

Annemari J. Jääskeläinen, Maija Lappalainen ja Satu Kurkela

COVID-19-taudin vasta-ainediagnostiikka

SARS-CoV-2-viruksen kliiniseen diagnostiikkaan on kehitetty vasta-ainetestejä, jotka osoittavat IgG-, IgM- tai IgA-vasta-aineita viruksen eri proteiineille. Testit perustuvat entsyymi-immunologisiin ja immunokromatografisiin menetelmiin, ja niiden suorituskyky vaihtelee. Vasta-ainemenetelmien avulla voidaan seuloa väestöä, ja vasta-ainetestausta voidaan hyödyntää COVID-19-pandemian epidemiologisen tilanteen seurannassa. SARS-CoV-2-vasta-aineita on yleensä osoitettavissa 2–3 viikon kuluttua oireiden alkamisen jälkeen, ja vasta-ainediagnostiikkaa ei yleensä suositella akuutin COVID-19-taudin diagnostiikkaan. Taudin pieni esiintyvyys väestössä johtaa vasta-ainetestauksen pieneen positiiviseen ennustearvoon. Vasta-ainetutkimuksista voi kuitenkin olla hyötyä valikoiduissa potilasryhmissä, kun potilaalla on esimerkiksi sopiva oirekuva tai tiedossa oleva altistus ja COVID-19-taudin todennäköisyys on suuri.

Vuoden 2019 lopussa Kiinan Wuhanista alkanut SARS-CoV-2-virusepidemia laajeni vuoden 2020 alkupuolella pandemiaksi (1,2). SARS-CoV-2-virus rantautui Suomeen Kiinan Wuhanista saapuneen matkailijan mukana tammikuussa 2020 (3). Samoihin aikoihin virologian laboratorioissa oli nopealla aikataululla pystytetty ensimmäiset diagnostiset menetelmät SARS-CoV-2-viruksen tai sen aiheuttaman immuunivasteen osoittamiseksi.

Akuutin COVID-19-taudin diagnostiikka perustuu PCR-menetelmiin, joissa SARS-CoV-2-viruksen RNA:ta monistetaan sen osoittamiseksi hengitystienäytteestä (4). Diagnosoinnissa voidaan käyttää myös SARS-CoV-2-viruksen proteiinia osoittavia antigeenitestejä, joiden herkkyys on kuitenkin PCR-menetelmiä huonompi. Lisäksi SARS-CoV-2-viruksen kliiniseen diagnostiikkaan on kehitetty vasta-ainemenetelmiä, jotka pyrkivät osoittamaan IgG-, IgM- tai IgA-vasta-aineita viruksen eri proteiineille. Nämä menetelmät perustuvat entsyymi-immunologisiin menetelmiin, kuten entsyymi-immunologiseen määrittelyyn (enzyme immunoassay, EIA) ja kemiluminesenssin menetelmään, sekä immunokromatografisiin menetelmiin. Lisäksi tutkimuslaboratorioiden käytössä olevilla menetelmillä voidaan osoittaa neutraalioivia vasta-aineita soluviljelmissä.

Vasta-ainetutkimukset mahdollistavat virologisessa diagnostiikassa epidemiatilanteen seurannan lisäksi myös takautuvan diagnosoinnin. COVID-19-taudin vasta-ainetutkimuksiin on kohdistunut juuri takautuvan diagnostiikan osalta erityistä mielenkiintoa, sillä ei ole tavatonta, että potilas jää PCR-negatiiviseksi, vaikka kliininen taudinkuva viittaisi COVID-19-tautiin (5).

PCR-menetelmän kliiniseen herkkyyteen vaikuttavat useat preanalyttiset tekijät kuten näytteenotto ja näytteen säilytys. Toistettu PCR-testaaminen parantaa kliinistä herkkyyttä yksittäisen potilaan osalta (5,6). Myös eri näytelaatujen (ylä- vs alahengitystienäytteet) testaamisella voidaan saavuttaa parempi kliininen herkkyys (7). Tästä huolimatta PCR-testi ei tuo diagnoosia kaikille potilaille. Vasta-ainetutkimuksista saadaan mahdollisesti lisätietoa PCR-negatiiviseksi jääneiden potilaiden diagnostiikassa. Kevään 2020 aikana mietittiin myös, voisiko vasta-ainetestejä käyttää yksilöiden immuniteetin osoittamiseen sekä sen selvittämiseen, ketkä olisivat vielä alttiita saamaan taudin.

Laboratorioiden saatavana on useita kaupallisia ja omavalmisteisia SARS-CoV-2-vasta-ainetestejä, jotka mittaavat SARS-CoV-2-viruksen nukleokapsidiproteiinia sekä piikki-

proteiinia ja sen osia kohtaan muodostuneita eri immunoglobuliiniluokkien vasta-aineita (8–12). SARS-CoV-2-vasta-ainediagnostiikan käyttöön ja tulkintaan liittyy kuitenkin monia haasteita, kuten testien analyttinen suorituskyky, väestön seroprevalenssi, tutkittavan taudinkuva, näytteenoton ajankohta suhteessa oireiden alkuun sekä yksilön immuunipuolustuksen tila.

SARS-CoV-2-vasta-ainetestien suorituskyky ja tulosten tulkinta

Keväällä 2020 markkinoille tuli kaupallisia SARS-CoV-2-viruksen vasta-ainetestejä, ja pian osa niistä saavutti näytön soveltuvuudesta diagnostiseen käyttöön (CE-IVD-merkintä). Tutkimuslaboratorioissa otettiin käyttöön myös menetelmät neutraloivien vasta-aineiden osoittamiseksi. Neutraloivilla vasta-aineilla tarkoitetaan sellaisia vasta-aineita, jotka kykenevät eliminoimaan virusten kyvyn tarttua uusiin soluihin ja näin jatkaa monistumistaan infektion edetessä. Neutralisaatiotesti ei kuitenkaan sovellu suuren joukon seulontatestiksi kliiniseen laboratorioon. Neutralisaatiotestit perustuvat turvalaboratoriossa tehtäviin soluviljelytekniikoihin, jotka vaativat tekijältään erityisosaamista ja ovat työläitä sekä hitaita. Neutralisaatiomenetelmiä käytetään muun muassa referenssimenetelminä uusien kaupallisten testien evaluoinnissa.

Tiedot kaupallisten vasta-ainetestien kliinisestä käyttökelpoisuudesta olivat aluksi hataria. Tiedeyhteisö ei vielä tiennyt, miten ja millainen vasta-ainevaste SARS-CoV-2-virukselle muodostuu, miten testit käyttäytyisivät eri potilasryhmiä tutkittaessa ja mikä olisi niiden analyttinen suorituskyky. Pian osoitettiin, että vasta-ainetestien analyttinen herkkyys ja tarkkuus vaihtelee ja että etenkin laboratorion ulkopuolella tehtävien immunokromatografisten testien luotettavuudesta ei ole vakuuttavaa näyttöä (9–15).

SARS-CoV-2-virusvasta-ainetestien tarkkuutta saattavat mahdollisesti heikentää esimerkiksi ristireaktiot kausikoronavirusten kanssa ja autovasta-aineet. Vielä ei tiedetä, voisivatko uudet SARS-CoV-2-virusvariantit vai-

kuttaa vasta-ainetestien suorituskykyyn.

Kliinisillä laboratorioilla oli varsin merkittävä osa kaupallisten testien suorituskyvyn selvittämisessä, sillä niillä on käytössään testivalmistajia laajempia kliinisiä näytearkistoja, joilla testejä voidaan tarkastella. Esimerkiksi HUSLABissa toteutettiin vasta-ainetestien suorituskykyä vertailevia selvityksiä, joissa ilmenneet suorituskyvyt poikkesivat osin merkittävästi testivalmistajien ilmoittamista arvoista (9,10). Laboratorioiden omat testivalidoinnit olivat keskeisiä uuden SARS-CoV-2-virusinfektion vasta-ainediagnostiikan kehityksessä.

Mittausrajat ja viitealueet, jotka ohjaavat tulosten tulkintaa, määritetään kullekin testille hyödyntämällä potilasaineistoja, jotka sisältävät sekä negatiivisia näytesarjoja että sarjoja, joissa tauti on varmistettu. SARS-CoV-2-virusvasta-ainetestien osalta voitiin hyödyntää ennen vuotta 2020 ja COVID-19-epidemiaa kerättyjä seeruminäytteitä. Tämä oli vasta-ainetestien suorituskyvyn mittaamisessa suorastaan poikkeuksellinen tilanne: laboratorioilla oli käytössään runsaasti vasta-ainenegatiivisia näytteitä testien tarkkuuden mittaamiseksi.

Cochrane-meta-analyysissä IgG-testien tarkkuus oli keskimäärin 99 % ja herkkyys 15–21 päivän kuluttua oireiden alusta keskimäärin 88 % (16). Omassa tutkimuksessa, jossa eri kaupallisia testejä vertailtiin neutraloiviin vasta-aineisiin PCR-varmistettujen COVID-19-potilaiden seeruminäytteillä (63 näytettä, 55 potilasta), eri IgG-testien herkkyys oli 44–88 % ja tarkkuus 74–98 % (10). IgM- ja IgA-testien suorituskyky on osoittautunut IgG-testejä heikommaksi, ja niiden käyttö on jäänyt toistaiseksi IgG-testausta vähäisemmäksi.

Vasta-ainetestien tulkinnessa erityisesti ongelmaksi muodostuivat taudin ja vasta-aineiden pienet esiintyvyydet väestössä. Pieni esiintyvyys johtaa testauksen pieneen positiiviseen ennustearvoon eli siihen todennäköisyyteen, että positiivisen testituloksen saanut henkilö on todella sairastanut COVID-19-taudin (6,17).

Positiiviseen ennustearvoon vaikuttaa kolme tekijää: testin herkkyys, testin tarkkuus ja esiintyvyys tutkittavassa väestössä. Lukijan on mahdollista testata näiden muuttujien vaikutusta testin ennustearvoihin esimerkiksi British

Medical Journalin laskurilla (<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3325>) (17).

Kun väestön SARS-CoV-2-vasta-aine-esiintyvyys on niin pieni kuin se on esimerkiksi Suomessa ollut, testaukselta edellytetään erittäin hyvää suorituskykyä – käytännössä sellaista, johon yksittäinen testi ei millään yllä. Yksittäisestä näytteestä voidaan saada eri testeissä ristiriitaisia tuloksia (10). Mikäli käytetään kuvitteellista vasta-ainetestiä, jolla on 95 %:n herkkyys ja tarkkuus, väestössä, jonka vasta-aine-esiintyvyys on 5 %, jää positiivinen ennustearvo noin 50 %:iin. Tämä tarkoittaa, että laskennallisesti vain puolet tällä yksittäisellä testillä positiiviseksi testatuista olisi todella sairastanut COVID-19-taudin.

Ongelma ei ole kliiniselle laboratoriolle uusi. Laboratoriot kohtaavat liki päivittäin tautiepäilyitä, joissa tulee kyetä maksimoimaan testauksen analyttinen herkkyys ja tarkkuus samanaikaisesti. Tyypillinen ratkaisu on testata näyte useammalla toisistaan riippumattomalla testillä. Näin toimitaan esimerkiksi HIV:n serologisessa diagnostiikassa, jossa ensimmäinen seulontatesti on äärimmäisen herkkä mutta antaa periksi tarkkuudessa, jota jatkotestit puolestaan painottavat.

Sama logiikka pätee myös SARS-CoV-2-viruksen vasta-aineiden analysointiin: tutkimalla näyte usealla toisistaan riippumattomalla testillä parannetaan testauksen kokonaissuorituskykyä ja samalla ennustearvoa. Myös tutkittavan joukon valinnalla on merkitystä. Jos testaus kohdennetaan henkilöihin, joiden tartunnan todennäköisyys on ennalta arvioitu suureksi, esimerkiksi altistuneisiin, oireisen taudin sairastaneisiin tai rokotettuihin, testauksen luotettavuus paranee.

Edellä kuvatut ongelmat koskevat nimenomaan yksilödiagnostiikkaa. Isojen tutkimusjoukkojen vasta-aineseulonnan sijaan saadaan luotettavaa ja tärkeää epidemiologista tietoa tartunnan torjuntatoimien suunnitteluun.

Vasta-ainevaste ja -kinetiikka

SARS-CoV-2-viruksen IgG- ja IgA-vasta-aineita voidaan tyypillisesti osoittaa potilaan seeruminäytteestä 2–3 viikon kuluessa oireiden

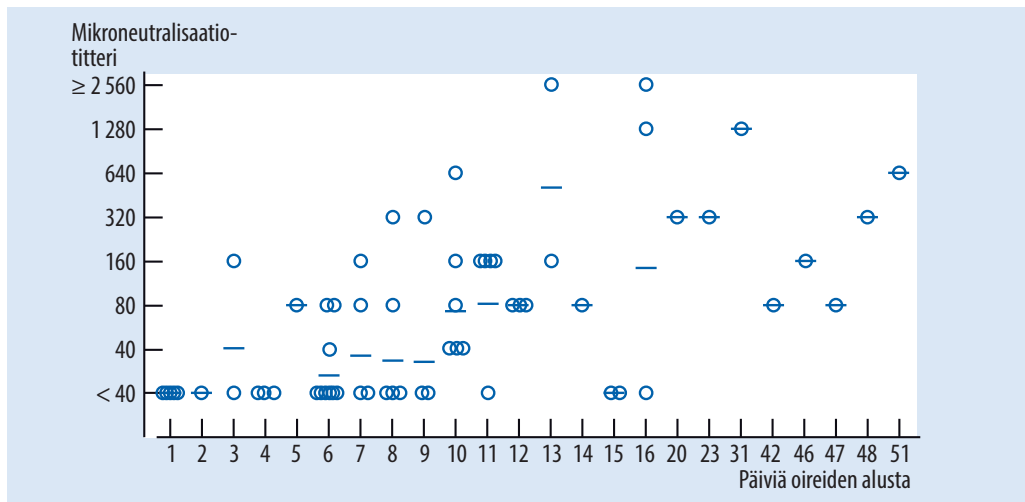
Ydinasiat

- ▶ Vasta-aineseulontaa voidaan hyödyntää COVID-19-pandemian epidemiologisen tilanteen seurannassa.
- ▶ SARS-CoV-2-vasta-ainediagnostiikkaa ei ensisijaisesti suositella akuutin COVID-19-taudin diagnostiikkaan.
- ▶ SARS-CoV-2-vasta-ainetestejä voidaan käyttää valikoitujen potilasryhmien diagnosointiin, kun taudin todennäköisyys on suuri.
- ▶ SARS-CoV-2-vasta-aineita on yleensä osoitettavissa 2–3 viikon kuluttua oireiden alkamisen jälkeen.
- ▶ Vasta-ainepitoisuudet suurenevat kahden ensimmäisen kuukauden aikana ja vähenevät seuraavien kuukausien kuluessa.

alusta, IgM-vasta-aineita jo hieman aiemmin. Ensimmäisellä viikolla todetaan vasta-aineita alle 40 %:lla potilaista (18). IgG-vasta-ainepitoisuudet suurenevat kahden ensimmäisen kuukauden aikana, minkä jälkeen ne yleensä alkavat vähentyä yksilöllisellä muutosnopeudella (11,12).

Suurimmillaan IgM-vasta-ainepitoisuus on 2–3 viikon kuluttua oireiden alusta (19). Sekä IgM- että IgA-vasta-ainepitoisuusmääritykset muuttuvat negatiivisiksi keskimäärin noin 2–3 kuukauden kuluttua, joskin muutosnopeus on yksilökohtaista (19,20). IgG-vasta-ainemääritykset säilyvät yleensä useiden kuukausien ajan positiivisina. IgG-vasta-ainepitoisuuksien on osoitettu hiipuvan vähitellen, ja osalla potilaista IgG-vasta-ainetesti voi muuttua negatiiviseksi jo joidenkin kuukausien kuluttua infektiosta. Tämä ilmiö näyttäisi tavallisemmalta niillä, joiden infektio on ollut oireeton (12).

Vielä ei ole kulunut riittävästi aikaa, jotta voisimme tarkasti tietää kuinka pitkään vasta-ainemääritykset keskimäärin säilyvät positiivisina. Julkaistut raportit ovat vasta-ainekinetiikan vuoksi toistaiseksi olleet varsin vaihtelevia ja osin ristiriitaisia, mikä voi johtua eroista



KUVA. Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuminen suhteessa oireiden alkuaikajankohtaan (päiviin oireiden alusta) (10). Mikroneutralisaatiotitrit 55 COVID-19-potilaan 63:ssa inaktivoitussa seeruminäytteessä on merkitty ympyrällä. Kunkin ajankohdan mikroneutralisaatiotitlerin geometrinen keskiarvo on merkitty viivalla. Titteri < 40 tarkoittaa, että neutraloivia vasta-aineita ei ollut osoitettavissa. Kuva julkaistaan uudelleen Journal of Clinical Virologyn ja Elsevierin luvalla.

tutkimusasetelmissä ja laboratoriomenetelmissä (21–25).

Omissa tutkimuksissamme havaitsimme yksilötasolla suuria eroja vasta-aineiden ilmaantumisessa suhteessa oireiden alkuaikajankohtaan. Ilmiö havaittiin sekä entsyymi-immunologisilla vasta-ainemenetelmillä että neutraloivien vasta-aineiden osalta (10). Neutraloivia vasta-aineita pystyttiin 55 COVID-19-potilaan aineistosamme osoittamaan aikaisintaan kolme päivää oireiden alkamisen jälkeen, kun taas myöhäisin ajankohta, jolloin neutraloivia vasta-aineita ei kyetty osoittamaan, oli 16 päivän kuluttua (KUVA).

Tämän aineiston ulkopuolella olemme havainneet kuluneen reilun puolen vuoden aikana yksittäisiä PCR-menetelmällä varmistettuja tapauksia, joiden vasta-ainetulos entsyymi-immunologisilla menetelmillä on muuttunut positiiviseksi vasta noin kolme viikkoa positiivisen PCR-tuloksen jälkeen.

Suomalaisaineistosta saadut tulokset ovat linjassa kansainvälisten tutkimusten kanssa (12,15). Alle 3–4 viikkoa oireiden alustujen seeruminäytteiden negatiivista SARS-CoV-2-vasta-ainetulosta ei voida pitää vielä täysin luotettavana, vaan tarvitaan toinen näyte myöhemmältä ajankohdalta. Vasta-ainetutkimus ei siis yleensä sovellu akuutin COVID-19-taudin diagnosointiin, jossa tartunnan jäljitys tulee aloittaa mahdollisimman pian taudin alettua. Tuoreet tutkimustulokset viittaavat siihen, että vasta-aineet piikkiproteiinia kohtaan sekä neutraloivat vasta-aineet säilyisivät positiivisina ainakin 5–7 kuukauden ajan, kun taas vasta-aineet nukleokapsidia kohtaan hiipuisivat negatiivisiksi samassa ajassa (26).

Toistaiseksi suurin, 365 000 henkilön tutkimusaineisto on raportoitu Englannista. Tässä tutkimuksessa tutkittavat suorittivat immunokromatografisen pikatestin itse kotioloissa, minkä vuoksi luotettavuus ei todennäköisesti vastaa kliinisessä laboratoriossa tehtävän tutkimuksen luotettavuutta (27). Väestön kesäkuun 2020 lopussa todettu 6,6 %:n SARS-CoV-2-virusvasta-aine-esiintyvyys oli pienentynyt 4,4 %:iin syyskuuhun 2020 mennessä (27). Vasta-ainetestien eri antigeenikomponentteja voitaneen jossain määrin hyödyntää rokotevasteen ja luonnollisen immunitetin erottamisessa, sillä nyt käyttöön otettavat SARS-CoV-2-rokotteet perustuvat piikkiproteiiniin.

Suuret vasta-ainepitoisuudet näyttävät liittyvän kliinisesti vakavampaan COVID-19-tautiin (12,18). Lievässä taudissa vasta-ainevaste näyttää muodostuvan hitaammin, jäävän pie-

nemmäksi ja hiipuvan nopeammin (12,21,28). Miesten vasta-ainepitoisuudet taudin alkuvaiheessa vaikuttavat suuremmilta kuin naisten (11). Naisten T-soluvälitteisen vasteen on puolestaan osoitettu olevan voimakkaampi kuin miesten (29). Eräässä tutkimuksessa SARS-CoV-2-IgG-vasta-aineiden puoliintumisajaksi arvioitiin 36 päivää, ja on mahdollista, että vasta-ainepitoisuudet pienenevät nopeammin kuin SARS-CoV-1-infektion jälkeen (21).

Vasta-aineenvaste eri virusantigeneja kohtaan ilmenee eritahtisesti: serokonversio SARS-CoV-2-viruksen nukleokapsidia kohtaan näyttää muodostuvan muutamia päiviä aiemmin kuin serokonversio viruksen piikkiproteiinille (30). Tätä artikkelia kirjoitettaessa HUSLABin kaksivaiheisessa analytiikassa toisen testin antigeenina on piikkiproteiini ja toisen puolestaan nukleokapsidi. Vasta-ainetestien erilaiset antigeenikoostumukset vaikuttavat siis niiden herkyyteen suhteessa oireiden alkuajankohtaan.

Vasta-ainetestit ja immunitetti

Ajatus siitä, että tavanomaisiin virusvasta-ainemenetelmiin perustuvalla vasta-ainetestauksella voitaisiin antaa niin sanottuja ”immunitettipasseja” hengitystievirukselle, oli pandemian alkuvaiheissa monelle virologille vieras. Jos tarkastellaan kausikoronavirusinfektioita (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 ja HCoV-HKU1), jo varhaiset tutkimusasetelmat ovat osoittaneet vasta-aineiden säilyvän niitä kohtaan kenties vuoden tai pari (31). On mahdollista, että suojaavat neutraloivat vasta-aineet voisivat säilyä pidempään kuin vasta-aineet, joita tavanomaisilla entsyymi-immunologisilla menetelmillä kyetään mittaamaan. Sekä MERS- että SARS-CoV-1-viruksien neutraloivia vasta-aineita on voitu osoittaa vielä parin vuoden kuluttua infektiosta (32).

Toisaalta hiljattain julkaistussa mittavassa tutkimuksessa seurattiin tutkittavia 35 vuoden ajan, ja heillä havaittiin toistuvia kausikoronavirusten aiheuttamia uusintainfektioita, tyypillisesti 12 kuukauden kuluttua ensimmäisestä infektiosta, mikä viittaisi siihen, että kausikoronavirukselta suojaava immunitetti ei kestä tätä pidempään (33). Kirjallisuudessa on tois-

taiseksi raportoitu yksittäisiä varmennettuja SARS-CoV-2-uusintainfektioita (34–37).

On alustavaa näyttöä siitä, että piikkiproteiiniin perustuvat vasta-ainetestit korreloisivat neutraloivien vasta-aineiden pitoisuuksien kanssa voimakkaammin kuin nukleokapsidiin perustuvat (38). Neutraloivien vasta-aineiden ajatellaan olevan eräänlainen kultastandardi mitattaessa toiminnallisia vasta-aineita, sillä ne mittaavat biologista aktiivisuutta läpi viruksen replikaatioprosessin.

Eläinmalleissa on osoitettu, että neutraloivat vasta-aineet, jotka kohdistuvat piikkiproteiiniin, joka puolestaan sitoutuu erityisesti angiotensiinikonvertaasientsyymiin 2 (ACE2), antavat suojan SARS-CoV-2-infektiota vastaan (39). Neutraloiva vasta-aineenvaste SARS-CoV-2-virukselle näyttää liittyvän taudin alkuvaiheessa enemmän IgA-vasta-aineisiin kuin IgM- tai IgG-vasta-aineisiin (40).

Vielä ei tarkkaan tiedetä, millainen immunitetti sairastetusta COVID-19-taudista seuraa. Mitattavien vasta-aineiden puuttuminen tai katoaminen ei suoraan tarkoita, etteikö potilaalla olisi suojaavaa immunitettia. Kun sadan henkilön soluvälitteistä immuunivastetta tutkittiin kuuden kuukauden kuluttua infektiosta, T-soluvälitteinen immuunivaste oli nähtävissä kaikilla tutkituilla, ja se oli vahvempi niillä potilailla, joiden infektiota oli ollut oireinen (41).

Kliinisissä laboratorioissa nykyään käytössä olevat SARS-CoV-2-virusdiagnoosin immunologiset menetelmät perustuvat kuitenkin yksinomaan vasta-aineiden mittaamiseen. Nämä menetelmät eivät mittaa T-soluvälitteistä immunitettia, mikä rajoittaa niiden informaatioarvoa luonnollisen ja rokoteimmunitetin osoittamisessa.

Lopuksi

Vasta-ainetestauksesta saadaan hyödyllistä tietoa COVID-19-pandemian epidemiologisen tilanteen seurantaan. Kliinisessä diagnostiikassa vasta-ainetestausta käytetään etenkin jos potilaalla on todettu COVID-19-tautiin sopiva oirekuva tai altistus, mutta PCR-testillä ei ole saatu diagnoosiin vahvistusta. Vasta-ainetestin positiivinen tulos ei anna takuuta ajankohtai-

sesta immunitetista eikä pidempiaikaisesta suojasta. Negatiivinen vasta-ainetestitulokset ei puolestaan sulje pois koettua infektiota, koska näytteenoton ajoittamisella on suuri merkitys tuloksen arvioinnissa. PCR-menetelmät ovat edelleen akuutin COVID-19-taudin diagnostiikan kulmakivi.

SARS-CoV-2-vasta-ainetestien käytettävyys esimerkiksi uusintainfektioiden diagnostiikassa tai rokotevasteen osoittamisessa jää nähtäväksi. On mahdollista, että IgG:n aviditeettia mitaavista menetelmistä saadaan tulevaisuudessa

apua infektion ajoittamiseen sekä uusintainfektion erottamiseen primaari-infektiosta. On alustavaa näyttöä siitä, että seerumin SARS-CoV-2-antigeenin osoitus voi myös auttaa infektion ajoittamisessa, kun testitulokset on positiivisimmillaan kahden ensimmäisen viikon kuluessa oireiden alusta (42). Tulevaisuudessa saatettaisiin hyötyä HIV-diagnostiikan tapaan myös yhdistelmätesteistä, joissa osoitettaisiin seerumista samanaikaisesti SARS-CoV-2-viruksen vasta-aineita ja antigeeneja. ■

ANNEMARJUT J. JÄÄSKELÄINEN, dosentti, sairaalamikrobiologi

HUS, Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, virologia ja immunologia
Twitter: @jaaskelainen

MAIJA LAPPALAINEN, dosentti, ylilääkäri, vastualuejohtaja

HUS, Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, kliininen mikrobiologia

SATU KURKELA, dosentti, osastonylilääkäri, vastuuyksikön päällikkö

HUS, Diagnostiikkakeskus, HUSLAB, virologia ja immunologia
Twitter: @majava20

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Annemarjut Jääskeläinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy, asiantuntijatoiminta 2020)

Maija Lappalainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Labquality Oy), luottamustoimet (Kuntaliitto, laboratorionimikkeistöryhmän puheenjohtaja, THL, mikrobiniimikkeistöryhmän, toimilupa-työryhmän ja HCV-hoitopolkutyöryhmän jäsen, Bioanalytiikan tutkinto-ohjelman neuvottelukunnan jäsen), muut sidonnaisuudet (Labquality Oy, hallituksen jäsen 5.2.2020 alkaen)

Satu Kurkela: Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: World Health Organization 2021. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
2. COVID-19 situation update worldwide, as of week 1 2021. Solna: European Centre for Disease Prevention and Control 2021. www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases.
3. Haveri A, Smura T, Kuivainen S, *ym.* Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000266.
4. Jokela P, Jääskeläinen AE, Jarva H, *ym.* SARS-CoV-2 sample-to-answer nucleic acid testing in a tertiary care emergency department: evaluation and utility. *J Clin Virol* 2020;131:104614.
5. Kortela E, Kirjavainen V, Ahava MJ, *ym.* Real-life clinical sensitivity of SARS-CoV-2 RT-PCR test in symptomatic patients. *medRxiv*, julkaistu verkossa 4.11.2020. DOI:10.1101/2020.11.01.20223107.
6. Hetemäki I. Todennäköisyysajattelu koronavirusinfektion diagnostiikassa. *Duodecim* 2020;135:1830–7.
7. Wang W, Xu Y, Gao R, *ym.* Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323:1843–4.
8. Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, *ym.* A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* 2020;26:1033–6.
9. Jääskeläinen AJ, Kekäläinen E, Kallio-Kokko H, *ym.* Evaluation of commercial and automated SARS-CoV-2 IgG and IgA ELISAs using coronavirus disease (COVID-19) patient samples. *Euro Surveill* 2020;25:2000603.
10. Jääskeläinen AJ, Kuivainen S, Kekäläinen E, *ym.* Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralisation. *J Clin Virol* 2020;129:104512.
11. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, *ym.* Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med* 2020;383:1724–34.
12. Long QX, Tang XJ, Shi QL, *ym.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26:1200–4.
13. Okba NMA, Müller MA, Li W, *ym.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1478–88.
14. Flower B, Brown JC, Simmons B, *ym.* Clinical and laboratory evaluation of SARS-CoV-2 lateral flow assays for use in a national COVID-19 seroprevalence survey. *Thorax* 2020;75:1082–8.
15. GeurtsvanKessel CH, Okba NMA, Igloi Z, *ym.* An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nat Commun* 2020;11:3436.
16. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingyi Y, *ym.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. DOI:10.1002/14651858.CD013652
17. Watson J, Richter A, Deeks J. Testing for SARS-CoV-2 antibodies. *BMJ*, julkaistu verkossa 8.9.2020. DOI:10.1136/bmj.m3325.
18. Zhao J, Yuan Q, Wang H, *ym.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020;71:2027–34.
19. Maine GN, Lao KM, Krishnan SM, *ym.* Longitudinal characterization of the IgM and IgG humoral response in symptomatic COVID-19 patients using the Abbott Architect. *J Clin Virol* 2020;133:104663.
20. Moncunill G, Mayor A, Santano R, *ym.* SARS-CoV-2 seroprevalence and antibody kinetics among health care workers in a Spanish hospital after 3 months of follow-up. *J Infect Dis* 2021;223:62–71.
21. Ibarrodo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, *ym.* Rapid decay of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1085–7.
22. Bölke E, Matuschek C, Fischer JC. Loss of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1694–5.
23. Terpos E, Mentis A, Dimopoulos MA. Loss of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1695.
24. Kutsuna S, Asai Y, Matsunaga A. Loss of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1695–6.
25. Yang OO, Ibarrodo FJ. Loss of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. *Reply*. *N Engl J Med* 2020;383:1697–8.
26. Ripberger TJ, Uhrhlab JL, Watanabe M, *ym.* Orthogonal SARS-CoV-2 serological assays enable surveillance of low-prevalence communities and reveal durable humoral immunity. *Immunity* 2020;53:925–33.
27. Ward H, Cooke G, Atchison C, *ym.* Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults. *medRxiv*, julkaistu verkossa 27.10.2020. DOI:10.1101/2020.10.26.20219725.
28. Seow J, Graham C, Merrick B, *ym.* Longitudinal observation and decline of neutralizing antibody responses in the three months following SARS-CoV-2 infection in humans. *Nat Microbiol* 2020;5:1598–607.
29. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, *ym.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020;588:315–20.
30. Van Elslande J, Decru B, Jonckheere S, *ym.* Antibody response against SARS-CoV-2 spike protein and nucleoprotein evaluated by four automated immunoassays and three ELISAs. *Clin Microbiol Infect* 31.7.2020. DOI:10.1016/j.cmi.2020.07.038.
31. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, *ym.* The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 1990;105:435–46.
32. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, *ym.* A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun* 2020;11:4704.
33. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, *ym.* Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat Med* 2020;26:1691–3.
34. Goldman JD, Wang K, Roltgen K, *ym.* Reinfection with SARS-CoV-2 and failure of humoral immunity: a case report. *medRxiv*, julkaistu verkossa 25.9.2020. DOI:10.1101/2020.09.22.20192443.
35. Tillet RL, Sevinsky JR, Hartley PD, *ym.* Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2021;21:52–8.
36. To KK, Hung IF, Ip JD, *ym.* COVID-19 reinfection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*, julkaistu verkossa 25.8.2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1275.
37. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, *ym.* Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis*, julkaistu verkossa 5.9.2020. DOI:10.1093/cid/ciaa1330.
38. Muecksch F, Wise H, Batchelor B, *ym.* Longitudinal analysis of clinical serology assay performance and neutralising antibody levels in COVID19 convalescents. *medRxiv*, julkaistu verkossa 6.8.2020. DOI:10.1101/2020.08.05.20169128.
39. Rogers TF, Zhao F, Huang D, *ym.* Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* 2020;369:956–63.
40. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, *ym.* IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci Transl Med*, julkaistu verkossa 7.12.2020. DOI:10.1126/scitranslmed.abd2223.
41. Zuo J, Dowell A, Pearce H, *ym.* Robust SARS-CoV-2-specific T-cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. *bioRxiv*, julkaistu verkossa 2.11.2020. DOI:10.1101/2020.11.01.362319.
42. Ahava MJ, Kurlaka S, Kuivainen S, *ym.* Detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen from serum can aid in timing of COVID-19 infection. *medRxiv*, julkaistu verkossa 13.1.2021. DOI:10.1101/2021.01.08.20248771.