

ePOOKI

OULUN AMMATTIKORKEAKOULUN TUTKIMUS- JA KEHITYSTYÖN JULKAISUT ISSN 1798-2022

ePooki 25/2020

Uuden koronaviruksen (COVID-19) leviämisen tutkiminen ja vasta-ainepitoisuuksien mittaaminen väestötasolla

Paldanius Mika

30.4.2020 ::

Uuden koronaviruksen laboriodiagnostiikka perustuu tällä hetkellä geenimonistusmenetelmään ja oikealla näytteenottotekniikalla (hengitystie-eritenäyte ylemmät ja/tai alemmat hengitystiet) on merkittävä vaikutus tuloksiin. Lievissä tautitapauksissa ensisijainen näyte on nenänielutikkunäyte. Jatkossa väestön laajojen vasta-ainetutkimusten kautta voidaan arvioida uuden koronaviruksen leviämistä väestössä. Huhtikuun toisella viikolla Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) koordinoimat tutkimukset on aloitettu pääkaupunkiseudulta ja ne laajentuvat myöhemmin muualle Suomeen.



Viruksen tunnistamiseen ja vasta-ainemittauksiin liittyviä peruseriaatteita

Virusdiagnostiikka perustuu useisiin laboratoriodiagnostisiin menetelmiin. Viruksia voidaan osoittaa tai tunnistaa käyttämällä laboratoriomenetelminä virusviljelyä, viruspartikkelin, -antigeenien ja nukleiinihappojen osoittamista sekä spesifisten vasta-aineiden mittaamista (virusserologia). Valtaosa tauteja aiheuttavista viruksista itää muutaman päivän tai viikon infektion alkamisesta. Paikallisilla limakalvoilla (nenänielu, mahasuolikanava) ilmaantuneista oireista voidaan löytää monia viruksia. Kun virus leviää elimistöön, systeemiset oireet ja löydökset voidaan myöhemmin havaita tyypillisesti viikkojen kuluessa. Oireiden alkaessa virusta on veressä, mutta immuunipuolustus aktivoituu vasta muutaman päivän kuluessa. IgM-vasta-aineet tulevat esiin ensin ja sen jälkeen IgG-vasta-aineet. Vasta-aineita määrittämällä voidaan arvioida primaari-infektion ajoitus. Taudin alkuvaiheessa lisääntyvät IgM-vasta-ainepitoisuudet ja parhailtaan ne häviävät 1–3 kuukauden kuluessa alle mittausrajan. Merkinä hankitusta immuniteetista voidaan pitää IgG-vasta-ainetasoja, jotka ovat mitattavissa hyvin pitkään, joskus jopa eliniän. Akuutin infektion laboratoriodiagnostisena osoituksena pidetään IgG-vasta-aineiden merkittävää nousua pariseerumeiden välillä. Ensimmäisen ja toisen seeruminäytteiden näytteenottoväli on normaalisti noin pari viikkoa. ^{[1] [2]}

Potilaan kliininen kuva ja vasta-aineprofiili koronavirusinfektiossa

Suomessa ensimmäinen koronavirus tapaus varmistettiin tammikuun lopussa vuonna 2020. Kiinalainen noin 30-vuotias naisturisti oli lähtenyt Wuhanista 22.1.2020 ja saapunut Suomeen Rovaniemelle 23.1.2020. Muutaman päivän kuluttua hänellä oli ensioireina muun muassa vuotava nenä ja kuumetta. Potilaan kanssa läheisessä kontaktissa olleet henkilöt jäljitettiin. Henkilöitä oli 21, joista 17 tavoitettiin. Potilaasta eristettiin uusi kanta SARS-CoV-2 virus SARS-CoV-2/Finland/1/2020 BSL-3 luokan laboratoriossa, jota käytetään tartuntavaarallisten virusten ja bakteerien tutkimiseen. NPS (nenänieluerite) ja NPA (nenänielun imulimanäyte) -näytteet kasvatettiin soluviljelmissä käyttämällä uudelle koronaviruselle sopivaa isäntäsolukkoa. Potilaan vasta-aineita tutkittiin immuunofluoresenssitekniikalla (IF-tekniikka) käyttämällä potilaasta eristettyä kantaa apuna. Vasta-ainevastetta tutkittiin ottamalla potilaasta seeruminäytteet neljän, yhdeksän, kymmenen ja kahdenkymmenen päivän välein. Potilaan kliininen kuva ja laboratoriodiagnostiikka on kuvattu A. Haverin et. al. artikkelissa ^[3].

Potilaan seeruminäytteistä tehtiin laimennossarja, jonka avulla analysoitiin IgG- ja IgM-vasta-ainepitoisuudet. IgG- ja IgM-vasta-ainepitoisuudet nousivat vasta yhdeksän päivää oireiden alkamisen jälkeen. Kun vasta-aineiden muodostumiseen liittyviä yksityiskohtia sekä testien sensitiivisyyttä ja spesifisyyttä ymmärretään paremmin, vasta-ainemenetelmillä tulee olemaan oma roolinsa koronavirusinfektioiden selvitystyössä geenimonistustestien rinnalla. ^[3]

Koronaviruksen vasta-aineiden mittaaminen

Vasta-ainetestit eivät ole rutiinikäytössä uuden koronavirusinfektioiden selvittämisessä puutteellisten määritysliuosten ja keskeneräisen kehittämistyön vuoksi. Vasta-ainestestihin perustuvilla määrityksillä voidaan ymmärtää kattavammin väestön immuniteettia ja uuden koronavirus taudin esiintyvyyttä kuin geenimonistustesteillä. ^[2]

Vuoden 2020 maaliskuun lopussa Kelvin To ja hänen kollegaansa julkaisivat artikkelin, jossa raportoitiin viruksen määrää ja vasta-aineprofiileja 23 sairaalapotilaan aineistossa. Diagnosoiduissa tapauksissa potilaiden viruksen määrä kohosi ensimmäisen viikon aikana ja laski toisella viikolla. Niin IgG- kuin IgM-vasta-ainetasot alkoivat nousta vasta kymmenen päivän kuluttua oireiden alkamisesta. Suurimmalla osalla potilaista todettiin vasta-ainemittauksissa diagnostinen nousu eli niin sanottu serokonversio kolmen viikon kuluttua. Kelvin Ton ja hänen kollegoidensa systemaattinen tutkimus osoitti koronainfektioon sairastuneiden potilaiden neljän viikon vasta-aineprofiilin ja viruksen määrän laskun infektion edetessä. ^[4]

Jatkossa väestön laajat vasta-ainetutkimukset, joiden näyttemateriaalina on verinäytteistä erotettu seerumi, tarkentavat kuvaa koronavirus leviämisestä väestössä. Huhtikuun toisella viikolla Suomessa tehtävät tutkimukset alkoivat pääkaupunkiseudulta laajentuen myöhemmin muualle Suomeen. ^[5] Tutkimuspotilailta kerätyistä seeruminäytteistä voidaan analysoida vasta-ainemuodostuksen pituutta ja laajuutta väestötasolla. Oireettomien ja oireellisten henkilöiden vasta-ainepitoisuuksien pohjalta voidaan tulkita epidemian laajuutta väestössä eri puolilla Suomea eri ikäryhmissä. Vasta-aineiden säilyvyyttä seurataan eri aikapisteissä otettujen seeruminäytteiden avulla. ^[5]

THL tekee koronavirusvasta-ainetestien kehittämistyötä väestön seeruminäytteitä kerätessään ja analysoidessaan. Maailmalla on kehitetty erilaisia vasta-ainemenetelmiin perustuvia sovelluksia jo aikaisemmin kehitettyihin diagnostisiin testeihin perustuen. ^[5]

Pohdinta

Huhtikuun 2020 lopussa Suomessa on testattu yli 85 800 tapausta koronavirustesteillä. Positiivisia koronaviruksenäytteitä on löydetty noin 4 740. Suomen väestöön suhteutettuna tapausmäärien ilmaantuvuus on 85 tapausta 100 000 asukasta kohti. Koronaviruksen aiheuttamaan tautiin on kuollut 199 ihmistä. Kuolleiden mediaani-ikä on Suomessa 84 vuotta. Ikäryhmissä 30–39-vuotta, 40–49-vuotta ja 50–59-vuotta kuolleita on kussakin alle viisi, 60–69-vuotiaita kuolleita on yhdeksän, 70–79-vuotiaita on 30, 80–89-vuotiaita on 69 ja yli 90-vuotiaita on 32. ^[6]

Koronaepidemian serologinen väestötutkimus on tärkeä satunnaisotannalla kerättävä tiedonlähde selvitettäessä uuden koronaviruksen leviämistä väestötasolla Suomessa. Tulevilla tutkimuksilla saadaan selville uuden koronaviruksen aiheuttaman vasta-ainemuodostuksen laajuus ja ominaisuudet valtakunnallisesti viikoittain otetuilla noin 750 ihmisen satunnaisjoukolla eri puolilta Suomea. ^[5]

Lähteet

1. [^]Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S. & Vaara, M. (toim.) 2013. Infektiosairaudet. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Duodecim. Porvoo: Bookwell Oy.
2. ^{^ abc}To KK., Tsang, OT., Leung, WS., Tam, AR., Wu, TC., Lung, DC., Yip, CC., Cai, JP., Chan, JM., Chik, TS., Lau, DP., Choi, CY., Chen, LL., Chan, WM., Chan, KH., Ip, JD., Ng, AC., Poon, RW., Luo, CT., Cheng, VC., Chan, JF., Hung, IF., Chen, Z., Chen, H. & Yuen, KY. 2020. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 23, pii: S1473-3099(20)30196-1. Hakupäivä 17.4.2020.
<https://doi.org/10.1016/S1473-3099%2820%2930196-1>
3. ^{^ ab}Haveri, A., Smura T., Kuivanen, S., Österlund, P., Hepojoki, J., Ikonen, N., Pitkäpaasi, M., Blomqvist, S., Rönkkö, E., Kantele, A., Strandin, T., Kallio-Kokko, H., Mannonen, L., Lappalainen, M., Broas, M., Jiang, M., Siira, L., Salminen, M., Puumalainen, T., Sane, J., Melin, M. Vapalahti, O. & Savolainen-Kopra, C. 2020. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Eurosurveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 25 (11), pii=2000266. Hakupäivä 17.4.2020.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266>
4. [^]Loeffelholz, M. J. & Tang Y-W. 2020. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerging Microbes & Infections* 9 (1), 747–756. Hakupäivä 17.4.2020.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
5. ^{^ abcd}Terveiden ja hyvinvoinninlaitos. 2020. Koronaepidemian serologinen väestötutkimus. Hakupäivä 17.4.2020.
<https://thl.fi/fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet...>
6. [^]Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. 2020. Tilannekatsaus koronaviruksesta. Hakupäivä 29.4.2020.
<https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista...>

Metatiedot

Nimeke: Uuden koronaviruksen (COVID-19) leviämisen tutkiminen ja vasta-ainepitoisuuksien mittaaminen väestötasolla

Tekijä: Paldanius Mika

Aihe, asiasanat: COVID-19, diagnostiikka, infektiot, koronavirukset, näytteenotto, serologia, tartuntataudit

Tiivistelmä: Uuden koronaviruksen laboriodiagnostiikka perustuu geenimonistusmenetelmään. Suomessa tehdään laboriodiagnostisia koronavirusepäilyksiä yhä useammassa paikassa niin yliopistosairaaloissa kuin yksityisissä laboratorioissa. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL) varmistaa positiiviset tapaukset referenssilaboratorioissaan Helsingissä. Näytteenottoon ja laboriodiagnostiikkaan liittyy paljon asiantuntijaosaamista otettaessa hengitystie-eritännäytteitä ylemmistä ja/ tai alemmista hengitysteistä sekä lievissä tapauksissa nenänielutikkunäytteistä. Laboratoriossa tehdään moniammatillista yhteistyötä muun muassa laboriolääkäreiden, kemistien, mikrobiologien ja bioanalyttikoiden kanssa prosessien kehittämisen, laadunvarmistuksen ja analyysien sujuvuuden varmistamiseksi. Tulevat kansalliset tutkimukset ja

satunnaisotokset tuovat lisätietoa uuden koronaviruksen epidemiologiasta laajojen vasta-ainetutkimusten kautta. Alueelliset vasta-ainetutkimuksien tulokset valottavat uuden koronaviruksen leviämistä väestössä.

Julkaisija: Oulun ammattikorkeakoulu, Oamk

Aikamääre: Julkaistu 2020-04-30

Pysyvä osoite: <http://urn.fi/urn:nbn:fi-fe2020042722607>

Kieli: suomi

Suhde: <http://urn.fi/URN:ISSN:1798-2022>, ePooki - Oulun ammattikorkeakoulun tutkimus- ja kehitystyön julkaisut

Oikeudet: CC BY-NC-ND 4.0

Näin viittaat tähän julkaisuun

Paldanius, M. 2020. Uuden koronaviruksen (COVID-19) leviämisen tutkiminen ja vasta-ainepitoisuuksien mittaaminen väestötasolla. ePooki. Oulun ammattikorkeakoulun tutkimus- ja kehitystyön julkaisut 25. Hakupäivä xx.xx.xxxx. <http://urn.fi/urn:nbn:fi-fe2020042722607>.