



Folkhälsomyndigheten

# Serologi för covid-19

En sammanfattning av kunskapsläget avseende antikroppssvar och immunitet för sjukdomen covid-19 orsakad av viruset SARS-CoV-2

April 2020



Denna titel kan laddas ner från: [www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material](http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material)

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2020  
Artikelnummer: 20061

## Om publikationen

Denna publikation avser att sammanfatta aktuellt kunskapsläge rörande antikroppssvar och immunitet för sjukdomen covid-19. Trots att kunskapsläget inte är fullständigt klart, är det angeläget att tidigt sammanställa den kunskap som finns om sjukdomen avseende serologi och immunitet. Publikationen avser att ge stöd till beslut för hur pandemin fortsatt ska hanteras avseende påvisning av antikroppar och immunitet samt peka på de kunskapsluckor som fortsatt behöver utredas närmare. Publikationen är baserad på ett underlag framtaget av professor och överläkare Jan Albert och specialistläkare Robert Dyrdak vid Karolinska universitetssjukhuset och professor Gunilla Karlsson Hedestam, samtliga vid Karolinska institutet i Stockholm.

Folkhälsomyndigheten

*Karin Tegmark Wisell*

Avdelningschef för Mikrobiologi

# Innehåll

|  |    |
|--|----|
| Om publikationen .....                                       | 3  |
| Förkortningar .....  | 5  |
| Sammanfattning och slutsatser .....                          | 6  |
| Bakgrund.....  | 8  |
| Metod.....   | 9  |
| Litteraturoversikt .....                                     | 10 |
| Påvisning av antikroppar .....                               | 10 |
| SARS-CoV-2.....  | 10 |
| SARS- och MERS-CoV .....                                     | 11 |
| Andra cirkulerande coronavirus: 229E, HKU1, NL63, OC43 ..... | 11 |
| Neutraliserande antikroppar .....                            | 11 |
| SARS-CoV-2.....  | 11 |
| SARS- och MERS-CoV .....                                     | 12 |
| Immunitet och återinfektion .....                            | 12 |
| SARS-CoV-2.....  | 12 |
| De cirkulerande coronavirusen 229E, HKU1, NL63, OC43 .....   | 13 |
| Referenser .....   | 14 |

# Förkortningar

|            |  |
|------------|--|
| ACE-2      | angiotensin-converting enzyme 2                  |
| ADE        | Antibody-dependent enhancement                   |
| covid-19   | Corona virus disease 2019                        |
| ELISA      | enzyme-linked immunosorbent assay                |
| mers       | Middle east respiratory syndrome                 |
| IgA        | immunglobulin A                                  |
| IgG        | immunglobulin G                                  |
| IgM        | immunglobulin M                                  |
| LFA        | lateral flow assay                               |
| MERS-CoV   | Middle east respiratory syndrome corona virus    |
| N          | nukleokapsidprotein                              |
| sars       | Severe acute respiratory syndrome                |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome corona virus 2 |
| SARS-CoV   | Severe acute respiratory syndrome corona virus   |
| RBD        | receptorbindande domän                           |
| S          | spikeprotein                                     |

# Sammanfattning och slutsatser

Detta kunskapsunderlag om serologi för covid-19 baseras på publicerad information om SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV och de fyra sedan tidigare cirkulerande coronavirusen 229E, NL63, OC43 och HKU1. Det finns ännu begränsad information om antikropssvar, immunitet och risk för återinfektion för SARS-CoV-2, vilket gör att dessa frågor i dagsläget inte kan utredas fullständigt. Vi bedömer dock att vi redan kan dra följande slutsatser:

- **Indikationer för SARS-CoV-2 antikroppstest:** SARS-CoV-2 antikroppstest kan utföras för som komplement till PCR-test vid diagnostik av covid-19, för undersökning av serostatus på en enskild person och för populationsbaserade seroepidemiologiska undersökningar.
- **IgM:** Specificiteten respektive sensitiviteten för IgM-tester för SARS-CoV-2 är ofullständigt utredd, men tillgänglig information indikerar att specificiteten är lägre än för IgG-tester så som den är för många andra virusinfektioner. Även kinetiken för IgM-svar är ofullständigt utredd, men IgM kan kvarstå efter symptom- och smittfrihet vilket kan göra att personer är IgM-positiva utan att ha aktiv sjukdom. IgM-test bedöms därför i nuläget ha begränsat värde både för påvisande av pågående infektion och immunitet, om den inte kombineras med annan diagnostik.
- **IgG:** Det är sannolikt att merparten infekterade personer serokonverterar en till tre veckor efter symptomdebut och uppvisar IgG som kan påvisas av tester med bra prestanda. Påvisning, i ett validerat test, av SARS-CoV-2-specifika IgG antikroppar kan anses som en markör på genomgången infektion eller långdragen, pågående infektion. Det är inte klarlagt om alla som infekterats av SARS-CoV-2 utvecklar mätbara nivåer av IgG särskilt om man haft en mild infektion. Spike (S)- och nukleokapsid (N)-proteinerna är vanligast använda test-antigenen, varav S förefaller ge den känsligaste diagnostiken.
- **Utredning av misstänkt infektion trots negativ PCR:** Covid-19 misstänks ibland föreligga trots negativ PCR för SARS-CoV-2. I sådana fall kan antikroppstestning vara av diagnostiskt värde. Diagnosen covid-19 får dock inte ställas endast på basen av IgM-positivitet utan måste verifieras med IgG-serokonversion i uppföljande prov.
- **Smittsamhet:** Information om SARS-CoV-2 serostatus påverkar inte smittsamhetsbedömningen.
- **Immunitet och återinfektion:** Ett påvisat IgG-svar efter en virusinfektion innebär vanligtvis en grundimmunitet som en tid framöver ger helt eller

partiellt skydd mot klinisk sjukdom vid återinfektion. Det är sannolikt, men ännu inte visat, att detta också gäller SARS-CoV-2. Det är även oklart hur länge detta skydd kvarstår, hur stora skillnaderna är mellan olika individer, och om genetisk drift hos viruset på sikt påverkar den långvariga immuniteten.

- **Varaktighet av antikroppssvar:** IgG-antikroppar som produceras under en virusinfektion minskar gradvis under det första året. Om långlivade plasmaceller bildats kan de fortsätta att producera IgG-antikroppar under en längre tid, dessutom kan cirkulerande minnes-B-celler aktiveras vid återinfektion och ge ett snabbt IgG-svar. Det saknas ännu information om dessa parametrar vid SARS-CoV-2-infektion, vilket gör det svårt att uppskatta hur varaktig immuniteten är.
- **Testvalidering:** Serologiska tester som används för att påvisa IgG och IgM bör valideras för att kunna kvalitetssäkras. Detta gäller både laboriebaserade och patientnära tester, så kallade snabbtester. Prestandan av framför allt de patientnära testerna varierar påtagligt enligt publicerad litteratur. Nationella minimikriterier för validering, och serumpaneler som kan användas för testvalidering, bör upprättas. Folkhälsomyndigheten avser att verka för att etablera en resurs för validering av CE-märkta snabbtester där dessa kan jämföras med referensmetoder.
- **Kvalitetssäkring och legala aspekter:** Utvärdering och löpande kvalitetssäkring av SARS-CoV-2 antikroppstester bör utföras av eller i samråd med klinisk mikrobiologisk expertis och anpassas till testens tänkta användningsområde. Legal aspekter för att säkerställa patientsäkerheten som till exempel krav på ledningssystem, journalföring, legitimerad personal inklusive en behandlande läkare och anmälan av verksamheten till IVO måste beaktas vid utförande av all diagnostik av covid-19, vid såväl nukleinsyrapåvisning som vid påvisning av antikroppar.

## Bakgrund

En pandemi av sjukdomen covid-19 orsakad av det nya coronaviruset SARS-CoV-2 pågår i världen. Det första fallet rapporterades från Hubei-provinsen i Kina i januari 2020 men sannolikt hade sjukdomen då funnits under en tid i regionen. Erfarenheten och kunskapen om SARS-CoV-2 och framför allt om och i så fall hur länge genomgången infektion medför immunitet är fortfarande begränsad.

På mycket kort tid har en mängd tester för antikroppspåvisning utvecklats, men få av dessa har utvärderats i publicerade studier, eller kvalitetssäkrats i större omfattning. Det är därför angeläget att sammanfatta vad som är känt i dagsläget samt att peka på kunskapsluckor som behöver utredas vidare. Syftet med denna rapport är att sammanställa aktuell kunskap rörande påvisning av antikroppar mot SARS-CoV-2 samt att summera den aktuella förståelsen om immunitet.



## Metod

Sökning av referenserna har skett i PubMed, medRxiv, bioRxiv, Google scholar samt från referenslistor i funna publikationer. Söktermer som har inkluderats ”coronavirus”, ”covid-19”, ”SARS-CoV-2”, ”mers”, ”sars”, ”immunity”, ”serology”, samt ”reinfection” i kombinationer. Sökningar har gjorts till och med datum 2020-04-24. Publikationer har sedan valts ut och granskats utifrån relevansen i de aktuella frågeställningarna som redovisas i sammanfattningen av de tre författarna som följer forskningsområdet. Denna rapport är inte en systematisk litteraturoversikt genomförd i enlighet med Folkhälsomyndighetens handledning för systematiska litteraturoversikter. Kunskapsutvecklingen inom området går vidare mycket fort och flera av de inkluderade utvärderingarna och referenserna har publicerats under den senaste veckan. Fortsatt bevakning av utvecklingen är därför nödvändig.

# Litteraturöversikt

## Påvisning av antikroppar

### SARS-CoV-2

Det finns idag ett stort antal kommersiella och laboratorietillverkade (in-house) tester för påvisning av IgG- och IgM-antikroppar mot SARS-CoV-2. Det finns även tester som inkluderar påvisning av IgA-antikroppar. Det finns vissa indikationer på att IgA-diagnostik kan tillföra säkerhet i bedömning av genomgången infektion jämfört med enbart IgG-påvisning (1,10). Det är därför viktigt att vidare utvärdera IgA-svar i relation till IgG-svar i laboratorietester. Lokalt producerat IgA kan ha en biologisk betydelse vid SARS-CoV-2-infektion och resultera i att IgA kan påvisas tidigare än IgG i serum (48).

Laborariebaserade tester är oftast ELISA-tester medan de patientnära snabbtesterna oftast är av typen ”lateral flow assay” (LFA). Testerna använder olika SARS-CoV-2 antigen, framför allt nukleokapsid (N)-proteinet, spike (S)-glykoproteinet eller dess receptor-bindande domän (RBD). Prestandan av testerna påverkas av vilka antigen som används och deras kvalitet, dvs. hur de producerats och renats fram. För S och RBD som är glykoproteiner är det avgörande att producera antigenen i däggdjursceller som tillåter glykosylering och korrekt proteinveckning, för att antikroppsepitoperna i största mån ska bibehålla sin nativa konformation (28, 45). I och med att testernas uppbyggnad och prestanda skiljer sig åt och dessutom ofta är bristfälligt dokumenterade är det svårt att jämföra resultat från studier som är utförda med olika tester.

Utveckling av ett antikropsvar mot ett nytt virus tar vanligtvis en till två veckor från symtomdebut i en individ som är immunologiskt naiv. Antikroppstester mot SARS-CoV-2 ska dock inte göras för tidigt då man uppskattat att endast cirka hälften av patienterna utvecklade virus-specifika IgG under den första veckan efter insjuknande (1-6). Det har vidare visats att IgG nivåerna fortsätter att öka även under och till och med efter den tredje veckan efter insjuknande (8, 10, 46). Antikroppstestning utförd under de första två veckorna efter symtomdebut kan därför behöva upprepas vid en senare tidpunkt för att få tillförlitliga testsvar särskilt eftersom antikropparnas affinitet förväntas öka med tiden. Utvärderingar av flera snabbtester och ELISA-baserade tester visar att snabbtesterna generellt har lägre känslighet (7-10, 46, 47). Dessutom uppvisade snabbtesterna en betydande variation i sensitivitet och specificitet. Generellt uppvisade IgM-delen av snabbtesterna lägre sensitivitet och specificitet än IgG-delen. För både laborariebaserade och snabbtester ökade sensitiviteten när serumprov tagits minst en månad efter symtomdebut jämfört med en eller ett par veckor efter symtomdebut.

Fortsatta utvärderingar av olika typer av tester inklusive snabbtest pågår och uppdateras fortlöpande bland annat på följande hemsidor

<https://covidtestingproject.org/> och <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-immuno/>. En metaanalys indikerade att en allvarligare infektion ger ett starkare immunsvår och därigenom en högre antikropps nivå (46).

Det finns ett brådskande behov av en oberoende utvärdering av CE-märkta SARS-CoV-2 antikropps snabbtester där dessa jämförs med validerade laborietester. Detta kräver tillgång till serumpaneler som bör inkludera prover från personer som haft symptomfri, mild symptomatisk infektion, och allvarlig infektion.

### SARS- och MERS-CoV

I studier av sars-patienter påvisades inga antikroppar första sjukdomsveckan, hos cirka hälften eller fler under andra veckan, och hos de flesta den tredje veckan (11-17). Specifika antikroppar kunde påvisas i långtidsuppföljningar (två-tre år) efter infektion (11, 18).

För mers har rapporterats att serologiskt svar ses tredje sjukdomsveckan och endast hos enstaka patienter i första sjukdomsveckan (19). För mers verkar utvecklingen av antikroppar vara kopplad till svårighetsgraden av infektion, med svårare sjukdom kopplad till högre nivå, förmåga till neutralisation och längre kvarstående antikroppar (20-24)

### Andra cirkulerande coronavirus: 229E, HKU1, NL63, OC43

För de sedan tidigare cirkulerande coronavirusen ökar seroprevalensen snabbt över tid hos barn (se översikt (25)), återinfektioner förekommer dock (se nedan). Korsreaktivitet med mers samt korsreaktivitet (eller boosting) för OC43 efter genomgången mers-infektion har rapporterats (26). Även korsreaktivitet mellan SARS-CoV och OC43 samt 229E har rapporterats (17,27)

## Neutraliserande antikroppar

Neutraliserande antikroppar hindrar virus från att infektera målceller och binder till virusprotein som sticker ut från viruspartikeln. Det huvudsakliga virusprotein på coronavirus yta är spike (S)-proteinet. Neutralisation, det vill säga antikroppars förmåga att blockera virusets infektion av målceller, medieras av antikroppar mot S-protein. Nukleokapsiden (N) är ett internt protein och är inte ett målantigen för neutraliserande antikroppar. Höljprotein (E) och membranprotein (M) anses inte heller vara målantigen för neutraliserande antikroppar.

### SARS-CoV-2

För att blockera förmågan av SARS-CoV-2 att infektera ACE-2 positiva celler måste antikropparna binda S-protein på infektiösa viruspartiklar. Man har isolerat monoklonala antikroppar mot RBD från SARS-CoV-2-infekterade personer och visat att dessa antikroppar är neutraliserande (29). En preklinisk studie har visat att vaccination med framrenade S eller RBD protein räcker för att inducera

neutraliserande antikroppar (30). I en studie med ett mindre antal patienter visade man att antikroppar mot både den neutraliserande receptorbindande domänen av S-proteinet och N-proteinet korrelerade med neutralisation (5), vilken kan indikera att personer som svarat med höga IgG-nivåer generellt har högst neutraliserande antikroppsaktivitet. För att få en djupare förståelse av kvaliteten av immunsvaret är det angeläget att korrelera resultat från antikroppstester med resultat från neutralisationstester.

### SARS- och MERS-CoV

Även för SARS- och MERS-CoV är S-proteinet målantigen för neutraliserande antikroppar. M, N och E inducerar inte SARS-CoV-neutraliserande antikroppar (31). För SARS-CoV har man i en studie visat att neutralisation korrelerar med S-specifika antikroppar men inte med virus-specifika antikropps-nivåer generellt (32). Andra studier har visat att nivåerna av neutraliserande antikroppar följer de generella antikropps-nivåerna mot viruset (11-13, 33, 34). Neutraliserande antikroppar har även påvisats i långtidsuppföljning; för sars har neutraliserande antikroppar påvisats flera år efter infektionen (11, 13, 14, 17, 22-24, 32, 33, 35). Neutraliserande antikroppar mot SARS-CoV är oftast ineffektiva mot SARS-CoV-2 då spike-proteinet, och särskilt RBD, skiljer sig mellan dessa två virus. Möjligheten att finna kors-neutraliserande antikroppar är ett aktivt forskningsområde.

## Immunitet och återinfektion

Av naturliga skäl finns det ännu ingen information om långvarig immunitet och risk för återinfektion av SARS-CoV-2. Att dra direkta paralleller till SARS-CoV, MERS-CoV och lågpatogeta CoV är osäkert i och med att sjukdomsbilden skiljer sig vilken kan påverka immunsvaret.

### SARS-CoV-2

För att utvärdera hur effektivt ett antikropps-svar är för att skydda mot återinfektion krävs initialt studier i djurmodeller. I en studie inokulerades fyra rhesusmakaker med SARS-CoV-2 intratrakealt och dessa utvecklade covid-19-liknande symptom inklusive pneumoni. Neutraliserande antikroppar påvisades och dag 28 post-infektion (då aporna var symptomfria och infektionen förmodad utläkt) genomfördes försök att re-infektera två av aporna. Dessa utvecklade inte klinisk sjukdom. En av aporna avlivades och i biopsier från den apan kunde virus inte påvisas (36). Denna studie indikerar att aporna fått en skyddande immunitet genom sin första infektion. Även en studie av vaccin-inducerad immunitet i makaker (ett inaktiverat SARS-CoV-2-baserat vaccin) visade att djuren var skyddade från återinfektion (37). Hur ofta skyddande immunitet uppnås i naturligt infekterade människor är ännu inte klarlagt, men som nämnts ovan ger ett mätbart IgG-svar troligen ett visst eller till och med ett komplett skydd vid återinfektion. Det finns ännu inga övertygande rapporter om att människor kan infekteras en andra gång även om det finns rapporter om återkomst av PCR-positivitet efter en kort tids PCR-negativitet (38).

Immuniteten kan påverkas av mutationer hos viruset, det vill säga genetisk drift. Till exempel. påvisades en mutation i S-proteinet hos en mers-patient, vilken resulterade i ”escape” från neutralisande antikroppar (21). Även för SARS-CoV-2 kan genetisk drift på längre sikt vara av betydelse för varaktigheten av immunitet efter genomgången infektion och det är därför viktigt att med sekvensering följa virusets evolution.

Det har diskuterats om pre-existerande antikropssvar skulle kunna förvärra symptombilden vid återinfektion via så kallad ”antibody-dependent enhancement” (ADE) (44). Denna diskussion baseras delvis på en studie av SARS-CoV i makaker där antikroppar korrelerade med ökad immunopatogenes (32). Det är därför viktigt att utvärdera detta vidare i djurmodeller för SARS-CoV-2. Det finns dock i nuläget inte någon indikation på att vaccinerade antikroppar ger ADE även när höga nivåer neutraliserande antikroppar produceras (30). Förutom antikropssvar kan även andra immunfunktioner, såsom cytotoxiska T-celler, bidra till skydd mot symptomgivande återinfektion (43).

#### De cirkulerande coronavirusen 229E, HKU1, NL63, OC43

Tidigare studier har visat att återinfektion av lågpatogena coronavirus kan ske även hos personer som hade påvisbara neutraliserande antikroppar (39-41). Vidare har återinfektion påvisats under samma säsong med samma genotyp av NL63 (42). I studier med inokulation verkar dock en högre nivå av neutraliserande antikroppar vara delvis skyddande med mildare symptom och/eller leda till lägre utsöndring av virus (se översikt (25)).

Opublicerade resultat från Klinisk Mikrobiologi vid Karolinska universitetssjukhuset har visat att andelen av patienter som PCR-diagnostiseras med infektion av de i samhället sedan tidigare cirkulerande coronavirusen är högst bland barn under fem år, men att infektioner påvisas vid alla åldrar. Det är troligt att en stor andel av vuxna och äldre som PCR-diagnostiseras med vanliga coronavirus har varit exponerade tidigare. Det går i nuläget inte att avgöra om sådan återinfektion beror på sviktande immunitet, genetisk drift hos viruset, eller en kombination av detta.

Om pre-existerande immunitet mot de i samhället sedan tidigare cirkulerande coronavirusen påverkar sjukdomsbilden för covid-19 är inte känt.

# Referenser

1. Okba NMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7).
2. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020.
3. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
4. Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report. *J Infect.* 2020.
5. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious diseases.* 2020.
6. Gao HX, Li YN, Xu ZG, Wang YL, Wang HB, Cao JF, et al. Detection of serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies in 2019-novel coronavirus infected cases from different stages. *Chin Med J (Engl).* 2020.
7. Tollånes MC, Bakken Kran A-M, Abildsnes E, Jenum PA, Breivik AC, Sandberg C. Evaluation of eleven rapid tests for detection of antibodies against SARS-CoV-2 Norsk kvalitetsforbedring av laboratorieundersøkelser (Noklus); 2020.
8. Whitman J, Hiatt J, Mowery C, Shy B, Yu R, Yamamoto T, et al. Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. 2020.
9. Adams ER, Anand R, Andersson MI, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *medRxiv.* 2020:2020.04.15.20066407.
10. Lassaunière R, Frische A, Harboe ZB, Nielsen AC, Fomsgaard A, Krogfelt KA, et al. Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays. *medRxiv.* 2020:2020.04.09.20056325.
11. Mo H, Zeng G, Ren X, Li H, Ke C, Tan Y, et al. Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance. *Respirology.* 2006;11(1):49-53.
12. Temperton NJ, Chan PK, Simmons G, Zambon MC, Tedder RS, Takeuchi Y, et al. Longitudinally profiling neutralizing antibody response to SARS coronavirus with pseudotypes. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(3):411-6.
13. Nie Y, Wang G, Shi X, Zhang H, Qiu Y, He Z, et al. Neutralizing antibodies in patients with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *J Infect Dis.* 2004;190(6):1119-26.
14. Shi Y, Wan Z, Li L, Li P, Li C, Ma Q, et al. Antibody responses against SARS-coronavirus and its nucleocapsid in SARS patients. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2004;31(1):66-8.
15. Chen X, Zhou B, Li M, Liang X, Wang H, Yang G, et al. Serology of severe acute respiratory syndrome: implications for surveillance and outcome. *J Infect Dis.* 2004;189(7):1158-63.
16. Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(10):1562-4.
17. Chan KH, Cheng VC, Woo PC, Lau SK, Poon LL, Guan Y, et al. Serological responses in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection and cross-reactivity with human coronaviruses 229E, OC43, and NL63. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(11):1317-21.
18. Cao Z, Liu L, Du L, Zhang C, Jiang S, Li T, et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virology.* 2010;7:299.

19. Park WB, Perera RA, Choe PG, Lau EH, Choi SJ, Chun JY, et al. Kinetics of Serologic Responses to MERS Coronavirus Infection in Humans, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2186-9.
20. Okba NMA, Raj VS, Widjaja I, GeurtsvanKessel CH, de Bruin E, Chandler FD, et al. Sensitive and Specific Detection of Low-Level Antibody Responses in Mild Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(10):1868-77.
21. Kim YS, Aigerim A, Park U, Kim Y, Rhee JY, Choi JP, et al. Sequential Emergence and Wide Spread of Neutralization Escape Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Mutants, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1161-8.
22. Choe PG, Perera R, Park WB, Song KH, Bang JH, Kim ES, et al. MERS-CoV Antibody Responses 1 Year after Symptom Onset, South Korea, 2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1079-84.
23. Payne DC, Iblan I, Rha B, Alqasrawi S, Haddadin A, Al Nsour M, et al. Persistence of Antibodies against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(10):1824-6.
24. Alshukairi AN, Khalid I, Ahmed WA, Dada AM, Bayumi DT, Malic LS, et al. Antibody Response and Disease Severity in Healthcare Worker MERS Survivors. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6).
25. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv.* 2020:2020.04.14.20065771.
26. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect.* 2013;67(2):130-40.
27. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Krajden M, et al. An Outbreak of Human Coronavirus OC43 Infection and Serological Cross-reactivity with SARS Coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(6):330-6.
28. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3.
29. Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shan S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2020:2020.03.21.990770.
30. Quinlan BD, Mou H, Zhang L, Guo Y, He W, Ojha A, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. *bioRxiv.* 2020:2020.04.10.036418.
31. Buchholz UJ, Bukreyev A, Yang L, Lamirande EW, Murphy BR, Subbarao K, et al. Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(26):9804-9.
32. Liu L, Xie J, Sun J, Han Y, Zhang C, Fan H, et al. Longitudinal profiles of immunoglobulin G antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus components and neutralizing activities in recovered patients. *Scand J Infect Dis.* 2011;43(6-7):515-21.
33. Liu W, Fontanet A, Zhang P-H, Zhan L, Xin Z-T, Baril L, et al. Two-Year Prospective Study of the Humoral Immune Response of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases.* 2006;193(6):792-5.
34. Ko JH, Muller MA, Seok H, Park GE, Lee JY, Cho SY, et al. Suggested new breakpoints of anti-MERS-CoV antibody ELISA titers: performance analysis of serologic tests. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):2179-86.
35. Guo X, Guo Z, Duan C, chen Z, Wang G, Lu Y, et al. Long-Term Persistence of IgG Antibodies in SARS-CoV Infected Healthcare Workers. *medRxiv.* 2020:2020.02.12.20021386.
36. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv.* 2020:2020.03.13.990226.

37. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang m, et al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020:2020.04.17.046375.
38. Wang M, tao j, Hu Z, Liu J, Pang P, Fu G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Discharged COVID-19 Patients: Reinfection or Residual? : *Research Square*; 2020.
39. Hendley JO, Fishburne HB, Gwaltney JM, Jr. Coronavirus infections in working adults. Eight-year study with 229 E and OC 43. *Am Rev Respir Dis*. 1972;105(5):805-11.
40. Monto AS, Lim SK. The Tecumseh study of respiratory illness. VI. Frequency of and relationship between outbreaks of coronavirus infection. *J Infect Dis*. 1974;129(3):271-6.
41. Hamre D, Beem M. Virologic studies of acute respiratory disease in young adults. V. Coronavirus 229E infections during six years of surveillance. *Am J Epidemiol*. 1972;96(2):94-106.
42. Kiyuka PK, Agoti CN, Munywoki PK, Njeru R, Bett A, Otieno JR, et al. Human Coronavirus NL63 Molecular Epidemiology and Evolutionary Patterns in Rural Coastal Kenya. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1728-39.
43. Janice Oh HL, Ken-En Gan S, Bertoletti A, Tan YJ. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection. *Emerg Microbes Infect*. 2012 Sep;1(9):e23.
44. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr 21. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6. [Epub ahead of print]
45. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. Epub 2020 Mar 9.
46. Kontou, Braliou, Dimou, Nikolopoulos, Bagos. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *medRxiv* 2020.04.22.20074914; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20074914>
47. Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Rönnerberg B, Akaberi D, Esmailzadeh M, Salaneck E, Lindahl S, Lundkvist Å. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARSCoV-2, *Infection Ecology & Epidemiology*, 2020 10:1, 1754538
48. Padoan et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study, *Clinica Chimica Acta* Volume 507, August 2020, Pages 164-166



---

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsohot. Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

**Solna** Nobels väg 18, 171 82 Solna. **Östersund** Forskarens väg 3. Box 505, 831 26 Östersund.

[www.folkhalsomyndigheten.se](http://www.folkhalsomyndigheten.se)