



Ljubljana, 11. 12. 2020

## **Izjava za javnost ob koncu »Nacionalne raziskave o razširjenosti bolezni COVID-19 v Sloveniji«**

Pandemija okužbe z novim koronavirusom SARS-CoV-2 predstavlja verjetno največji izziv za celotno človeštvo po 2. svetovni vojni. Odkrivanje in sledenje širjenja okužb s SARS-CoV-2 še vedno spremljajo negotovost in številne neznanke glede ključnih značilnosti povzročitelja, zlasti njegove nalezljivosti in sposobnosti širjenja v človeški populaciji.

Nacionalna raziskava o razširjenosti bolezni COVID-19 v Sloveniji je bila zasnovana kot interdisciplinarna raziskava nacionalnega pomena. Nosilec je bil Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (UL). Podpore pri izvedbi posameznih segmentov raziskave so nudili sodelavci iz naslednjih ustanov: Fakulteta za družbene vede UL, Center za raziskovanje javnega mnenja in množičnih komunikacij in Center za družboslovno informatiko; Fakulteta za računalništvo in informatiko UL, Laboratorij za bioinformatiko; Univerzitetni klinični center Ljubljana; Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja in Reševalna služba Pacient d.o.o.

Izvedbo raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko, izvajanje sta finančno omogočila Vlada Republike Slovenije in Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo. Nacionalna raziskava je potekala od 20. 04. 2020 do 10. 11. 2020 in sicer v dveh fazah.

Najpomembnejši in najuporabnejši cilj **prve faze nacionalne raziskave** je bila ocena okuženosti splošne populacije s SARS-CoV-2 v Sloveniji konec aprila 2020. Na verjetnostnem vzorcu populacije smo skušali v najkrajšem možnem času odgovoriti na vprašanje, koliko ljudi v Sloveniji je bilo konec aprila 2020 aktivno okuženih z virusom SARS-CoV-2 in niso bili odkriti v okviru rutinskega testiranja in sledenja kontaktov. Statistično reprezentativen verjetnostni vzorec prebivalcev Slovenije glede na starost, spol in regijo bivališča je sredi aprila 2020 pripravil Center za raziskovanje javnega mnenja in množičnih komunikacij Fakultete za družbene vede UL v sodelovanju s Statističnim uradom Republike Slovenije. Velikost vzorca za raziskavo ( $n = 3.000$ ) je bila določena kot ravnotežje med zahtevano natančnostjo ocen in časovnimi omejitvami, ki so se nanašale predvsem na zahtevo, da ocenimo okuženost splošne populacije Slovenije v največ dveh tednih. Vse izbrane osebe smo kontaktirali po pošti in tiste z javno dostopno telefonsko številko dodatno po telefonu. Zaradi strogih etičnih izhodišč, ki veljajo za vse medicinske raziskave v Sloveniji, v nacionalni raziskavi ni bilo



dovoljeno nikakršno kontaktiranje in spraševanje oseb, ki se niso odzvale na vabilo, ali so sodelovanje v raziskavi odklonile.

Na Fakulteti za računalništvo in informatiko UL se je sredi aprila 2020 oblikovala močna razvojna ekipa, ki je vzpostavila informacijsko infrastrukturo za izvedbo nacionalne raziskave.

Za potrebe rekrutiranja v raziskavo je izbrani klicni center konec aprila 2020 sprejel 1.277 klicev udeležencev raziskave in izvedel več kot 3.171 odhodnih klicev.

Osebam, ki so pristale na sodelovanje v raziskavi ( $n = 1.368$ ), so ustrezno usposobljeni zdravstveni delavci od 20. 04. 2020 do 01. 05. 2020 odvzeli bris nosnega dela žrela za molekularno PCR testiranje na SARS-CoV-2 RNA za oceno **okuženosti** oz. deleža udeležencev nacionalne raziskave s trenutno potekajočo aktivno okužbo s SARS-CoV-2 in vzorec krvi za testiranje na prisotnost protiteles anti-SARS-CoV-2 za oceno **seroprevalence** oz. deleža udeležencev nacionalne raziskave, ki so imeli v trenutku testiranja merljivo količino protiteles proti virusu SARS-CoV-2 v krvi. Usposobljeni zdravstveni delavci so v 12 dnevih opravili 84 enot reševalnih prevozov, prevozili skupno 24.950 km in samo za odvzeme vzorcev porabili več kot 2.000 delovnih ur. Udeležence raziskave smo tudi anketirali o prisotnosti in trajanju morebitnih simptomov okužbe zgornjih dihal in splošnem počutju, številu in značilnostih kontaktov znotraj gospodinjstva in izven njega, obliki dela in različnih aktivnostih.

Pri statistični analizi rezultatov smo ubrali bayesovski pristop, ki omogoča preprostejše upoštevanje predhodnih informacij, še posebej, ko le-te vsebujejo negotovost (kot je npr. specifičnost testa), in s tem olajša pripravo primernih statističnih modelov. Obenem je interpretacija bayesovskih intervalov preprostejša od interpretacije klasičnih intervalov zaupanja, kjer je interval slučajna spremenljivka.

Za oceno **okuženosti slovenske populacije konec aprila 2020** smo testirali bris nosnega dela žrela 1.366 udeležencev raziskave na prisotnost SARS-CoV-2 RNA z uporabo testa cobas SARS-CoV-2, ki temelji na metodi PCR. Vzorčno povprečje okuženih je bilo 0,15 % ( $n = 1.363$ ; aposteriorno upanje = 0,18 %; 95 % CI (CI; *angl. bayesian confidence interval, credible interval*) = [0,03–0,47 %]; 95 % HDR (*angl. highest density region*; območje največje gostote) = [0,01–0,41 %]). Popravek za specifičnost testa ni bil potreben. Aposteriorno upanje prevalence po MRP (popravek za neodziv) je bilo 0,15 % (95 % CI = [0,02–0,44%]; 95 % HDR = [0,01–0,37 %]). Upamo, da je bila informacija o okuženosti s SARS-CoV-2 v splošni slovenski populaciji konec aprila 2020, pridobljena v prvi fazi nacionalne raziskave skupaj s podatki, ki so prihajali iz rednega programa testiranja, v veliko pomoč odločevalcem pri sprejemanju ustreznih odločitev o tem, kdaj začeti z nadzorovanim kratkoročnim in dolgoročnim rahljanjem ukrepov, uvedenih z namenom omejevanja epidemije, postopnim odpiranjem trgovin, šol, podjetij in ponovnim zagonom gospodarstva na začetku maja 2020.



Za oceno **seroprevalence v slovenski populaciji konec aprila 2020** smo na začetku maja 2020 testirali vzorce krvi 1.316 udeležencev raziskave na prisotnost anti-SARS-CoV-2 protiteles razreda IgG z uporabo testa Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG. Zaradi določenih pomanjkljivosti testa Anti-SARS-CoV-2 ELISA IgG, ki so se pokazale v naslednjih mesecih, smo anonimizirane vzorce krvi novembra 2020 ponovno testirali na prisotnost protiteles proti SARS-CoV-2 z dvema novima testoma Elecsys Anti-SARS-CoV-2 in Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, ki določata različne vrste protiteles. Za kar najbolj zanesljivo oceno spodnje in zgornje meje ocene seroprevalence, smo podatke v obeh fazah nacionalne raziskave analizirali v dveh časovnih točkah – dan po zaključku testiranja in 14 dni pred začetkom testiranja. Na dan 02. 05. 2020 je bila po poststratifikaciji popravljena spodnja meja ocene seroprevalence ocenjena na 0,88 % (95 % HDR = [0,41 – 1,38 %]). Na dan 06. 04. 2020 je bila po poststratifikaciji popravljena zgornja meja ocene seroprevalence ocenjena na 0,89 % (95 % HDR = [0,42 – 1,41 %]).

**Druga faza raziskave, ki je bila zasnovana kot longitudinalna aktivna in pasivna kohortna raziskava v skupnem trajanju 6 mesecev**, je potekala od 03. 05. 2020 do 10. 11. 2020. V drugi fazi raziskave smo pri vseh udeležencih spremljali zdravstveno stanje in počutje s periodičnim, tritedenskim preverjanjem pojava kliničnih simptomov in znakov, značilnih za okužbo s SARS-CoV-2 po telefonu. Če smo ob spremljanju ugotovili, da so se pri katerem izmed udeležencev raziskave in/ali članu gospodinjstva pojavili klinični simptomi in znaki, značilni za okužbo s SARS-CoV-2, ali je to udeleženec aktivno javil sam kadarkoli v poteku raziskave, smo mu v primeru, da od začetka simptomov in znakov ni minilo več kot 14 dni, ponovno odvzeli bris nosnega dela žrela ter ga testirali s PCR v najkrajšem možnem času. V primeru klinično izrazitejše simptomatike smo udeležencu raziskave svetovali tudi ustrezno zdravniško obravnavo ter pomagali pri takojšnjem dostopu do testiranja na SARS-CoV-2. Udeležence nacionalne raziskave smo v osmih posameznih sledenjih, skupno poklicali 10.924-krat, za kar smo skupno porabili 655,5 delovnih ur. Takoj po zaključku vsakega od osmih obdobj sledenja smo odločevalce o rezultatih posameznega sledenja obvestili po elektronski pošti. Kar 1.290 izmed 1.368 preiskovancev (94,3 %) je sodelovalo v vsaj sedmih sledenjih. Tekom osmih sledenj je skupno 439 preiskovancev poročalo o respiratornih simptomih in/ali vročini. Tekom celotnega obdobja nacionalne raziskave smo dokazali prisotnost SARS-CoV-2 RNA v brisu nosnega dela žrela pri 32 (2,3 %) udeležencih. Dinamika kumulativne okuženosti oz. minimalnega deleža s PCR potrjenih aktivnih okužb s SARS-CoV-2 ugotovljenem v populaciji udeležencev nacionalne raziskave je v celotnem času trajanja nacionalne raziskave dokaj dobro predvidevala dinamiko in napovedovala kumulativno okuženost slovenske populacije oz. minimalni delež s PCR potrjenih aktivnih okužb s SARS-CoV-2 v celotni populaciji Slovenije, ugotovljen na osnovi števila s PCR potrjenih aktivnih okužb s SARS-CoV-2, kot so jih dnevno poročali slovenski laboratoriji in ki izhajajo iz rutinskega in samoplačniškega programa testiranja. Rezultati prvih petih



obdobjih sledenja so vsakokrat ponovno potrjevali zelo nizko raven aktivnih okužb s SARS-CoV-2 v slovenski populaciji tekom poletnih mesecev 2020, ki so jo izkazovali rezultati rednega programa testiranja. Rezultati šestega obdobja sledenja udeležencev nacionalne raziskave (01. – 07. 09. 2020) so prvič jasno napovedali ponoven porast aktivnih okužb s SARS-CoV-2 v slovenski populaciji, osmo obdobje sledenja (10. – 14. 10. 2020; več kot dvakratni porast kumulativne okuženosti) je odločevalcem jasno nakazalo, da je število aktivnih okužb s SARS-CoV-2 v slovenski populaciji zraslo na raven, ki zahteva čimprejšnjo ponovno zaostritev ukrepov za nadaljnje preprečevanje širjenja okužbe s SARS-CoV-2.

Od 1.368 oseb, ki so bile vključene v prvo fazo raziskave, sta dve osebi umrli (nobena od smrti ni bila povezana s COVID-19) (0,1 %), šest oseb se je odselilo v tujino (0,4 %), 115 oseb je prekinilo sodelovanje (8,4 %), 1.245 oseb (91 %) je potrdilo ponovno pripravljenost za odvzem krvi ob zaključku druge faze raziskave za oceno seroprevalence ob zaključku druge faze raziskave (oktober/november 2020).

Odvzem vzorcev krvi ob zaključku druge faze raziskave je v prvem tednu (17. 10. 2020 – 25. 10. 2020) potekal na različnih stacionarnih odvzemnih mestih po Sloveniji ter naslednja dva tedna (26. 10. 2020 – 10. 11. 2020) na domovih udeležencev. Usposobljeni zdravstveni delavci so v 20 dneh opravili 77 enot reševalnih prevozov, prevozili skupno 17.129 km in samo za odvzeme vzorcev porabili več kot 1.800 delovnih ur.

Za oceno **seroprevalence v slovenski populaciji oktobra/novembra 2020** smo testirali vzorec krvi 1.211 udeležencev raziskave na prisotnost protiteles proti SARS-CoV-2 s testoma Elecsys Anti-SARS-CoV-2 in Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S. Na dan 11. 11. 2020 je bila po poststratifikaciji popravljena ocena spodnje meje seroprevalence ocenjena na 4,16 % (95 % HDR = [3,10 – 5,39 %]). Na dan 03. 10. 2020 je bila po poststratifikaciji popravljena ocena zgornje meje seroprevalence ocenjena na 4,40 % (95 % HDR = [3,26– 5,60 %]).

Za pravilno razlago rezultatov je pomembno poudariti, da zaradi naravnega poteka okužbe s SARS-CoV-2, seroprevalence ugotovljene na določen dan, zlasti v pogojih ko se število novookuženih dnevno izjemno hitro povečuje, ni mogoče enačiti z deležem oseb v populaciji, ki je do tistega dne že prišel v stik z virusom. Lahko pa, pod predpostavko, da se razmerje med kumulativno okuženostjo in seroprevalenco v določenem obdobju ne spreminja preveč, predvidevamo, da spodnja meja ocene seroprevalence za določen dan predstavlja minimalen delež oseb v slovenski populaciji, ki je prišel v stik s SARS-CoV-2 vsaj 14 dni (do enega meseca) pred dnevom ocene seroprevalence.

Po podatkih iz recenzirane znanstvene literature, je slovenska nacionalna raziskava druga objavljena nacionalna raziskava okuženosti s SARS-CoV-2 ter prva raziskava, ki je uporabila kombinirani



diagnostični pristop za istočasno oceno okuženosti in seroprevalence, na verjetnostnem vzorcu, reprezentativnem za celotno državo, ki vključuje vse starostne kategorije. Slovenska nacionalna raziskava je zaenkrat tudi edina, ki je vključevala longitudinalno aktivno in pasivno spremljanje udeležencev po vključitvi v raziskavo.

Ob zaključku nacionalne raziskave bi se želeli še enkrat zahvaliti vsem 1.368 udeležencem raziskave, ki so zavzeto in tvorno sodelovali, dovolili odvzem treh kliničnih vzorcev, odgovarjali na naše klice ter posredovali informacije o njihovem zdravstvenem stanju in zdravstvenem stanju njihovih bližnjih v celotnem sedemmesečnem obdobju trajanja nacionalne raziskave ter več kot 100 izvajalcem raziskave iz različnih slovenskih ustanov za sodelovanje in vse opravljeno delo.

Prepričani smo, da bodo rezultati nacionalne raziskave prispevali k boljšemu poznavanju značilnosti bolezni COVID-19 in njene razširjenosti med ljudmi ter na ta način pripomogli k njenemu učinkovitejšemu obvladovanju.

Vsi prebivalci Slovenije trenutno zelo neposredno občutimo, da se pandemija žal še ne umirja, vendar iskreno upamo, da bomo tudi to težko obdobje prebrodili s solidarnostjo, sodelovanjem in optimizmom.

V imenu vseh sodelavcev nacionalne raziskave:

prof. dr. Mario Poljak, dr. med.

Odgovorni nosilec Nacionalne raziskave o razširjenosti bolezni COVID-19 v Sloveniji