 47%	56%	51% - 62%
Sjælland	21%	29%	26% - 31%	39%	36% - 43%
Syddanmark	18%	33%	30% - 36%	48%	43% - 53%
Midtjylland	19%	24%	22% - 27%	35%	32% - 39%
Nordjylland	17%	31%	28% - 34%	47%	43% - 52%
Total	21%	32%	29% - 36%	45%	41% - 50%

Vi anslår således mørketallet til at udgøre ca. 1/3 (multiplikationsfaktor PCR-antal skal ganges med: 1,5 (95%CI: 1,4-1,7)), hvis vi regner med 4. januar som datoen



seroprævalensen forskydes til, eller ca. 1/2 (multiplikationsfaktor PCR-antal skal ganges med: 2,1 (95%CI: 1,9-2,3)), hvis vi regner med 28. december 2021, som den dato for hvilken seroprævalensen er udtryk for.

Begrænsninger

Det er vigtigt at understrege, at beregningerne er behæftet med en betydelig usikkerhed. Der er tale om en relativt uprøvet form for antistoffestning og mange forhold vdr SARS-CoV-2 nukleocapsid-antistoffernes opførsel er ikke endnu præcist beskrevet i den videnskabelige litteratur. Der er således usikkerhed om, hvor stor en del af en vaccineret befolkning, der naturligt vil udvikle målbare antistoffer i en undersøgelse som denne. Dertil vides det, niveauet af antistoffer aftager med tiden, formentlig markant over få måneder – disse forhold er imidlertid heller ikke velbeskrevne i litteraturen. Dertil kommer, at fremskrivningen af resultaterne er forbundet med en væsentlig usikkerhed – og som det ses bl.a. følsomme for hvilken dato, der præcist fastlægges som fremskrivningsdato. Det skal endvidere bemærkes, at denne første runde af undersøgelsen er lavet under et betydeligt tidspres, og der tages derfor også forbehold for regne- og øvrige typer af fejl. Det forventes, at resultaternes usikkerhed vil aftage, når undersøgelsen fortsættes i de kommende uger. Beregningerne baseres også på en række forudsætninger. Herunder forudsætter vi ens forekomst af smitte mellem donorer og ikke-donorer – dette er ikke nødvendigvis sandt. Vi forudsætter ens mørketal før og efter 4. januar (28. december i sensitivitätsanalysen). Valget af de to datoer er behæftet med stor usikkerhed, og de kunne være valgt anderledes. Og det bemærkes også, at modellen af praktiske årsager er simplificeret: kurven i figur 1 viser, at forudgående PCR (som ventet) har indflydelse på efterfølgende sandsynlighed for donation. Det betyder eksempelvis, at donorer ramt af svære symptomer forventes stærkt underrepræsenteret i undersøgelsen.

Projektgruppe

Undersøgelsen er et samarbejde mellem de fem regionale blodcentre, SSI og Bloddonorerne Danmark. Undersøgelsen kan kun gennemføres med hjælp fra frivillige ubetalte donorer – vi er derfor taknemlige for de danske bloddonoreres støtte til, og villighed til at deltage i, projektet. Projektgruppen består af: professor Christian Erikstrup, Aarhus Universitetshospital; professor Sisse Ostrowski, Rigshospitalet; Overlæge Ole Birger Vesterager Pedersen, Næstved Sygehus; statistiker Jens Kjærgaard Boldsen, Aarhus Universitetshospital, Epidemiolog Laura Espenhain, SSI; statistiker Anna Damkjær Laksafoss, SSI; professor Steen Ethelberg, SSI, Direktør Henrik Ullum, SSI; Direktør Tyra Grove Krause, SSI.

Konklusion

Blandt 17-72-årige danskere uden komorbiditet anslår vi, at mørketallet udgør 1/3 af alle infektioner. Således estimerer vi i en konservativ model, at 32% (95%CI: 29-36%) af befolkningen har været smittet mellem den 1. november 2021 og den 28. januar 2022. Estimaterne er behæftet med betydelig usikkerhed.