

## Koronapotilaiden vasta-ainevasteen ja rokotusten vaikutusten seurannasta tietoa tuleviin pandemioihin.

Sonny, S., Tikkanen, E., Kilpeläinen, P., Koukkari, O.-P., & Virtanen, V. (2023) Kliinlab, 40(1), 32-36.

Alkuperäinen julkaisu:

[https://www.skky.fi/wp-content/uploads/2023/03/Kliinlab\\_1\\_2023\\_screen.pdf](https://www.skky.fi/wp-content/uploads/2023/03/Kliinlab_1_2023_screen.pdf)



Suomen Kliinisen Kemian Yhdistys  
Föreningen för Klinisk Kemi i Finland

# Koronapotilaiden vasta-ainevasteen ja rokotusten vaikutusten seurannasta tietoa tuleviin pandemioihin

Susanna Sonny, Elisa Tikkanen, Pekka Kilpeläinen, Olli-Pekka Koukkari, Vesa Virtanen



## Yhteenveto

Kainuun sote kutsui kaikki 170 kainuulaista, jotka sairastivat koronan aikavälillä huhtikuu 2020 - huhtikuu 2021, antamaan kolme verinäytettä koronavirusvasta-aineiden mittaamista varten. Ensimmäinen näyte annettiin keskimäärin 4 kk taudin jälkeen, toinen 9 kk ja viimeinen näyte noin vuoden kuluttua sairastumisesta. SARS-CoV-2-virusta vastaan muodostuneiden vasta-aineiden tasot vaihtelivat erittäin paljon henkilöiden välillä. Kuudella potilaalla vasta-ainetaso oli alle positiivisen diagnoosin raja-arvon ensimmäisessä näytteessä. Jos potilasta ei rokotettu ennen seuraavan seeruminäytteen ottamista, SARS-CoV-2-vastaainetasot laskivat keskimäärin puoleen. Jos potilas oli rokotettu ennen seuraavaa näytteenottoa, SARS-CoV-2-vasta-aineiden määrä nousi keskimäärin kaksinkertaiseksi. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla alussa vasta-aineiden suhteen positiiviksi todetuilla potilailla oli vasta-aineita yli positiivisen tuloksen raja-arvon myös 12 kk infektiion jälkeen. Terveillä henkilöillä rokotuksen aiheuttama vasta-ainevaste oli samanlainen kuin potilailla oli taudin aiheuttama, mutta kaikkein korkeimmat SARS-CoV-2-vasta-ainetasot puuttuivat kahden ensimmäisen rokotuksen jälkeen. Tulosten perusteella on ymmärrettävää, miksi rokotuksia on täytynyt uusia useampaan kertaan. Samoin tulokset näyttävät, että rokotus tehostaa myös taudin sairastaneiden immuunivastetta. Henkilöiden välillä hyvin paljon eroava vasta-ainevaste kertoo, että pelkän virusdiagnoosiikkatestin kehittämisen lisäksi tulevaisuuden pandemioissa on hyvä kehittää myös vasta-ainetestejä ja käyttää niitä seuraamaan sekä rokotteen tehoa, että yksittäisten henkilöiden vasta-ainevastetta.

## Johdanto

Koronapandemian alussa laboratorioiden kiinnostus oli viruksen diagnostiikassa. Vasta-aineiden mittaamisen ajateltiin kiinnostavan lähinnä siksi, että niiden kartoitus väestös-

**Susanna Sonny**  
laboratoriopäällikkö, FM  
Oulun yliopisto,  
susanna.sonny@oulu.fi



**Elisa Tikkanen**  
projektitutkija, FM  
Oulun yliopisto  
elisa.tikkanen@oulu.fi



**Pekka Kilpeläinen,**  
tutkimuspäällikkö, FT  
Oulun yliopisto  
pekka.t.kilpelainen@oulu.fi



**Olli-Pekka Koukkari**  
infektiotililääkäri,  
pandemiapäällikkö, LL  
Kainuun sote,  
olli-pekka.koukkari@  
mehilainen.fi



**Vesa Virtanen**  
professori, FT  
Oulun yliopisto,  
vesa.virtanen@oulu.fi



Oulun yliopiston tutkijoiden tarkka  
affiliaatio on Oulun yliopisto, Kajaanin  
yliopistokeskus, Mittaustekniikan yksikkö.

sä kertoisi, olisiko oireettomasti taudin sairastaneita paljon. Heti ensimmäisen väestötutkimukset kuitenkin osoittivat, että oireettomia sairastaneita ei ole kovin suuria määriä (1). Vasta-aineiden mittaamisesta kiinnostuttiin uudelleen, kun heräsi epäily, että immuniteetti koronaa vastaan ei olisi pitkäkestoinen (2). Kun koronarokotteet saatiin, tuli kiinnostavaksi seurata myös niiden aiheuttamaa vasta-ainevastetta, viruksen neutralisoivien vasta-aineiden määrää ja muistisolujen määrää (3,4).

Yleisimmin tutkimuksissa on raportoitu vasta-aineiden määrän saavuttavan huippunsa noin kuukausi infektiosta ja laskevan sen jälkeen ainakin ensimmäisen puolen vuoden aikana suhteellisen nopeasti (2). Sen jälkeen väheneminen saattaa hidastua ja sekä vasta-aineita että erityyppisiä muistisoluja on raportoitu olevan jäljellä vuoden jälkeen infektiosta (5,6). Yksittäisessä tutkimuksessa on jopa ehdotettu vasta-ainavastteen olevankin pitkäkestoinen (7). Immuunivastetta on arvioitu neutralisoivien vasta-aineiden ja eri muistisolujen määrän perusteella, mutta tutkimuksissa on havaittu, että myös vasta-aineiden määrä kertoo immuniteettiin vahvuudesta (3).

THL on Suomessa seurannut ansiokkaasti väistötason serologisissa tutkimuksissa koronavasta-aineiden määrää (1). Kainuussa koronapotilaat ovat kutsuttavissa näytteenantoon tutun terveysaseman laboratorioon ja samoja henkilöitä voidaan seurata toistuvasti suhteellisen helposti. Halusimme keskittyä henkilötason toistuvaan seurantaan ja saamaan mahdollisimman suuren osuuden heistä aktiivisella rekrytoinnilla mukaan tutkimukseen, jotta tutkittavat eivät valikoituisi tietyistä ryhmistä. Meitä kiinnosti, kuinka suuri on vasta-ainepitoisuuksien muutosten ja säilyvyyden vaihtelu eri yksilöillä. Rokotusten alettua kiinnostuksen kohteeksi tuli myös, miten rokotus ja eri rokotuskerrat vaikuttavat koronapotilaiden vasta-ainepitoisuuteen verrattuna sairauteen ja mikä on potilaiden vaste rokotukseen verrattuna terveisiin henkilöihin.

## Materiaalit ja menetelmät

**Potilaiden rekrytointi:** Tutkimukseen kutsuttiin mukaan kai-  
nuulaiset koronapotilaat, jotka sairastivat taudin huhtikuun



→ 2020 ja huhtikuun 2021 välisenä aikana. Heihin oltiin aluksi yhteydessä puhelimitse selittäen tutkimuksen tarkoitus ja kulku sekä pyytäen mukaan. Tämän jälkeen heille postitettiin tutkimuslaskelma ja potilassuostumuksen kaavake. Yksi rekrytointitilaisuus järjestettiin palvelutalossa, jossa oli useita koronan sairastaneita asukkaita. Näytteidenotto tehtiin Kainuun soten laboratorioissa, jotka oli ohjeistettu, kuinka tutkimusnäytteiden kanssa menetellään. Kahdelle tutkimuspotilaalle näytteenotto järjestettiin työterveyshuoltoon. Kukin potilas

pyydettiin antamaan kolme näytettä. Ensimmäinen näyte annettiin keskimäärin 4 kk taudin jälkeen, toinen 9 kk ja viimeinen näyte noin vuoden kuluttua sairastumisesta.

**Vasta-aineiden määrittäminen:** Seerumin SARS-CoV-2-vasta-ainepitoisuus määritettiin COVID-19 ELISA IgG, (Vircell) -kitillä valmistajan ohjeiden mukaan.

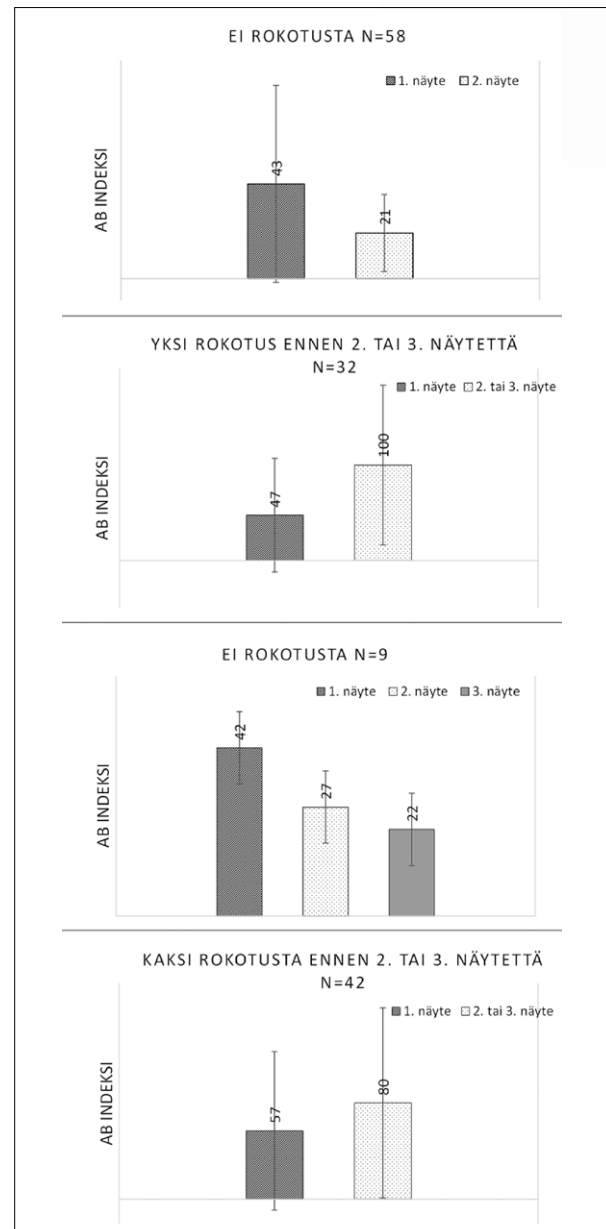
**Terveyden rokotettujen ryhmä:** Rokotusten alettua Kajaanin yliopistokeskuksen laboratorioissa muodostettiin vapaaehtoisesta henkilökunnasta kymmenen hengen seuran-

nro	Ab indeksit		
	1. näyte	2. näyte	3. näyte
1	3	2	
2	2	1	
3	3	2	42
4	1	3	11
5	4	8	
6	2	2	9
7	8	5	4

**TAULUKKO 1.** Koronan sairastaneet, joilla ei ollut positiivista vasta-ainevastetta (Ab  $\geq 6$ ) ensimmäisellä tai toisella mittauskerralla. Rokotuksen vaikutus heidän vasteeseensa oli myös heikko. Lihavoidulla merkityt vasteet ovat yhden rokotuksen jälkeen mitattuja, lihavoidut ja alleviivatut vasteet on mitattu kahden rokotuksen jälkeen ja lihavoitu, kursivoitu kaksoisalleviivattu vaste on mitattu kolmen rokotuksen jälkeen.

nro	Ab indeksit		
	1. näyte	2. näyte	3. näyte
1380	29	28	194
1460	9	15	320
1634	17	13	102

**TAULUKKO 2.** Toisen koronan sairastamiskerran vaikutus vasta-ainevasteeseen. Kukin henkilöistä sairasti koronan toiseen kertaan ennen kolmatta näytteenottoa.



**KUVA 1.** Koronapotilaiden vasta-ainevaste eri näytteenottokertoina ja rokotuksen vaikutus vasteeseen. ELISA-määrittämyksen positiivisen tekstituloksen raja oli valmistajan antama AB-indeksi 6. ensimmäinen näytteenotto-kerta oli keskimäärin 4 kk:n, toinen 9 kk:n ja kolmas 12 kk:n kuluttua koronataudista.

taryhmä, jotka antoivat verinäytteen kaikkien jäljellä olleiden rokotuskertojensa jälkeen vähintään 15 vrk:n kuluttua rokotuksesta.

## Tulokset ja pohdinta

Tutkimukseen kutsutusta 170 koronapotilaasta 117 saapui ensimmäisen näytteenantoon. Kaksi näytettä saatiin 108 henkilöltä ja kolme näytettä 61 henkilöltä. SARS-CoV-2-virusta vastaan muodostuneiden vasta-aineiden tasot vaihtelivat erittäin paljon henkilöiden välillä (kuva 1).

Kuudella potilaalla vasta-ainetaso oli alle positiivisen diagnoosin raja-arvon ensimmäisessä näytteessä, korkeimmat mitatut vasta-ainepitoisuudet olivat tässä vaiheessa 37-kertaisesti ja keskiarvo oli 7,2-kertaisesti positiivisen raja-arvon yli. Jos potilasta ei rokotettu ennen seuraavan seeruminäytteen ottamista, SARS-CoV-2-vasta-ainetasot laskivat keskimäärin puoleen. Jos potilas oli rokotettu ennen seuraavaa näytteenottoa, SARS-CoV-2-vasta-aineiden määrä nousi keskimäärin kaksinkertaiseksi. Molemmissa tapauksissa vasteen muutoksessa oli henkilöittäin isoja eroja. Osalla potilaista vasta-aineiden määrä oli jopa hieman korkeampi tai samalla tasolla toisessa näytteenotossa kuin ensimmäisessä, mikä saattaa viitata altistumiseen virukselle näytteenoton väliajallakin.

Yhtä lukuun ottamatta kaikilla alussa vasta-aineiden suhteen positiivisiksi todetuilla potilailla oli havaittavissa olevia määriä vasta-aineita myös 12 kuukautta infektion jälkeen. Ikäryhmittäin 61- 80-vuotiailla oli korkeimmat SARS-CoV-2-vasta-ainetasot ja korkein vaihtelu tasoissa (kuva 2), mikä saattaisi olla seurausta pidempikestoisesta sairastamisesta. Vakavamman koronataudin sairastaneilla vasta-aineiden määrän on todettu olevan korkeamman kuin lievän taudin sairastaneilla (5,8). Yleensä vasta-aineiden muodostuminen alenee iän myötä (9,10). Potilaan

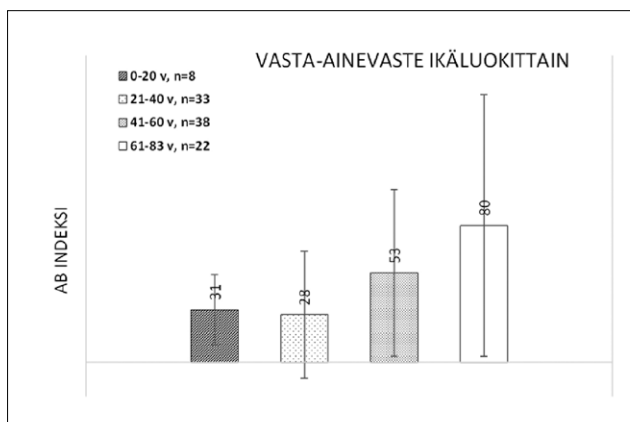
sukupuolella ei ollut vaikutusta vasta-ainevasteeseen, eikä sydänsairaudella, verenpainetaudilla tai diabeteksella. Sydänsairaiden vasta-ainevaste oli hieman korkeampi kuin terveiden (Ab indeksit 59 ja 48), mutta hajontaa oli tuloksissa

erittäin paljon ja sydänsairaiden määrä tutkimuksessa oli vain 8 henkilöä. Sukupuolten vasta-ainevaste on todettu samantyyppiseksi muissakin tutkimuksissa, vaikka soluvälitteisessä immuunipuolustuksessa ja tulehdussytokiineissa on eroja (9, 11).

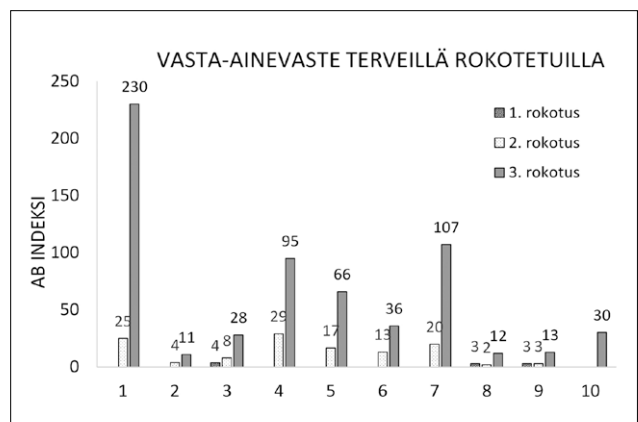
Ensimmäisen näytteenoton jälkeen alkoivat koronarokotukset. Kolme potilasta, joilla oli alussa erittäin alhainen vasta-ainevaste, tarvitsivat kaksi tai kolme rokotusta ennen kuin vasta-ainetaso nousi yli positiivisen tuloksen raja-arvon (taulukko 1). Osalla potilaista rokottaminen nosti vasta-ainetasoa erittäin korkeaksi, ylimmillään 53-kertaiseksi positiivisen tuloksen raja-arvoon verrattuna. Toinen ja kolmas rokotus nostivat vasta-aineiden määrää kuten ensimmäinenkin.

Terveillä henkilöillä rokotuksen aiheuttama vasta-ainevaste oli samankaltainen kuin potilailla oli taudin aiheuttama, mutta kaikkein korkeimmat SARS-CoV-2-vasta-ainetasot puuttuivat vielä 1. ja 2. rokotuskerralla (kuva 3). Eri henkilöt reagoivat rokotukseen eri tavoin niin potilaissa kuin terveissä verrokeissa. Pienessä kymmenen hengen terveiden rokotettujen ryhmässä ero isoimman ja pienimmän vasta-ainevasteen välillä oli yli satakertainen.

Tutkimuksen aikana havaittiin muutamia mielenkiintoisia ilmiöitä, jotka henkilöiden pienen määrän vuoksi ovat vain esimerkkitapauksia, eikä niitä voi tarkastella tieteellisen tutkimuksen kriteerein. Kiinnostavuutensa vuoksi ne kuitenkin ovat mainitsemisen arvoisia. Tutkimuksessa oli kolme henkilöä, jotka sairastivat koronan kahteen kertaan. Heillä kaikilla toisella kertaa vasta-ainevaste oli erittäin voimakas, vaikka ensimmäisen sairastumisen jälkeen vasta-ainevaste oli selvästi keskimääräistä alhaisempi (taulukko 2). Rokotuksen aiheuttama vaste eri henkilöillä erosi erittäin paljon, ja se oli osalla sekä sairastaneita että terveitä henkilöitä silmiin pistävän alhainen. Tosin myös taudin aiheuttama vasta-ainevaste oli osalla potilaita erittäin alhainen. Olisi kiinnostavaa tietää korreloiko alhainen vasta-ainevaste rokotuksissa sairastumisiin myöhemmin. Meidän tutkimuksessamme kaksi alhaisimman vasteen rokotuksella antanutta tervettä henkilöä sairastivat koronan pian mittauksien jälkeen, mutta myös muista terveistä rokotetuista kaksi on sairastanut taudin marraskuu-



KUVA 2. Eri ikäisten koronapotilaiden vasta-ainevaste.



KUVA 3. Terveiden rokotettujen vasta-ainevaste. Näytteenoton aikana rokotuksesta oli kulunut aikaa vähintään 15 päivää ja yli 2 kk vain näytteissä henkilö 2, (rokotus 2; 68 pv), henkilö 5 (rokotus 2; 63 pv), henkilö 8 (rokotus 2; 67 pv) ja henkilö 9 (rokotus 2; 74 pv)



## Tulokset osoittavat hyvin havainnollisesti, miksi koronan voi sairastaa useamman kuin yhden kerran, ja miksi rokotuksia on täytynyt uusia useampaan kertaan.

→ hun 2022 mennessä ja heillä rokotusvaste oli kolmen korkeimman joukossa sekä toisen että kolmannen rokotuksen jälkeen. Kolmas rokotuskerta tuotti kolmelle kymmenestä rokotetusta erittäin korkean vasta-ainevasteen. Näissä kaikissa kolmannelle kerralle rokote oli vaihdettu toiseen kahteen ensimmäiseen kertaan verrattuna (kuva 3, henkilöt 1, 4 ja 7).

### Johtopäätökset

Tulokset osoittavat hyvin havainnollisesti, miksi koronan voi sairastaa useamman kuin yhden kerran, ja miksi rokotuksia on täytynyt uusia useampaan kertaan. Tutkimuksessa merkittävä vaste rokotukselle saatiin joidenkin yksittäisten hen-

kilöiden kohdalla vasta kolmannella rokotuskerralla. Tulokset osoittavat, että rokotus tehostaa myös taudin sairastaneiden immuunivastetta ja voi saada aikaan hyvin voimakkaan vasta-ainevasteen, kuten taudin sairastaminen toiseen kertaan. Tulevissakin pandemioissa on syytä varautua useampiin rokotuksiin. Henkilöiden välillä erittäin paljon eroava vasta-ainevaste kertoo, että pelkän virusdiagnoosiikkatestin kehittämisen lisäksi tulevissa pandemioissa on hyvä kehittää myös vasta-ainetestejä ja käyttää niitä mittaamaan sekä

rokotteen tehoa, että yksittäisten henkilöiden vasta-ainevastetta. Toki on syytä muistaa, että immuunipuolustuksen vahvuuteen ei vaikuta yksistään vasta-aineiden määrä. ■

### Kirjallisuus

1. THL. Koronaepidemian väestöserologiatutkimuksen raportti. Saataville verkkajulkaisuna: [https://www.thl.fi/roko/cov-vaestoserologia/sero\\_report\\_weekly.html](https://www.thl.fi/roko/cov-vaestoserologia/sero_report_weekly.html).
2. Figueiredo-Campos P, Blankenhaus B, Mota C, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients and healthy volunteers up to 6 months post disease onset. *Eur J Immunol* 2020;50:2025-40.
3. Jonczyk R, Stanislawski N, Seiler LK, et al. Comparison of two antibody screening systems for SARS-CoV-2 antibody detection in recovered and vaccinated subjects - test performance and possible indicators for immunity. *J Clin Virol* 2022;157:105322-29.
4. Rastawicki W, Juszczak G, Gierczyński R, et al. Comparison of anti-SARS-CoV-2 IgG and IgA antibody responses post complete vaccination, 7 months later and after 3rd dose of the BNT162b2 vaccine in healthy adults. *J Clin Virol* 2022;152:105193-96.
5. Scheiblauer H, Nübling CM, Wolf T, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 for more than one year + kinetics and persistence of detection are predominantly determined by avidity progression and test design. *J Clin Virol* 2022;146: 105052-60.
6. Li Y, Wang X, Shen X-R. A 1-year longitudinal study on COVID-19 convalescents reveals persistence of anti-SARS-CoV-2 humoral and cellular immunity. *Emerg Microbes Infect* 2022;11:902-13.
7. Gong X, Cui P, Wu H, Pan H, et al. Long-term immune responses in patients with confirmed novel coronavirus disease-2019: a 9-month prospective cohort study in Shanghai, China. *BMC Infect Dis* 2022;22:240.
8. Peluso MJ, Takahashi S, Hakim J, et al. SARS-CoV-2 antibody magnitude and detectability are driven by disease severity, timing, and assay. *Sci Adv* 2021; 7:eabh3409.
9. Collier D, Ferreira IA, Kotagiri P, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 2021;596:417-22.
10. Tizazu AM, Mengist HM, Demeke G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. *Immun Aging* 2022;19:53.
11. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020;588:315-20.