

Toukokuu 2020

# Uusi testi SARS CoV-2 –altistuksen toteamiseen

## *Elecsys® Anti-SARS-CoV-2*

### Testi ja sen käyttötarkoitus

Elecsys® Anti-SARS-CoV-2- testi on tarkoitettu SARS-CoV-2 –vasta-aineiden (mukaanlukien IgG-luokan vasta-aineet) kvalitatiiviseen mittaukseen seerumi- ja plasmanäytteistä. Testiä käytetään apuna SARS-CoV-2:n aiheuttaman immuunivasteen määrittämisessä.

Elecsys Anti-SARS-Cov-2- testi on suunniteltu mittaamaan korkean affiniteetin vasta-aineita. Testin herkkyys ja spesifisyys ovat erinomaiset; tarkemmat tiedot löytyvät tiedotteen kohdasta ”Menetelmätekniset tiedot”. Laajalla näytekohortilla (n= 10 453) todennettu korkea spesifisyys (99,80%) mahdollistaa luotettavat tulokset ja korkean PPV:n (Positive Predictive Value) myös tilanteessa, jossa SARS-Cov-2-infektion prevalenssia ei tunneta, tai prevalenssi on matala.

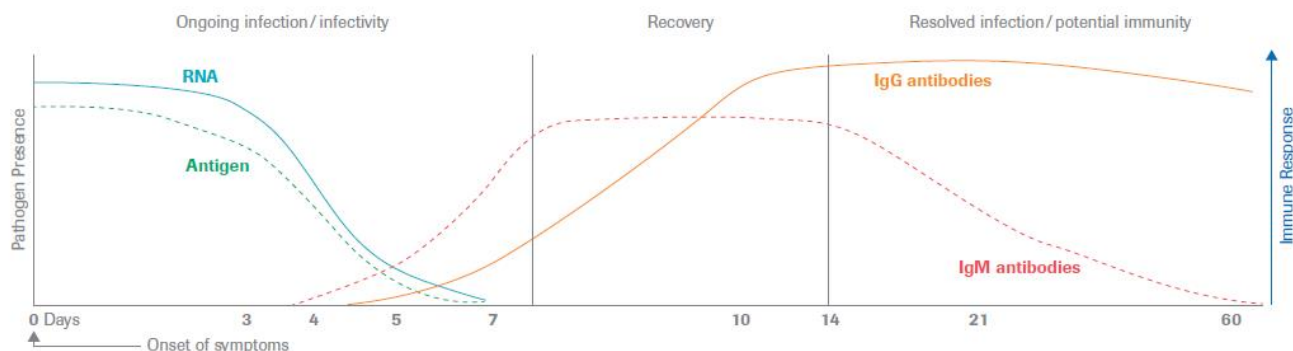
Elektrokemiluminesenssiin (ECL) perustuva täysin automaattinen Elecsys® Anti-SARS-CoV-2- testi on saatavilla cobas 8000-, cobas 6000-, cobas pro- ja cobas e 411- laitteille (e 601-, e 602- ja e 801- yksiköt). Testin mittausaika on 18 minuuttia ja suorituskyky jopa 300 testiä tunnissa/yksikkö, laitetyypistä riippuen.

### SARS-CoV-2- altistuksen toteaminen

COVID-19- sairauden diagnostiikka perustuu SARS-CoV-2:n toteamiseen PCR- teknologian avulla. Vaikka teknologia on robusti ja erittäin spesifinen, näytteen sisältämällä virusmäärällä on suora vaikutus testituloksiin. Viruksen määrään näytteessä vaikuttavat mm infektion vaihe, yksittäiseen potilaaseen liittyvät tekijät, näytteenottotapa ja –kohta ja näytteen muu käsittely.

Osa SARS-CoV-2- infektion saaneista voi em syistä jäädä huomaamatta oireisiin ja PCR-analyysiin perustuvassa seulonnassa, minkä vuoksi tartunnan edelleenleviäminen jatkuu. Serologisten menetelmien avulla on mahdollista tunnistaa virukselle altistuneet henkilöt, arvioida populaation altistumista virukselle ja tehdä päätöksiä infektion leviämistä rajoittavista toimenpiteistä.

SARS-CoV-2:n aiheuttama serokonversio on todettu IgM-vasta-aineiden osalta aikaisintaan 5 päivän ja IgG:n osalta aikaisintaan 5-7 päivän kuluttua oireiden alkamisesta. Alustavien tietojen mukaan IgA-vasta-aineita on muodostunut noin 3-6 päivän kuluessa oireiden alusta. Keskimäärin IgM- serokonversio on alkanut 10-13 päivää ja IgG- serokonversio 12-14 päivää oireiden alkamisesta. IgM- ja IgG- vasta-aineiden määrässä ja serokonversion ajankohdassa on kuitenkin todettu erittäin suurta vaihtelua, mikä tukee IgM:n ja IgG:n samanaikaista mittausta.

Illustrative course of markers in SARS-CoV-2 infection<sup>19-27</sup>

On tärkeää huomioida, että SARS-CoV-2:n aikaansaama immuunivaste (neutraloivien vasta-aineiden määrä) vaihtelee potilaasta toiseen toistaiseksi osin tuntemattomista syistä. Tämän vuoksi vasta-ainetestin herkkyys on oltava riittävä myös matalien vasta-ainetiterien toteamiseksi.

Viimeaikaisissa tutkimuksissa suurimman osa potilaista on todettu tuottavan SARS-CoV-2-spesifisiä, neutraloivia vasta-aineita toipuessaan. Vasta-ainemäärän todettiin olevan korkeimmillaan 10-15 päivän kuluttua oireiden alkamisesta ja pysyvän tämän jälkeen stabiilina. Sitä, kuinka kauan vasta-ainetaso pysyy tasaisena, ei vielä tiedetä.

Huomioitavaa:

Negatiivinen Elecsys Anti-SARS-CoV-2- testituloks ei täysin poissulje SARS-Cov-2- infektiota. Hyvin aikaisessa infektion vaiheessa (ennen serokonversiota) otetut seerumi- tai plasmanäytteet voivat tuottaa negatiivisia testituloksia. Tämän vuoksi Elecsys Anti-SARS-Cov-2- testiä ei voi käyttää akuutin infektion diagnostiikkaan. On myös mahdollista, että ajan kuluessa potilaan vasta-ainetiterit laskevat ja muuttuvat lopulta negatiivisiksi.

## Menetelmätekniset tiedot

Laite	Tuotenumero	Reagenssipakkaus (sis kalibraattorit)	Pakkauskoko (testiä)
cobas e 801	09203079190	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 E2G	300
cobas e 601/602, e 411	09203079190	Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 E1G	200

Näytemuodot: Seerumi, Li-hepariini- ja K2/K3-EDTA- plasma

Reagenssi: Käyttövalmis reagenssi säilyy laitteessa 72h. Käyttövalmiit kalibraattorit sisältyvät reagenssipakkaukseen.

Menetelmäformaatti: DAGS (Double Antigen Sandwich)

Antigeeni: SARS-Cov-2:n nukleokapsidin (N) rekombinanttiproteiini

## Tiedote

- Cutoff: COI < 1 non-reaktiivinen (negatiivinen), COI  $\geq$ 1 reaktiivinen (positiivinen). Ei harmaata aluetta (grey zone).
- Kontrolli: Negatiivinen/positiivinen kontrolli valmistetaan testin menetelmäohjeen mukaisesti negatiivisesta/positiivisesta näytemateriaalista. Erillinen valmistajan kontrolli (PreciControl) on tulossa saataville myöhemmin.
- Häiriötekijät: Biotiinihäiriön raja > 1200 ng/ml
- Laimennin: e 801: Diluent MultiAssay, 07299010190  
e 602, 601, e 411: Diluent MultiAssay, 03609987190

### Spesifisyys:

99,80% (n=10 453); kaikki näytteet on otettu ennen joulukuuta 2019).

Sample cohort	Samples (n)	Reactive (n)	Specificity	95% confidence limits
<b>Diagnostic routine</b>	6305	12	<b>99.81%</b>	99.67% - 99.90%
<b>Blood donors</b>	4148	9	<b>99.78%</b>	99.59% - 99.90%
<b>overall</b>	10453	21	<b>99.80%</b>	99.69% - 99.88%

Mahdollisesti ristireaktion aiheuttavia näytteitä on testattu yhteensä 747 kpl. Näistä näytteistä neljä (4) oli reaktiivisia Elecsys Anti-SARS-Cov-2- testissä, jolloin ristireaktiokohortin spesifisyys oli 99,5% (95% CI: 98.63% – 99.85%).

Ristireaktiokohortin tulokset on esitetty indikaatioittain oheisessa taulukossa.

### Yhteenveto:

- Akuutti EBV- tai CMV- infektio tai SLE voi lisätä epäspesifisen häiriön mahdollisuutta Elecsys Anti-SARS-Cov-2- testissä. Tarkemmat tiedot löytyvät taulukosta.
- Ei ristireaktioita nk tavanomaisia flunssaoireita aiheuttavien koronaviruksien vasta-aineiden kanssa (PCR-varmistettu koronaviruspaneeli, n= 40, Coronavirus HKU1, NL63, 229E tai OC43).

Tiedote

<i>Indication</i>	<i>Samples (n)</i>	<i>Reactive in Elecsys anti-SARS-CoV-2 (n)</i>	<i>Specificity</i>
Common cold panel	40	0	100.0%
Coronavirus panel <sup>b)</sup>	40	0	100.0%
CMV acute (IgM+, IgG+)	85	1	98.8%
EBV acute (IgM+, IgG+)	105	2	98.1%
Borrelia	6	0	100.0%
Chlamydia pneumoniae	8	0	100.0%
E.coli (anti-E.coli reactive)	10	0	100.0%
Gonorrhea (Tripper)	5	0	100.0%
HAV acute (IgM+)	10	0	100.0%
HAV late (IgG+)	15	0	100.0%
HAV vaccinees	15	0	100.0%
HBV acute (HBsAg+, HBeAg+)	12	0	100.0%
HBV chronic	12	0	100.0%
HBV vaccinees	15	0	100.0%
HCV	50	0	100.0%
HEV	12	0	100.0%
HIV	10	0	100.0%
HSV acute (IgM+)	24	0	100.0%
HTLV	6	0	100.0%
Influenza vaccinees	25	0	100.0%
Listeria	6	0	100.0%
Measels	10	0	100.0%
Mumps	14	0	100.0%
Parvo B19	30	0	100.0%
Plasmodium falciparum (Malaria)	8	0	100.0%
Rubella acute (IgM+, IgG+)	12	0	100.0%
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100.0%
Treponema pallidum (Syphilis)	62	0	100.0%
VZV (Varicella Zoster)	30	0	100.0%
AMA (anti-mitochondrial antibodies)	30	0	100.0%
ANA (anti-nuclear antibodies)	12	0	100.0%
SLE (systemic lupus erythematodes)	10	1	90.0%
RA (rheumatoid arthritis)	10	0	100.0%

b) 40 potentially cross-reactive samples from individuals following an infection with Coronavirus HKU1, NL63, 229E or OC43, confirmed via PCR

## Tiedote

### Herkkyyks:

A total of 496 samples from 103 symptomatic patients with a PCR confirmed SARS-CoV-2 infection were tested with the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 assay. 1 or more consecutive samples from these patients were collected after PCR confirmation at various time points.

Days post PCR confirmation	N	Reactive	Non-reactive	Sensitivity / % (95 % CI)
0 - 6 days	161	97	64	60.2% (52.3 – 67.8%)
7 - 13 days	150	128	22	85.3% (78.6 – 90.6%)
≥ 14 days	185	184	1*	99.5% (97.0 – 100%)

\*1 patient was non-reactive at day 14 (0.696 COI) but reactive at day 16 (4.48 COI)

### Saatavuus

Testi on tilattavissa toukokuusta 2020 lähtien.

### Lisätietoja

Maarit Voss, [maarit.voss@roche.com](mailto:maarit.voss@roche.com), puh. 0400791704  
Päivi Fagerlund, [paivi.fagerlund@roche.com](mailto:paivi.fagerlund@roche.com), puh. 0408453094  
Tuula Pölonen, [tuula.polonen@roche.com](mailto:tuula.polonen@roche.com), puh. 0408215858  
Erno Kulmuni, [erno.kulmuni@roche.com](mailto:erno.kulmuni@roche.com), puh. 0505721506

### Viitteet

1. Wölfel R et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020 Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
2. Amanat F, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. medRxiv. 2020. preprint doi:<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>
3. Wu et al. 2020, Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered 2 patient cohort and their implications. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365doi>
4. Tan et al. Viral kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19, MedRxiv 2020. preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>
5. Liu, L. et al A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients medRxiv, 2020. preprint <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20031856>
6. Lv et al
7. Ju, B, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Biorxiv 2020: 2020.03.21.990770.

### Liitteet

Menetelmäohje Elecsys Anti-SARS-Cov-2 cobas e 411/e 601/e 602  
Menetelmäohje Elecsys Anti-SARS-Cov-2 cobas e 801  
Elecsys Anti-SARS-Cov-2 fact sheet