

## COVID-19 publikationer från vecka 24

Detta Covid-19 brev, det sista för sommaren, är en veckovis litteraturgenomgång från PubMed's "Covid-19-hub" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Antalet publikationer var 2491 under vecka 24. Vi har screenat alla publikationer och presenterar artiklar inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal samt Vaccinutveckling. Någon systematisk kvalitetsgranskning är inte gjord, även om enskilda studier kan kommenteras avseende kvalitet. I syfte att göra forskningen snabbt tillgänglig publiceras artiklarna tidigt i reviewprocessen och flertalet är därför inte färdiggranskade från tidskriften. Samtliga konklusioner är artikelförfattarnas egna och sammanställningen ska självklart inte ses som rekommendationer. Gällande riktlinjer för VGR finns här: <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/vardriktlinjer/covid-19/>.

Vår samarbetspartner SBU har en upplysningstjänst som i veckan publicerat en ny sammanställning med titeln "Clinical Frailty Scale för prediktion av död, framtida funktionsnivå och livskvalitet för personer i behov av intensivvård": <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/clinical-frailty-scale-for-prediktion-av-dod-framtida-funktionsniva-och-livskvalitet-for-personer-i-behov-av-intensivvard/>

## Behandling

Förra veckan redovisade RECOVERY-studien det preliminära resultatet att behandling med hydroxiklorokin (HCQ) inte minskade risken för död eller andra utfall hos sjukhusvårdade Covid-19 patienter, vilket kommenterades i BMJ (Torjesen). 28-dagars mortaliteten var 25,7% hos de 1542 som randomiserats till HCQ och 23,5% hos de 3132 som randomiserats till standardbehandling, hazard ratio (HR) 1,11 (95% KI 0,98-1,26),  $p=0,10$ . RECOVERY är en dynamisk studie, som fortsätter med randomisering till övriga interventionsarmar (lopinavir-ritonavir, låg-dos dexametason, azithromycin, tocilizumab eller konvalecentplasma).

En systematisk översikt som inkluderat både randomiserade och observationella studier som jämfört HCQ med standardbehandling kom till samma slutsats, att HCQ i tillägg till standardbehandling inte minskade risken att dö (Patel T).

I ett pressmeddelande 16 juni presenterades preliminära data från RECOVERY avseende dexametason, som sänkte 28-dagarsmortaliteten hos respiratorvårdade med en tredjedel jämfört med dem som fick standardbehandling, relativ risk (RR) 0,65 (95% KI 0,48-0,88),  $p=0,0003$  (<http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>). Även i gruppen som krävde syrgasbehandling men inte respirator var mortaliteten signifikant sänkt, RR 0,80 (0,67-0,96),  $p=0,0021$ . Resultaten kommenterades i Nature ([Ledford](#)) och kommer att publiceras inom kort.

I relation till denna randomiserade studie blir förra veckans publikationer av tre små observationsstudier om kortikosteroider närmast betydelselösa.



I två fallserier behandlades sex patienter med svår pneumoni men innan respiratorvård (Kolilekas) respektive sju svårt sjuka med pågående respiratorvård (So) med hög dos kortison under kort tid och sjukdomsförloppet vände hos samtliga. En kohortstudie med 132 patienter påvisade inga signifikanta skillnader (Yuan).

Inga ytterligare randomiserade behandlingsstudier publicerades under förra veckan, däremot ett flertal studieprotokoll för planerade randomiserade studier med olika antivirala substanser.

En sökning på registrerade studier identifierade 1308 studier (703 i ClinicalTrials.gov och 291 i Chinese Clinical Trial), varav 58% utgjorde farmakologiska interventioner, merparten anti-parasitläkemedel (Nasrallah). Endast åtta av dessa hade hittills publicerat resultat. Författarna uttryckte farhågor att långt ifrån alla registrerade studier skulle fullföljas och publiceras. En tvärsnittsanalys av registrerade studier i USA och på WHO's plattform sammanfattade studiedesign och karakteristika för att bedöma deras vetenskapliga potential och fann att många studier saknade förutsättningar att bidra med något av vetenskapligt värde (Mehta). Författarna propagerade för global samordning och ekonomiskt stöd till högkvalitativa studier för att maximera resultat och hitta säkra och effektiva behandlingar. I en kommentar förordades en adaptiv design, där randomiseringsgrupperna modifieras allteftersom resultat erhålls (Magaret). RECOVERY från Storbritannien är ett exempel på en sådan design. Andra liknande studier är DisCoVeRy (Frankrike), Solidarity (WHO) och REMAP-CAP (Australien och Nya Zeeland). I väntan på dessa studiers resultat kommer ett flertal små och icke-randomiserade studier att publiceras men inte att bidra på nämnvärt sätt till det vetenskapliga underlaget för att rekommendera behandling. Ett flertal sådana små studier med olika antivirala läkemedel, kortikosteroider, antibiotika, konvalescentplasma eller kinesisk örtmedicin har publicerats under veckan.

Hyperkoagulabilitet och den höga incidensen av tromboemboliska komplikationer vid Covid-19 var ett återkommande tema i många artiklar. I en översiktsartikel diskuterades heparinbehandling i fulldos (behandlingsdos istället för profylaxdos), samt heparins antivirala och antiinflammatoriska egenskaper som skulle kunna ligga till grund för en behandlingsregim att testa i en randomiserad studie (Hippensteel). En högre startdos av heparin stöddes även av Dutt som monitorerade heparineffekten genom att mäta anti-FXa. Författarna föreslog att en förvärvad heparinresistens kunde utvecklas vid Covid-19 och genom att mäta anti-FXa kunde en adekvat dos ges.

## Diagnostik

Drygt 200 publikationer som direkt eller indirekt berörde diagnostik identifierades. Mycket utgjordes av data som bekräftade tidigare kinesiska fallserier vad gäller riskprofil etc. Många artiklar berörde kardiologi inklusive risk för infarkt (Bavishi) och myokardit. Ett annat stort fält var neurologi, och då i synnerhet studier av anosmifenomenet (Chary). Bianchetti bekräftade att demenssjukdom utgör en riskfaktor för död. Canevelli rapporterade att den sociala distanseringen som sådan ledde till ökad förvirring och nedsatt funktionsstatus i en demenspopulation. Jasti publicerade en översikt om neurologiska och neurokognitiva aspekter av Covid-19 sjukdomen och mekanismer bakom detta diskuterades av Koralnik. Solomon beskrev i en fallserie av obducerade patienter utbredda CNS-förändringar. Zhou B publicerade en översikt över data från olika kinesiska obduktionsmaterial.

En artikel (Allali) diskuterade avsaknaden av upplevd dyspné hos många hypoxiska patienter, och spekulerade kring att detta kunde bero på någon neurologisk störning orsakad av viruset.

Ett märkligt fenomen som diskuterades var att blodgrupp 0 verkar vara associerad med både en lägre smittorisk och en lägre risk för svårt förlopp. Blodgruppsantigen uttrycks bl.a. i slemlager (ett liknande fenomen ses vid Helicobacterinfektion), och en möjlig förklaring skulle kunna vara att blodgruppsantigenen påverkar virusets förmåga att binda till slemhinnor (Zaidi).

Omslaget till RT-PCR-negativitet kan ibland dröja, i en amerikansk fallserie (Gombar) rapporterades en medelomslagstid på 24 dagar och att 10% förblev positiva efter 33 dagar. Ingen skillnad i mönster sågs mellan patienter och vårdpersonal. Omslag i andra riktningen verkar vara ovanligt, i en fallserie på 20 000 initialt provtagningsnegativa hade bara 3,5% blivit PCR-positiva sju dagar efter symptomdebut (Long).

Kryssningsfartyg skapar lärorika kohorter. RT-PCR positiva men symptomfattiga/symptomfria passagerare och besättningsmedlemmar på Diamond Princess överfördes till sjukhus och följdes över tid (Sakurai). Majoriteten förblev symptomfria till utläkning, men tiden för detta ökade med ökande ålder.

Angiotensinkonverterande enzym 2 (ACE2) utgör den huvudsakliga receptorn för SARS-CoV-2 och anses vara en nyckelspelare i Covid-19 sjukdomen. Radzikowska studerade receptoruttryck i material från bronker och periferblod och fann ökat uttryck vid astma, hypertoni, rökning, fetma och manligt kön, samtliga kända riskfaktorer för allvarligt förlopp.

Tolkningen av immunglobulinmönster är komplex. Liu rapporterade i en fallserie högre IgM-nivåer vid svårt än vid lindrigt sjukdomsförlopp. Kohmer jämförde flera antikroppstest (IgG) och fann efter 5-9 dagar bara 59-77% sensitivitet, vilken dock efter 10-18 dagar ökade till 94-100%.

Boodman sammanfattade kärnfullt några nyckelfakta om testning: sensitiviteten beror på när och var man tar provet; testpositivitet behöver inte betyda smittsamhet; positiv serologi behöver inte betyda livslång immunitet.

### **Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal**

En systematisk översikt har sammanställt internationella rekommendationer för trakeotomi på Covid-19 patienter (Chiesa-Estomba). Författarna konkluderade att trakeotomi utgör en aerosolgenererande åtgärd med hög smittorisk, på grund av konstant exponering för droppar och aerosolläckage under det kirurgiska ingreppet. Att använda adekvat personlig skyddsutrustning sågs som obligatoriskt och inrättandet av Covid-19 specialiserade luftvägsteam ansågs vara nödvändigt. Författarna poängterade att kirurger som utför trakeotomier och intensivvårdspersonal ingår i den högsta riskkategorin avseende Covid-19 smittorisk.

### **Vaccinutveckling**

Olika vaccinprojekt och deras progress rapporterades i sammanfattande artiklar med beskrivning av kliniska studier i Fas I-III som planeras och/eller ska påbörjas (tex. Mullard<sup>a</sup>; Mullard<sup>b</sup>, Patel S). I en ytterligare rapport beskrevs lovande vaccinprojekt med fokus på replikationsdefekta adenovirus som vektorer (Garofalo), och i en kommentar föreslogs att det är viktigt att framställa ett övergripande vaccin mot samtliga coronavirus, baserat på målområden som är högt konserverade hos de olika virusen (Giurgea).

Chumakov diskuterade huruvida stimulering av medfödd immunitet genom levande försvagade vacciner i allmänhet, såsom Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccin, och oralt poliovirusvaccin (OPV) i synnerhet, skulle kunna framkalla ett tillfälligt skydd mot Covid-19. Riskerna med BCG beskrevs som högre än för OPV, då upp emot 1% av BCG vaccinerade angavs behöva sjukvård på grund av biverkningar, medan riskerna med OPV beskrevs som extremt låga.

I en studie där kaniner immuniserades med olika SARS-CoV-2 Spike- (S) protein antigener, inklusive den receptorbindande domänen (RBD), identifierades immunodominanta epitoper, varav RBD framkallade de högsta antikroppstitrarna, med femfaldigt högre affinitet hos antikroppar mot nativa S-antigener jämfört med de övriga S-antigenerna (Ravichandran). Antikroppsaffiniteten korrelerade starkt med antigenneutraliserande titrar. Författarna konkluderade att fynden kan vägleda till rationell design av ett vaccin.

I en modelleringsstudie kartlades sju SARS-CoV-2 epitoper som identifieras av human leukocyte antigen (HLA) alleler (Mukherjee). Dessa sju potentiella immunodominanta epitoper skulle kunna generera både antikropps- och cellmedierad immunitet med bred populationstäckning, omfattande 87,4–97,8% av jordens befolkning, och skulle kunna utgöra potentiella kandidater för vaccindesign. I en annan modelleringsstudie med liknande ansats, konstruerades tre olika SARS-CoV-2 epitopbaserade potentiella vacciner (Sarkar). En ytterligare studie fokuserade på en specifik del av S-proteinet (Pro330-Leu650) som innefattade den ACE2 bindande RBD och potentiellt viktiga B- och T-cells (CD4, CD8) epitoper, och besatt enligt författarna en idealisk antigen struktur (Su). Zhou D identifierade lovande antikroppsbindningsställen både inom och utanför SARS-CoV-2 RBD.

Genom att studera släktskap mellan ACE2 kodande regioner från 70 olika däggdjursarter sågs ett stort antal variabla regioner, varav 30 ansågs relevanta för interaktioner med SARS-CoV-2 S-protein (Bibiana). Man fann att det förelåg en hög konservering av ACE2 regioner inom människosläktet, men en relativt hög variation mellan olika däggdjursarter. Författarna ansåg att dessa data tyder på att SARS-CoV-2 är högspecialiserad på människa, med lika stor potential att smitta samtliga människopopulationer, men är däremot inte en generalist som har förmåga att med enkelhet infektera andra djurarter, inklusive husdjur.

I kontrast till ovan har man från Nederländerna rapporterat om ett utbrott av SARS-CoV-2 från minkfarmer, där åtminstone två människor som arbetat med minkarna blivit smittade av djuren (Enserink). Det verkar som att SARS-CoV-2 har överförts från människa till mink och sedan tillbaka till människa, vilket gett forskarna en unik möjlighet att studera hur viruset kan hoppa mellan olika arter och kan sprida sig genom stora djurpopulationer.

För HTA-centrum

Annika Strandell, Henrik Sjövall, Petteri Sjögren, Therese Svanberg, Ida Stadig

## Referenser

Allali G, Marti C, Groscurin O, Morélot-Panzini C, Similowski T, Adler D. Dyspnea: the vanished warning symptom of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26172.

Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.

Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(6):560-2. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1.

- Bibiana SOF, Vargas-Pinilla P, Amorim CEG, Sortica VA, Bortolini MC. ACE2 diversity in placental mammals reveals the evolutionary strategy of SARS-CoV-2. *Genet Mol Biol.* 2020;43(2):e20200104. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2020-0104.
- Boodman C, Lagacé-Wiens P, Bullard J. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. *Cmaj.* 2020. doi: 10.1503/cmaj.200858.
- Canevelli M, Valletta M, Toccaceli Blasi M, Remoli G, Sarti G, Nuti F, et al. FACING DEMENTIA DURING THE COVID-19 OUTBREAK. *J Am Geriatr Soc.* 2020. doi: 10.1111/jgs.16644.
- Chary E, Carsuzaa F, Trijolet JP, Capitaine AL, Roncato-Saberan M, Fouet K, et al. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am J Rhinol Allergy.* 2020:1945892420930954. doi: 10.1177/1945892420930954.
- Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, Fakhry N, Karkos PD, Peer S, et al. Systematic review of international guidelines for tracheostomy in COVID-19 patients. *Oral Oncol.* 2020;108:104844. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104844.
- Chumakov K, Benn CS, Aaby P, Kottlilil S, Gallo R. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science.* 2020;368(6496):1187-8. doi: 10.1126/science.abc4262.
- Dutt T, Simcox D, Downey C, McLenaghan D, King C, Gautam M, et al. Thromboprophylaxis in COVID-19: Anti-FXa - The Missing Factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi: 10.1164/rccm.202005-1654LE.
- Enserink M. Coronavirus rips through Dutch mink farms, triggering culls. *Science.* 2020;368(6496):1169. doi: 10.1126/science.368.6496.1169.
- Garofalo M, Staniszewska M, Salmaso S, Caliceti P, Pancer KW, Wiecek M, et al. Prospects of Replication-Deficient Adenovirus Based Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2). doi: 10.3390/vaccines8020293.
- Giurgea LT, Han A, Memoli MJ. Universal coronavirus vaccines: the time to start is now. *NPJ Vaccines.* 2020;5:43. doi: 10.1038/s41541-020-0198-1.
- Gombar S, Chang M, Hogan CA, Zehnder J, Boyd S, Pinsky BA, et al. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;129:104477. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104477.
- Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, Langouët-Astrié CJ, Schmidt EP. Heparin as a Therapy for COVID-19: Current Evidence and Future Possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020. doi: 10.1152/ajplung.00199.2020.
- Jasti M, Nalleballe K, Dandu V, Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol.* 2020:1-6. doi: 10.1007/s00415-020-09950-w.
- Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26145.
- Kolilekas L, Loverdos K, Giannakaki S, Vlassi L, Levounets A, Zervas E, et al. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced 'cytokine storm'? *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26165.
- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: a global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020. doi: 10.1002/ana.25807.
- Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5.

- Liu ZL, Liu Y, Wan LG, Xiang TX, Le AP, Liu P, et al. Antibody profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Clin Chem*. 2020. doi: 10.1093/clinchem/hvaa137.
- Long DR, Gombor S, Hogan CA, Greninger AL, Shah VO, Bryson-Cahn C, et al. Occurrence and Timing of Subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR Positivity Among Initially Negative Patients. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa722.
- Magaret AS, Jacob ST, Halloran ME, Guthrie KA, Magaret CA, Johnston C, et al. Multigroup, Adaptively Randomized Trials Are Advantageous for Comparing Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Interventions. *Ann Intern Med*. 2020. doi: 10.7326/m20-2933.
- Mehta HB, Ehrhardt S, Moore TJ, Segal JB, Alexander GC. Characteristics of registered clinical trials assessing treatments for COVID-19: a cross-sectional analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e039978. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039978.
- Mukherjee S, Tworowski D, Detroja R, Mukherjee SB, Frenkel-Morgenstern M. Immunoinformatics and Structural Analysis for Identification of Immunodominant Epitopes in SARS-CoV-2 as Potential Vaccine Targets. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2). doi: 10.3390/vaccines8020290.
- Mullard<sup>a</sup> A. COVID-19 vaccines start moving into advanced trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00107-y.
- Mullard<sup>b</sup> A. COVID-19 vaccine development pipeline gears up. *Lancet*. 2020;395(10239):1751-2. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31252-6.
- Nasrallah AA, Farran SH, Nasrallah ZA, Chahrour MA, Salhab HA, Fares MY, et al. A large number of COVID-19 interventional clinical trials were registered soon after the pandemic onset: a descriptive analysis. *J Clin Epidemiol*. 2020. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.06.005.
- Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Yattoo MI, Malik YS, Sah R, et al. A vaccine is not too far for COVID-19. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(5):450-3. doi: 10.3855/jidc.12744.
- Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020:1-9. doi: 10.1007/s11481-020-09930-x.
- Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14429.
- Ravichandran S, Coyle EM, Klenow L, Tang J, Grubbs G, Liu S, et al. Antibody signature induced by SARS-CoV-2 spike protein immunogens in rabbits. *Sci Transl Med*. 2020. doi: 10.1126/scitranslmed.abc3539.
- Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2013020.
- Sarkar B, Ullah MA, Johora FT, Taniya MA, Araf Y. Immunoinformatics-guided designing of epitope-based subunit vaccines against the SARS Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Immunobiology*. 2020;225(3):151955. doi: 10.1016/j.imbio.2020.151955.
- So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series. *Respirol Case Rep*. 2020;8(6):e00596. doi: 10.1002/rcr2.596.
- Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2019373.

Su QD, Yi Y, Zou YN, Jia ZY, Qiu F, Wang F, et al. The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650. *Vaccine*. 2020. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.070.

Torjesen I. Covid-19: Hydroxychloroquine does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. *Bmj*. 2020;369:m2263. doi: 10.1136/bmj.m2263.

University of Oxford. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 [Internet]. Oxford: University of Oxford; 2020 [updated 2020 Jun 16; cited 2020 Jun 17]. Available from: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-low-cost-dexamethasone-reduces-death-one-third-hospitalised-patients-severe>

Yuan M, Xu X, Xia D, Tao Z, Yin W, Tan W, et al. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Propensity Score-Based Analysis. *Shock*. 2020. doi: 10.1097/shk.0000000000001574.

Zaidi FZ, Zaidi ARZ, Abdullah SM, Zaidi SZA. COVID-19 and the ABO blood group connection. *Transfus Apher Sci*. 2020:102838. doi: 10.1016/j.transci.2020.102838.

Zhou B, Zhao W, Feng R, Zhang X, Li X, Zhou Y, et al. The pathologic autopsy of coronavirus disease 2019 (COVID-2019) in China: a review. *Pathog Dis*. 2020. doi: 10.1093/femspd/ftaa026.

Zhou D, Tian X, Qi R, Peng C, Zhang W. Identification of 22 N-glycosites on spike glycoprotein of SARS-CoV-2 and accessible surface glycopeptide motifs: implications for vaccination and antibody therapeutics. *Glycobiology*. 2020. doi: 10.1093/glycob/cwaa052.