

Eliisa Kekäläinen

COVID-19-taudissa vasta-aineiden suojaavasta tasosta ei vielä ole tarpeeksi tietoa

Milloin virusvasta-ainetutkimuksia kannattaa pyytää?

Koronaviruspandemian myötä mikrobiologian diagnostiikka on tullut tutuksi kaikille kansalaisille, ja myös COVID-19-taudin vasta-ainetestejä tarjotaan suoraan kuluttajille – vasta-ainepikatestejä on nykyisin myynnissä jopa ruokakaupoissa. Ainakin sosiaalisen median keskustelujen perusteella vasta-ainetestiä käytetään myös mittaamaan koronarokotuksen vastetta yksilötasolla. Mutta milloin virusvasta-ainetestejä kannattaa pyytää? Mitä vasta-aineet esimerkiksi kertovat koronarokotuksen suojasta? Onko uteliaisuudesta tehdyssä vasta-ainetestissä mitään haittaa vai onko se harmiton hupi?

On tietenkin ilmeistä, että monessa virusinfektiossa vasta-ainemääritys on ainoa tapa päästä diagnoosiin. Näin on esimerkiksi myyräkuumeessa, jossa seeruminäytteistä tehty serologinen diagnoosi on käytännössä ainoa tapa osoittaa Puumala-viruksen aiheuttama infektio. Monissa systeemisissä virusinfektioissa ensi-infektiosta syntyy voimakas IgG-vaste, joka on helposti mitattavissa kliinisissä laboratorioissa käytössä olevilla menetelmillä. Monimutkaisemmaksi asia muuttuu vaikkapa SARS-CoV-2-viruksen kohdalla, joka muiden hengitystieinfektioita aiheuttavien virusten tapaan saa aikaan yleensä kohtalaisen lyhytikäisen vasta-ainevasteen. Tällöin negatiivinen vasta-ainemääritys mitattuna esimerkiksi yli vuosi epäillyn infektion jälkeen ei luotettavasti sulje pois sairastettua tautia (1). Sama ilmiö on havaittu COVID-19-rokotteiden jälkeen, eli vaikka käytännössä kaikki Suomessa käytössä olevat rokotteet aiheuttavat suurimmalle osalle rokotetuista hyvän vasta-

ainevasteen, putoaa vasta-aineiden määrä osalla jo puolen vuoden kuluttua rokotteesta jopa mittaustason alle. Israelilaisessa tutkimuksessa kahden lyhyellä välillä annetun mRNA-rokotteiden jälkeen vasta-ainetaso laski arviolta 40 % jokaisena kuukautena rokotesarjan jälkeen (2). Tehosterokotteiden vaikutus vasta-ainevasteen kestoon on vielä pitkälti tuntematon (3).

Kohtalaisen harvalle rokotteelle on kehitetty standardisoitu vasta-ainemääritys, joka soveltuu riittävän rokotevasteen mittaamiseen.

Näistä tavallisimmin käytössä on B-hepatiittirokotteiden suojatehoa mittaamaan soveltuva HB-viruksen s-antigeenia kohtaan muodostettujen seerumin vasta-aineiden määritys (S-HBsAb). Rokotevaste on monimutkainen ilmiö, josta vasta-aineiden määrä kertoo vain osan. Määrää tärkeämpi tekijä on vasta-aineiden kyky neutraloida virusta eli yksinkertaisimmillaan estää sen pääsy kohdesoluun. Diagnostisessa käytössä on runsaasti erilaisia ja erilaatuisia SARS-CoV-2-viruksen vasta-aineiden määrittämiseen tarkoitettuja menetelmiä, mutta ne mittaavat viruksen eri rakenteisiin sitoutuvia vasta-aineita eivätkä siten suoraan vasta-aineiden neutralisaatiokykyä (4). Toistaiseksi SARS-CoV-2-virukselle spesifisten vasta-aineiden osoittamiseen kehitetyt menetelmät on ensisijaisesti kehitetty toteamaan sairastettu tauti, eikä niitä ole standardisoitu. Eri testit eroavat myös siinä, mitä viruksen rakennetta kohtaan tuotettuja vasta-aineita ne mittaavat. Neutralisaation mittaaminen on työlästä ja vaatii turvalaboratorion eikä siten sovellu rutiinidiagnostiikkaan. Esimerkiksi pelkkiä SARS-CoV-2-piikkiproteiiniin

Rokotevaste on monimutkainen ilmiö, josta vasta-aineiden määrä kertoo vain osan

TAULUKKO. COVID-19 taudin serologisten testien haasteet.

Kliininen merkitys, nykytila
COVID-19-diagnostiikka valikoiduissa potilaissa
Taudin mahdollisten pitkäaikaisvaikutusten diagnostiikan tukeminen
Tulevaisuuden haasteet ja tavoitteet
Menetelmien standardisointi (immunoglobuliinien luokka, kohdeantigeeni, tulosten raportointi)
Kliinisesti relevanttien vasta-ainetasojen määrittäminen; rokotevasteet ja sairastettu tauti
Menetelmien toimivuuden varmistaminen nykyisten ja kehittyvien virusvarianttien osalta

sitoutuvia vasta-aineita mittaava testi ei kykene erottelemaan rokotevastetta sairastetusta infektiosta. Suositeltavaa on käyttää eri testien yhdistelmiä, jotta saavutetaan testin mahdollisimman hyvä suorituskyky (1). Testin tilaava klinikko ei yleensä tiedä, mitä menetelmää tai menetelmiä vasta-aineiden määrittämiseen käytetään. Tästä syystä tällä hetkellä eri laboratorioiden mahdollisesti antamia numeerisia tuloksia vasta-ainemäärityksissä on mahdotonta vertailla. Eri menetelmien välillä on raportoitu jopa satakertaisia eroja samojen yksilöiden rokotevasteiden määrittämisessä (5).

Koronarokotetutkimuksista on selvinnyt, että mitä suurempi vasta-ainetaso rokotteesta seuraa, sitä parempi on sen tuoma suoja oireista infektiosta vastaan (3). Toisaalta, jotta olisi mahdollista ymmärtää, mikä on rokotteiden antaman suojan kanssa korreloiva vasta-aineiden vähimmäistaso (correlate of protection, CoP), tulee vasta-ainemääritykset ensin standardisoida. WHO on kehittänyt COVID-19-vasta-ainestandardin, joten tämä on mahdollista, mutta se vie aikaa (6). Tällä hetkellä markkinoilla on vasta yksi FDA:n hyväksymä kaupallinen testi, joka on kalibroitu WHO:n standardiin (4). Seuraavaksi, jotta rokotesuojan taso voidaan määrittää, pitää saavuttaa konsensus, mikä on se kliininen tilanne, jolta rokotevasteen halutaan suojaavan: on ilmeistä, että nykyisten rokotteiden aikaansaamat vasta-ainetasot eivät tyystin estä oireetonta tai vähäoireista SARS-CoV-2-tartuntaa, eli steriloiavaa rokotesuojaa ei voida vaatia. Mutta onko tavoitteena kaikkien oireisten infektioiden estäminen vai suoja vaikealta taudilta? Kun standardisoidut vasta-

ainemääritykset ovat laajasti käytettävissä, on mahdollista isoissa väestötutkimuksissa määrittää eritasoisesti suojaavat vasta-ainetasot. Näistäkin tutkimuksista on vielä matkaa siihen, että voimme ennustaa rokotevasteen kestoa ja tehoa eri virusvariantteja vastaan tai erilaisissa ihmisryhmissä.

Vasta-aineiden lisäksi rokotteet saavat aikaan myös T-soluvasteen, jonka määrittämiseen on kehitetty joitakin diagnostisia menetelmiä, mutta niiden laajamittainen kliininen käyttö ei ole kovin realistista, koska niiden standardisointi on vielä vaikeampaa kuin vasta-ainemääritysten (TAULUKKO). Laboratorion näkökulmasta kaikki soluvälitteistä immuniteettia mittaavat menetelmät ovat työläitä ja vaativat esimerkiksi aina tuoreen näytteen, mikä aiheuttaa selkeitä käytännön rajoitteita näytteenotolle. T-soluvasteiden merkitys tartunnan estämisessä on pieni, mutta niiden rooli vaikean taudin ehkäisyssä on keskeinen. Koronarokotteen aktivoimat T-solut tunnistavat viruksen rakenteita laajemmalla valikoimalla kuin vasta-aineet, joten niiden suojavaikutus vaikeaa tautia kohtaan säilyy paremmin myös uusien virusvariantteja kohtaan (7). COVID-19-taudin sairastaneiden potilaiden T-soluvasteiden ja vasta-aineiden korrelaatioista on tehty vasta pieniä tutkimuksia, mutta on jo osoitettu, että seronegatiivisillakin yksilöillä voi olla selkeä T-soluvaste, joka mahdollisesti suojaa myös ilman vasta-aineita. Yhdysvalloissa nimekkäät immunologit ovat alkaneet vaatia laajamittaisempaa T-soluvasteiden määrittäystä osana koronarokotetutkimuksia, joten mahdollisesti tulevaisuudessa pystymme paremmin arvioimaan myös yksilötasolla rokotteiden aikaansaamaa T-solusuojaa (7).

Eli kannattaako mitata koronarokotteen jälkeen COVID-19-taudin vasta-aineet? Uteliaisuuden tyydyttämiseksi tehtävän testin tulos voi olla myös odottamaton: mitä jos määrittäminen onkin muuten perusterveellä negatiivinen? Tämä voi aiheuttaa melkoista huolta, mahdollisesti myös tarpeettomia lisäselvityksiä, ja testin tilanteen kliinikon onkin tärkeä muistaa, että rokotteiden tuottama suoja on huomattavasti monisyisempi kuin yksi numero paperilla. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Jääskeläinen AJ, Lappalainen M, Kurkela S. COVID-19-taudin vasta-ainediagnostiikka. *Duodecim* 2021;137:753–9.
2. Israel A, Shenhar Y, Green I, ym. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. *Vaccines* 2022;10:64.
3. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, ym. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science* 2022;375:43–50.
4. Misra A, Theel ES. Immunity to SARS-CoV-2: what do we know and should we be testing for it? *J Clin Microbiol* 2022;60:e0048221.
5. Jeong S, Lee N, Lee SK, ym. Comparing five SARS-CoV-2 antibody assay results before and after the first and second ChAdOx1 nCoV-19 vaccination among health care workers: a prospective multicenter study. *J Clin Microbiol* 2021;59:e0178821.
6. Mattiuzzo G, Bentley E, Hassall M, ym. Establishment of the WHO International Standard and Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. Geneva: WHO 2020.
7. Vardhana S, Baldo L, Morice WG, ym. Understanding T-cell responses to COVID-19 is essential for informing public health strategies. *Sci Immunol* 2022;7:eabo1303.



ELIISA KEKÄLÄINEN, LT, dosentti, kliinisen mikrobiologian erikoislääkäri
HUS Diagnostiikkakeskus, HUSLAB
kliininen mikrobiologia
Translationaalisen immunologian tutkimusohjelma, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Eliisa Kekäläinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstaZeneca, Amgen, Janssen Cilag), korvaukset koulutus -ja kongressikuluista (Roche Diagnostics), luottamustoimet (Suomen lääkäriliiton Kliiniset mikrobiologit - alaosaston hallitus, Kliiniset mikrobiologit RY), hankkeet (Lasten alahengitystieinfektiot Käypä hoito -suosituksen päivitys)