

Kompleksowa diagnostyka zakażeń SARS-CoV-2



EUROIMMUN
a PerkinElmer company

Polska
Spółka z o.o.

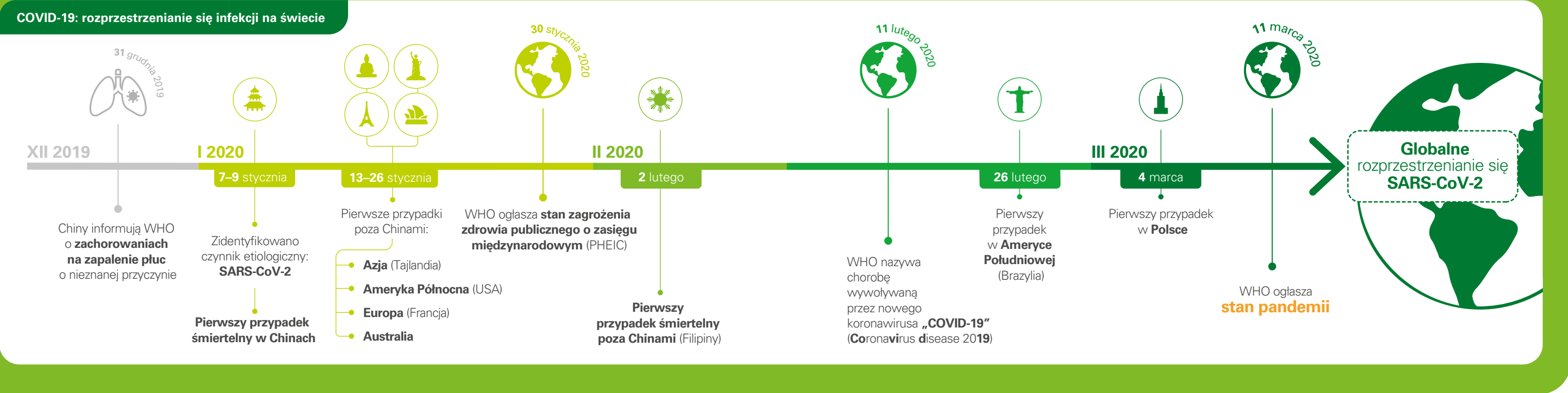


*Wszystkie działania podejmujemy z myślą o poprawie zdrowia pacjentów,
za które czujemy się odpowiedzialni.*

**Istniejemy,
by pacjenci byli właściwie
diagnozowani.**

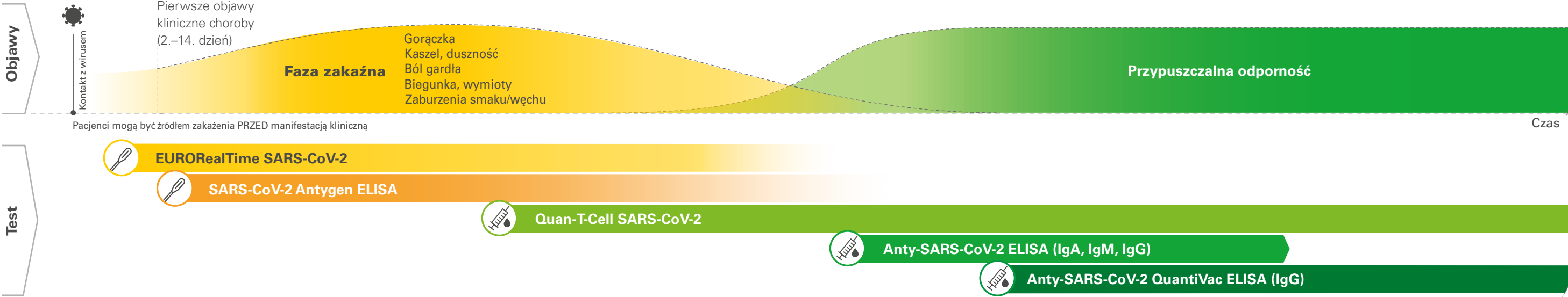
1. SARS-CoV-2 na świecie	2
2. Diagnostyka bezpośrednia	4
• Testy genetyczne	4
• Testy antygenowe	6
3. Diagnostyka pośrednia (badanie przeciwciał)	8
• Testy serologiczne	8
• Dlaczego warto badać osobno poszczególne klasy przeciwciał?	10
• Zastosowanie badania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IgG	15
• Unikalne antygeny w testach EUROIMMUN	16
• Testy EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgM, IgA, IgG)	18
• Praktyczne zalety diagnostyki serologicznej COVID-19 metodą ELISA	20
• Test suchej kropli krwi – DBS	21
• Interpretacja wyników badań serologicznych	22
• Autorytety o badaniach serologicznych	23
4. Badanie odpowiedzi poszczepiennej	24
• QuantiVac ELISA	26
• Quan-T-Cell SARS-CoV-2	28
5. Diagnostyka bezpośrednia vs. pośrednia	30
6. Automatyzacja	32
7. Współpraca	36
• Wsparcie marketingowe	36
• Edukacja	37
• Wyszukiwarka laboratoriów – CoV-2.pl	38
• Kontakt	39

SARS-CoV-2 na świecie



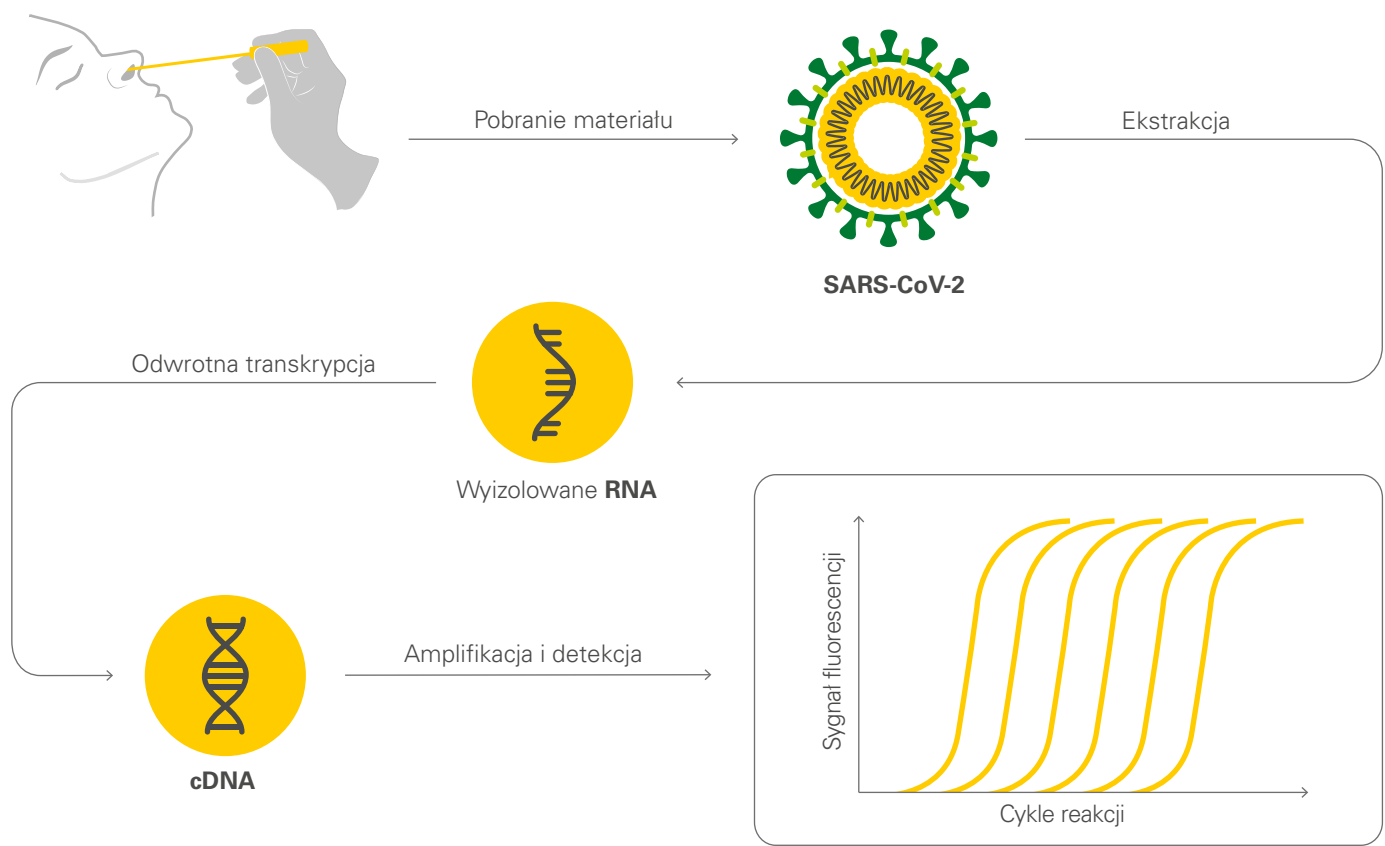
Diagnostyka bezpośrednia

Zgodnie z **zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)** rozpoznanie infekcji SARS-CoV-2 wymaga potwierdzenia obecności materiału genetycznego wirusa w materiale pobranym od pacjenta (**NAAT** – ang. *nucleic acid amplification tests*, w tym **RT-PCR**). W Polsce testy antygenowe umożliwiają rozpoznanie COVID-19 w przypadku podejrzenia infekcji SARS-CoV-2 u pacjentów objawowych.



Testy genetyczne

Zasada testu RT-PCR



Zalety diagnostyki genetycznej COVID-19

- Możliwość otrzymania **wyników dodatnich przed wystąpieniem pierwszych objawów** klinicznych
- Możliwość otrzymania **wyników dodatnich** u pacjentów, u których zakażenie przebiega **bezobjawowo** lub **skąpo objawowo**
- **Niskie ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowych**



Ograniczenia diagnostyki genetycznej COVID-19

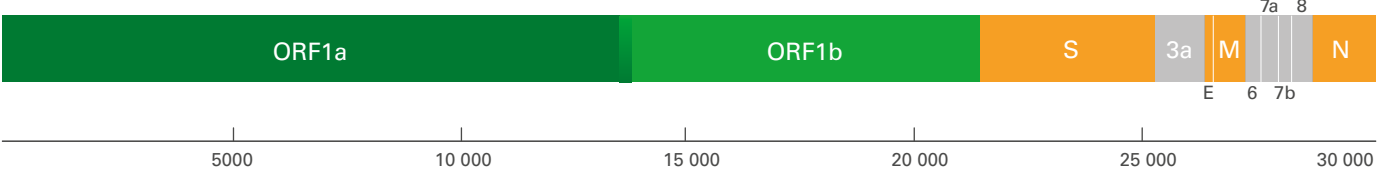
Na wynik testu RT-PCR mogą wpływać m.in.:

- **czas pobrania próbki do badania** – najwyższa czułość między 7. a 14. dniem od kontaktu z patogenem; pobranie materiału w późniejszej fazie infekcji może doprowadzić do otrzymania wyniku fałszywie ujemnego pomimo toczącego się zakażenia
- **sposób pobrania materiału** – nieprawidłowe pobranie wpływa na jakość uzyskanego materiału
- **czas i przebieg transportu** badanego materiału do laboratorium
- **poprawność wykonania analizy**



Test EUROIMMUN EURORealTime SARS-CoV-2

Genom SARS-CoV-2



Test EUROIMMUN EURORealTime SARS-CoV-2



Strategia podwójnego celu

Równoległa detekcja w pojedynczej reakcji **dwóch wysokospecyficznych** sekwencji genów: **ORF1ab i N-Gen**, co zapewnia **najwyższą czułość i specyficzność** badania



100% zgodność w zewnętrznej kontroli jakości INSTAND SARS-CoV-2 genome (RV 340, 04.2020)



Tylko jedna reakcja na próbkę



Wysoka czułość badania: LOD = 1 cp/μl

Detekcja **wszystkich** dotychczas opisanych **wariantów wirusa SARS-CoV-2**



Brak reaktywności krzyżowej z innymi ludzkimi koronawirusami



Odczynniki gotowe do użycia – wszystkie niezbędne reagenty zawarte w zestawie testowym



Zintegrowana kontrola wewnętrzna (ekstrakcji RNA, transkrypcji oraz amplifikacji) oraz **kontrola pozytywna** zawarte w zestawie



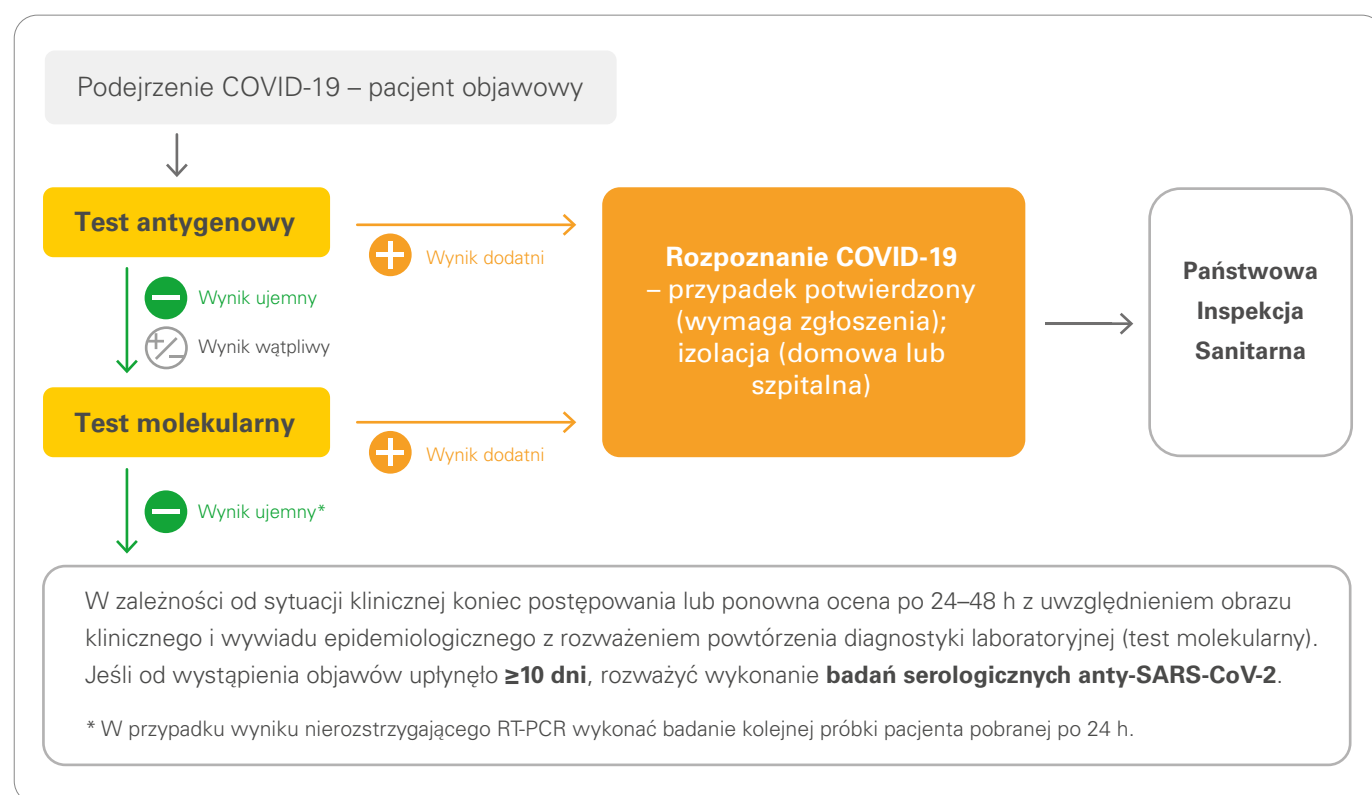
Walidacja na urządzeniach różnych producentów



Krótki czas reakcji – 80 minut



„Praktyczne **zastosowanie testów antygenowych jest ograniczone do początkowego okresu zakażenia**,
gdy ładunek wirusa w wykrywającym materiale jest najwyższy (**typowo do 5–7 dni od początku objawów klinicznych**,
w zależności od producenta testu)”.
[1]



Zalety diagnostyki testami antygenowymi

- Możliwość potwierdzenia COVID-19 u pacjentów objawowych
- Krótszy czas wykonania badania w stosunku do RT-PCR
- Niższy koszt oznaczenia w porównaniu do badań genetycznych



Ograniczenia diagnostyki testami antygenowymi

- Niższa czułość niż w przypadku testów RT-PCR (ryzyko wyników fałszywie negatywnych, szczególnie u pacjentów z niskim ładunkiem wirusa w nabłonku dróg oddechowych, np. na początku infekcji)
- Wynik negatywny nie jest ostateczny, wymaga potwierdzenia testem RT-PCR

Testy ELISA to idealne narzędzie do badania dużych grup pacjentów z podejrzeniem COVID-19



Wysoka czułość (93,6%) i swoistość (100%) badania spełniające kryteria Ministerstwa Zdrowia



Materiał do badania: **wymaz z nosogardzieli**



Detekcja **antygeny (białko) N** wirusa SARS-CoV-2

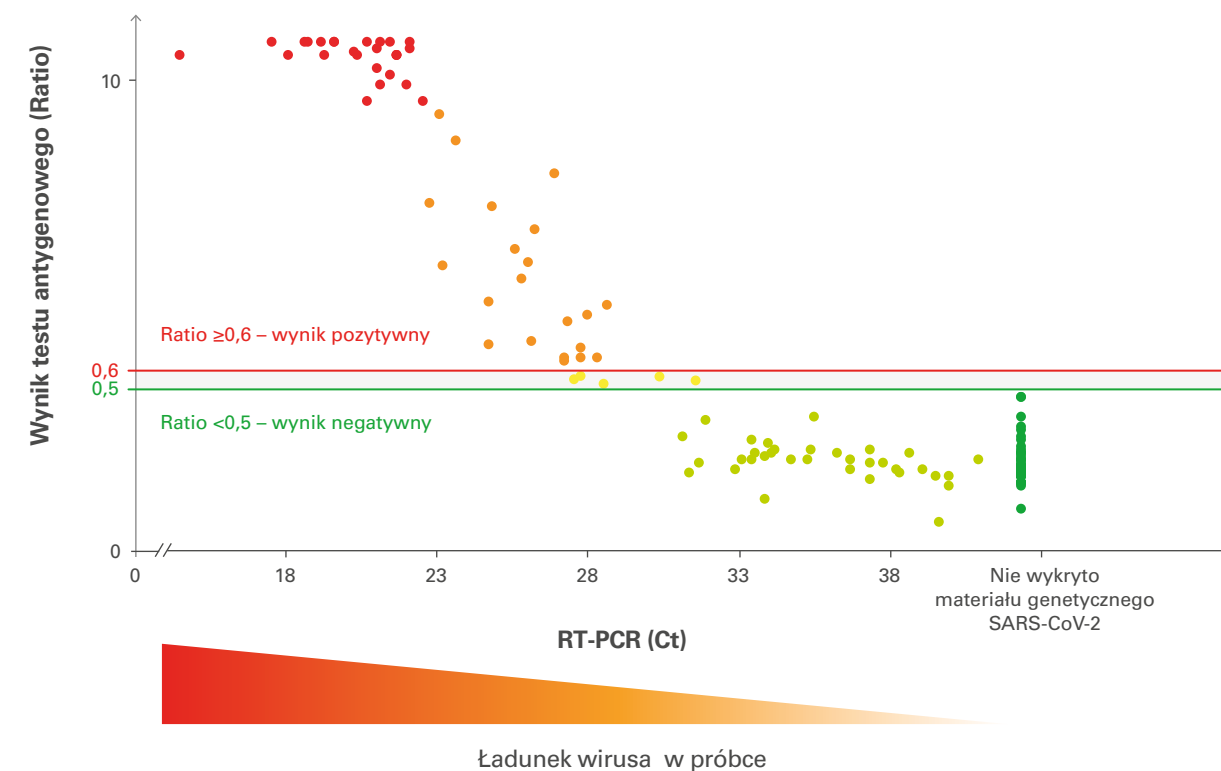


Sprawdzona metoda ELISA zapewnia **powtarzalność** wyników i **wysoką wiarygodność badania**

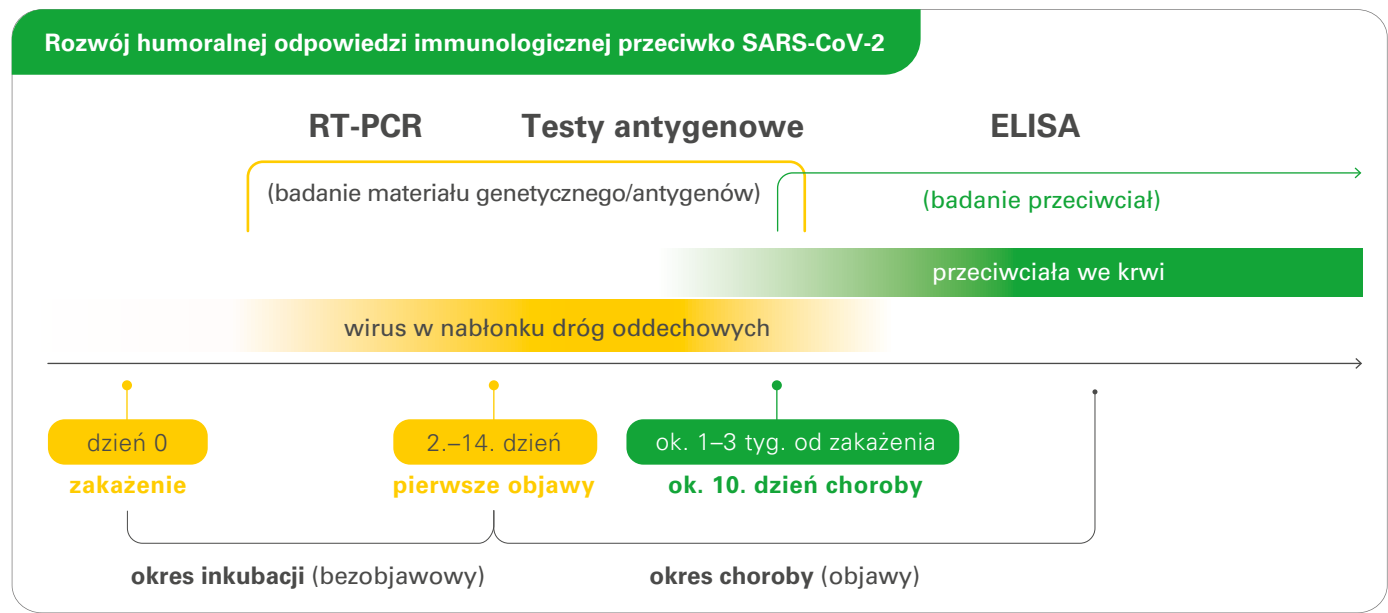


Wysoka zgodność pomiędzy wynikami testu **SARS-CoV-2 Antygen ELISA** i RT-PCR

Korelacja testu antygenowego (Ratio) z RT-PCR (Ct)



Testy serologiczne



Wskazania do badania przeciwciał



Uzupełnienie diagnostyki COVID-19

Po upływie ok. tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów COVID-19 czułość RT-PCR stopniowo maleje; w tej późniejszej fazie infekcji kluczową rolę zaczynają odgrywać testy wykrywające przeciwciała anty-SARS-CoV-2, które umożliwiają potwierdzenie kontaktu z nowym koronawirusem



Badania epidemiologiczne

Ustalenie dokładnego współczynnika rozpowszechnienia infekcji na dotkniętym epidemią obszarze oraz określenie wskaźnika śmiertelności choroby



Dochodzenia epidemiologiczne

Badania osób, które miały kontakt z chorymi na COVID-19, oraz diagnostyka pacjentów po niedawnym przebiegu infekcji grypopodobnej, którzy nie mieli wykonanej diagnostyki bezpośredniej COVID-19



Terapie eksperymentalne, rozwój szczepionek

Wykrywanie ozdrowieńców z wysokim poziomem IgG w celu pobrania osocza stosowanego w terapii najcięższych przypadków COVID-19. Badania nad szczepionkami poprzez ocenę skuteczności indukowania odpowiedzi humoralnej



Identyfikacja osób prawdopodobnie odpornych na zakażenie (po szczepieniu lub przechorowaniu COVID-19)

Ocena skuteczności szczepień oraz wykrywanie osób, które wytworzyły przeciwciała po przebytych zakażeniu SARS-CoV-2 i są prawdopodobnie odporne

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ)

„Testy wykrywające przeciwciała IgG lub IgM/IgG mogą być **przydatne w badaniach epidemiologicznych**, na przykład do oszacowania liczby osób, które miały kontakt z wirusem, a także do **badń populacyjnych**”.

Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT)

„Diagnostyka serologiczna pozwala na wykrycie obecności przeciwciał i może mieć **znaczenie w szczególności u osób, u których infekcja przebiegała bezobjawowo lub z łagodnymi objawami**. (...) Testy serologiczne powinny być traktowane jako uzupełnienie metod molekularnych. (...) **Obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2 klasy IgG, w skojarzeniu z ujemnym wynikiem testu molekularnego, może być podstawą do orzeczenia o przebyciu zakażenia i wyleczeniu**”.



Ograniczenia diagnostyki serologicznej COVID-19

Okno serologiczne – okres, w którym pacjent jest seronegatywny (badanie przeciwciał daje wynik ujemny) pomimo zakażenia

- W początkowej fazie infekcji dochodzi do indukcji syntezy przeciwciał, ale ich poziom jest jeszcze bardzo niski, dlatego wyniki testów mogą być negatywne

Reakcje krzyżowe – przyczyna wyników fałszywie dodatnich

- Związane są z podobieństwem antygenów pomiędzy koronawirusami
- Mogą występować u pacjentów z nadreaktywną odpowiedzią humoralną, np. w chorobach autoimmunizacyjnych

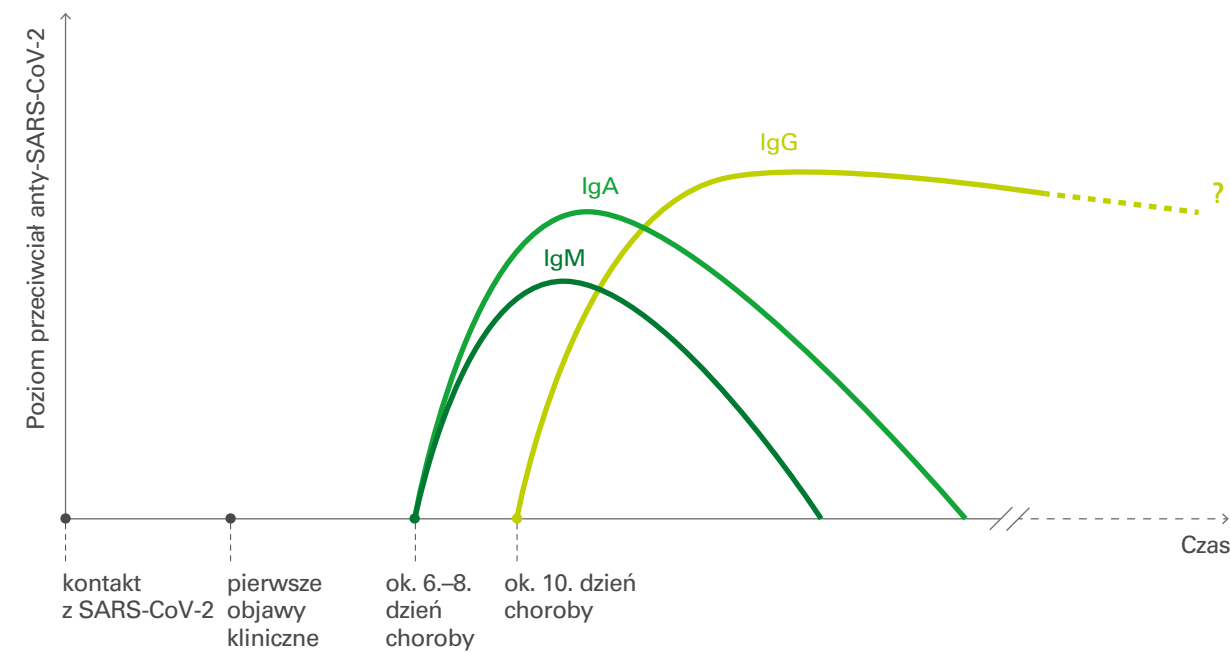
% homologii sekwencji aminokwasowych wybranych białek koronawirusów				
		SARS-CoV-2		
		N	S	S1
Beta-CoV	SARS-CoV	90	77	66
	MERS-CoV	49	33	24
	HCoV-OC43	34	33	25
	HCoV-HKU1	34	32	25
Alpha-CoV	HCoV-229E	28	30	24
	HCoV-NL63	29	28	21

Sporządzono na podstawie: Okba N.M.A. i wsp. (2020), Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.

Antygen S1 ma najniższą homologię → najniższe ryzyko reakcji krzyżowych

Dlaczego warto badać osobno poszczególne klasy przeciwciał?

Dynamika powstawania przeciwciał u chorych na COVID-19



- Specyficzne przeciwciała pojawiają się w organizmie z pewnym opóźnieniem po kontakcie z patogenem
- Dzięki **różnicowaniu klas przeciwciał** wykrywanych w przebiegu zakażeń można z dużym prawdopodobieństwem **określić fazę infekcji**
- Zarówno **przeciwciała klasy IgM, jak i IgA są wykrywalne od ok. 6.-8. dnia** od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych
- Immunoglobuliny, które pojawiają się na wczesnym etapie zakażenia (IgM, IgA), cechuje niższe powinowactwo do antygeny w porównaniu do syntezowanych w późniejszej fazie infekcji przeciwciał klasy IgG
- Przeciwciała w klasie **IgG można wykryć od ok. 10. dnia** od wystąpienia pierwszych objawów klinicznych
- Na podstawie wstępnych badań nad SARS-CoV-2 oraz szczegółowych danych na temat odpowiedzi immunologicznej na zakażenia SARS-CoV-1 można przypuszczać, że **specyficzne przeciwciała w klasie IgG pozostaną obecne u ozdowieńców przez dłuższy czas**



Znaczenie biologiczne przeciwciał w klasie IgM

- Stanowią ok. **5-10% całej puli immunoglobulin** i występują **niemal wyłącznie w odpowiedzi pierwotnej na patogen**
- **Są produkowane we wczesnej fazie zakażenia**. Diagnostyka serologiczna większości świeżych infekcji opiera się na oznaczaniu tej klasy przeciwciał
- Częsteczką IgM jest **pentamerem**. Ze względu na budowę ma 10 miejsc wiążących antygen, ale o słabym powinowactwie

Co wiemy o przeciwciałach IgM w COVID-19?

- W przypadku infekcji wywoływanych przez koronawirusy, **przeciwciała w klasie IgM są w większości skierowane przeciwko białku N**, czyli nukleokapsydu. **Białko N jest antygenem, który cechuje immunodominancja**, co oznacza, że spośród wielu antygenów SARS-CoV-2 przeciwko temu białku odpowiedź immunologiczna rozwija się najsilniej
- Detekcja swoistych przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IgM **może być dodatkowym narzędziem diagnostycznym już we wczesnej fazie infekcji** wywołanej przez SARS-CoV-2



Dlaczego warto badać osobno poszczególne klasy przeciwciał?

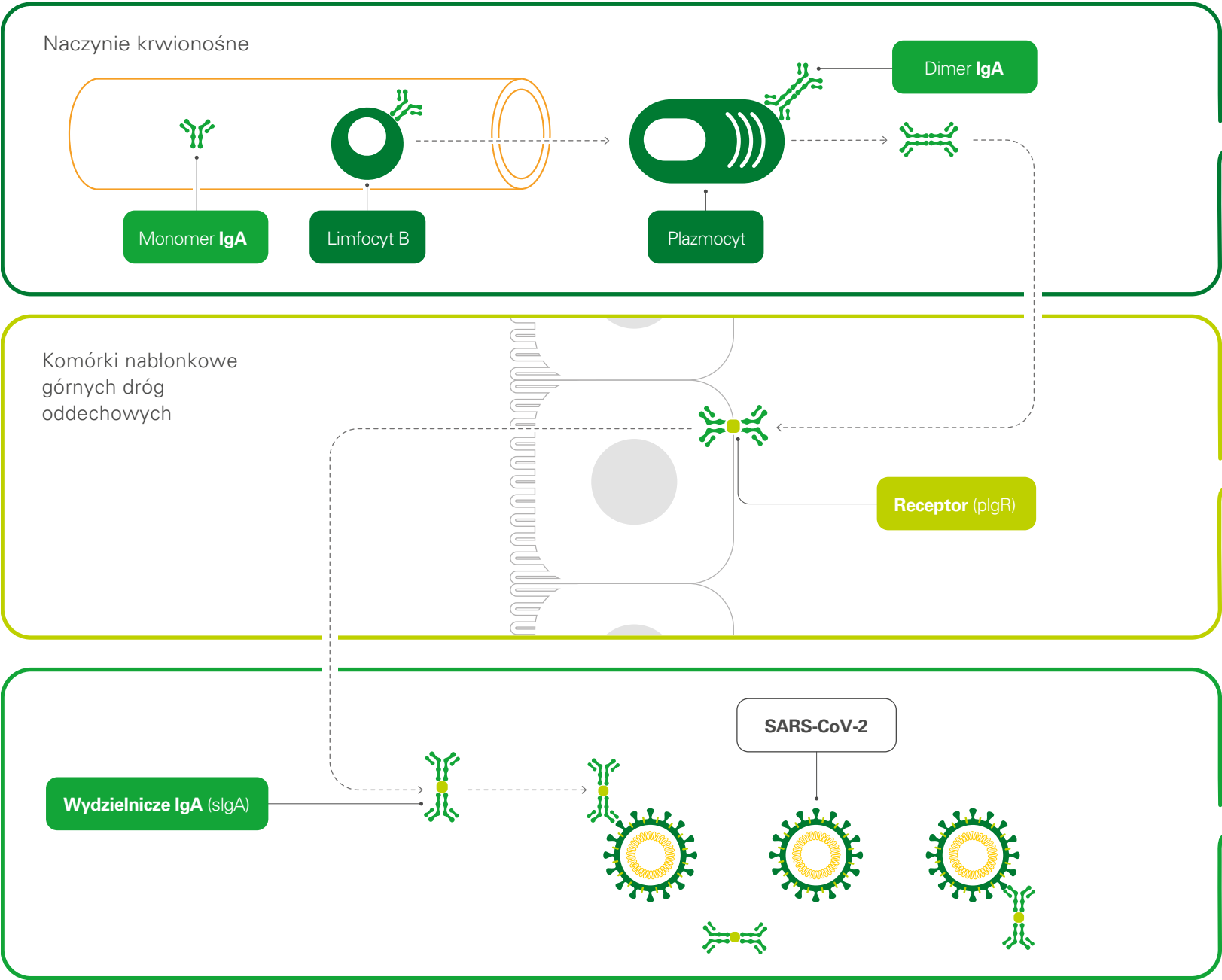


Znaczenie biologiczne przeciwciał w klasie IgA

- Stanowią **pierwszą linię obrony przed patogenami w błonach śluzowych** organizmu, odpowiadają m.in. za **neutralizację wirusów**
- W surowicy pełnią rolę uzupełniającą, biorą udział m.in. w neutralizowaniu tych antygenów, które przekroczyły barierę śluzówkową i przedostały się do krwioobiegu
- Wykrywane są w wysokich mianach w przypadku wielu zakażeń układu oddechowego i są **uznawane za cenny marker diagnostyczny**

Co wiemy o przeciwciałach IgA w COVID-19?

- U chorych obserwuje się **intensywną syntezę przeciwciał klasy IgA**
- W odpowiedzi na SARS-CoV-2 produkcja przeciwciał klasy IgA jest znacznie bardziej nasilona i przeciwciała tej klasy utrzymują się dłużej niż przeciwciała klasy IgM
- Detekcja swoistych przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IgA może być **dodatkowym narzędziem diagnostycznym już we wczesnej fazie infekcji** wywołanej przez SARS-CoV-2



 **Produkcja monomerów IgA** w naczyniach krwionośnych

 **Migracja komórek plazmatycznych i produkcja dimerów IgA**

 **Uwalnianie dimerów IgA** przez komórki nabłonkowe górnych dróg oddechowych do śluzu

 **Wydzielnicze IgA** swoiście rozpoznają i wiążą **antygeny wirusowe**



Dlaczego warto badać osobno poszczególne klasy przeciwciał?



Znaczenie biologiczne przeciwciał w klasie IgG

- Stanowią element pamięci immunologicznej (**funkcja ochronna przed reinfekcją**)
- Są szczególnie ważne w walce z patogenami. W surowicy występują w najwyższym stężeniu, gdzie **stanowią ok. 75% wszystkich immunoglobulin**
- W przypadku większości zakażeń **podwyższone stężenie przeciwciał klasy IgG koreluje ze zwiększoną odpornością na patogen** (zjawisko obecnie wykorzystywane w przypadku szczepień ochronnych)
- Badanie obecności przeciwciał klasy IgG jest formą badania skuteczności szczepionek oraz **oceny odporności poszczepiennej**

Co wiemy o ochronnej roli przeciwciał IgG w COVID-19?

- U ozdowieńców makaków **nie dochodzi do ponownej infekcji** tym samym szczepem **wirusa SARS-CoV-2**
- **W leczeniu ciężkich przypadków COVID-19 z powodzeniem wykorzystuje się osocze** zawierające przeciwciała anti-SARS-CoV-2 pozyskane od ozdowieńców. Podanie chorym w ciężkim stanie klinicznym osocza pobranego od osób, które przeszły infekcję SARS-CoV-2, skraca czas trwania objawów, poprawia saturację i przyspiesza powrót do zdrowia, a nawet prawdopodobnie ratuje życie

Zastosowanie badania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w klasie IgG



Badania epidemiologiczne

- Ustalenie rozpowszechnienia zakażenia w populacji, zakaźności i wirulencji nowego patogenu
- Konieczne do ustalenia **wskaźnika zapadalności** oraz **śmiertelności** na obszarze dotkniętym epidemią



Dochodzenia epidemiologiczne

- Badania przesiewowe osób, które **miały kontakt z zakażonymi SARS-CoV-2**, ale nie wykonano u nich diagnostyki
- U pacjentów **po niedawnym przebyciu infekcji grypopodobnej**, którzy nie zostali zakwalifikowani do badania RT-PCR w kierunku COVID-19



Terapie eksperymentalne, rozwój szczepionek

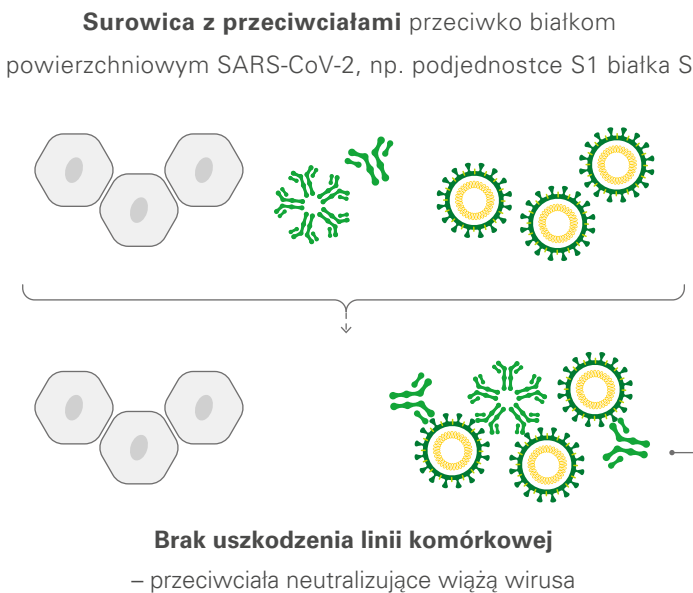
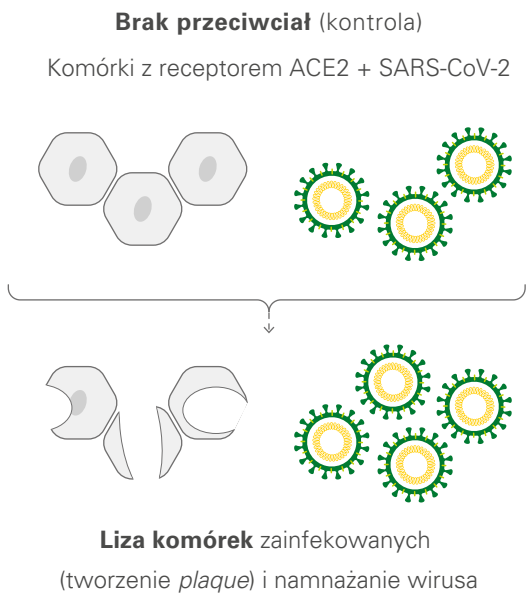
- Identyfikacja **ozdowieńców z wysokim poziomem przeciwciał anty-SARS-CoV-2 (potencjalni dawcy osocza)**
- **Badania skuteczności** nowych **szczepionek** podczas ich opracowywania



Identyfikacja osób odpornych na zakażenie

- Badanie przeciwciał skierowanych przeciw białku S SARS-CoV-2 w czasie zarówno u ozdowieńców, jak i u pacjentów po szczepieniu pozwoli lepiej poznać **przebieg odpowiedzi immunologicznej** w COVID-19
- Dzięki obserwacji pacjentów będziemy mieć szansę określić, **jaka ilość przeciwciał zapewnia ochronę** przed zakażeniem, oraz podejmować racjonalne **decyzje dotyczące dawek przypominających** szczepionki przeciw COVID-19

Zasada testu neutralizacji PRNT



Zgodność z testami neutralizacji

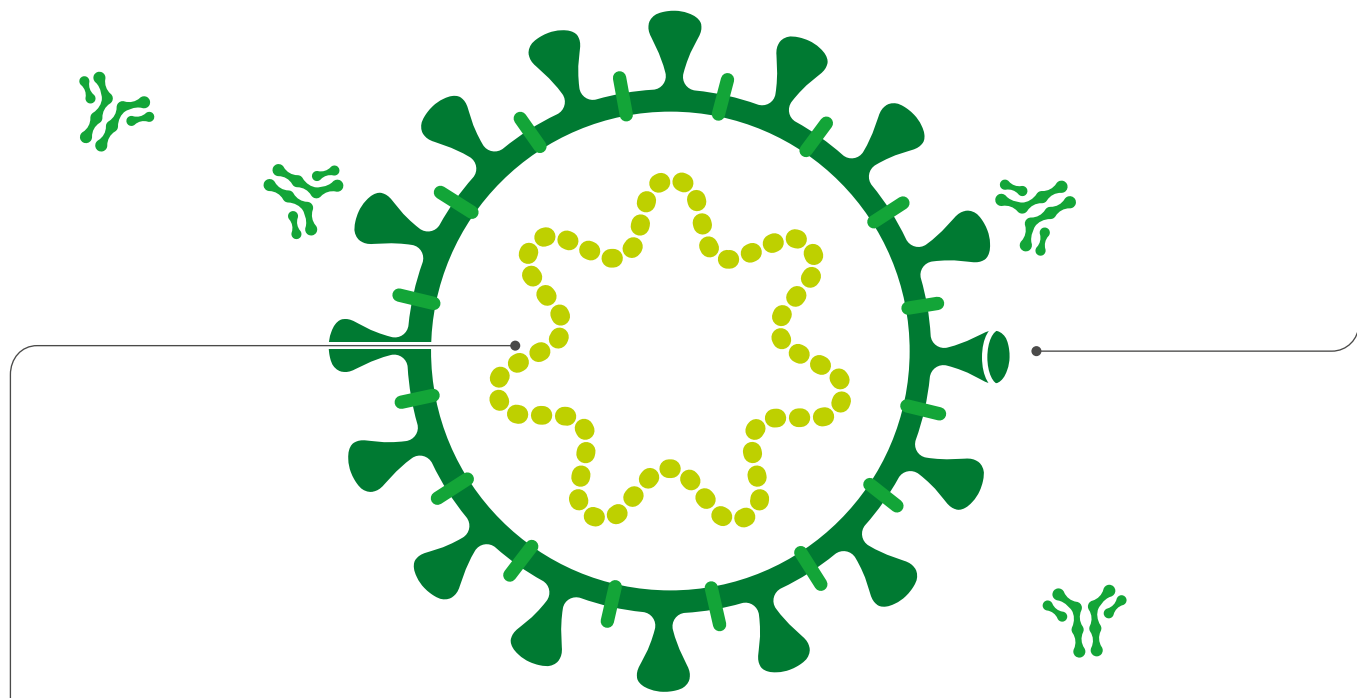
- Testy neutralizacji uważa się za „złoty standard” pomiaru skuteczności przeciwciał w neutralizowaniu wirusów chorobotwórczych
- W badaniach Okba N.M.A i wsp. wykazano **ściśłą korelację** pomiędzy testem EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA opartym o antygen S1 a testem neutralizacji PRNT (ang. *plaque reduction neutralization test*)
- W badaniach Streeck H. i wsp. **potwierdzono bardzo dobrą korelację** testu EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA z testem neutralizacji na poziomie 91%

Przeciwciała przeciwko podjednostce S1 białka S **neutralizują wirusa** i zapobiegają rozpadowi komórek (**działanie ochronne**)



Unikalne antygeny w testach EUROIMMUN

Antygen zastosowany w teście wpływa na czułość i specyficzność badania



1 NCP – wysoka czułość

Modyfikowane białko nukleokapsydu (ang. *nucleocapsid protein*, **NCP**), jako **nowatorski antygen**, zapewnia wysokoczułą detekcję przeciwciał anti-SARS-CoV-2:

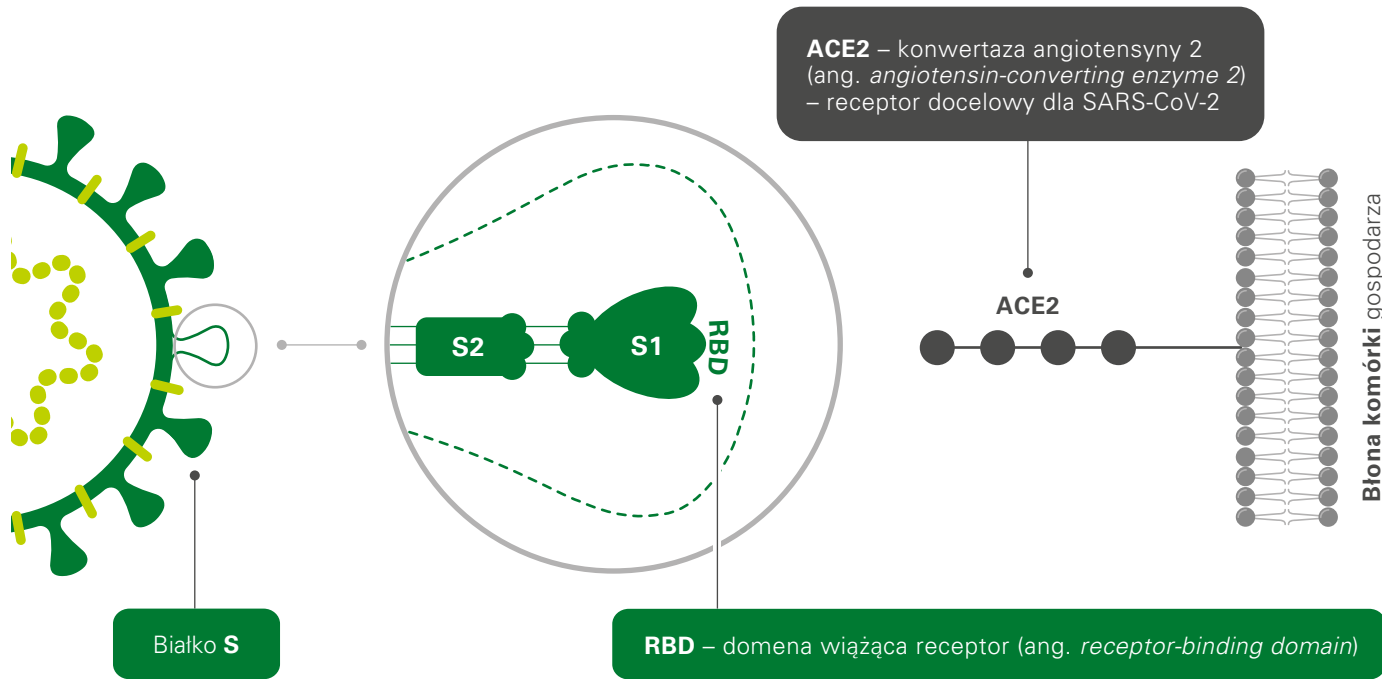
- zawiera wyłącznie unikalne dla SARS-CoV-2 fragmenty białka N (ograniczenie do minimum ryzyka reakcji krzyżowych dzięki usunięciu niespecyficznych sekwencji aminokwasowych)
- jest wysoce immunogeny (białko N cechuje immunodominacja, co oznacza, że spośród wielu antygenów SARS-CoV-2 przeciwko temu białku odpowiedź immunologiczna rozwija się najsilniej)

NCP stanowi antygen w testach
EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2-NCP ELISA (IgM, IgG)

2 S1 – wysoka swoistość

Podjednostka S1 białka S SARS-CoV-2 jako antygen zapewnia wysokospecyficzną detekcję przeciwciał anti-SARS-CoV-2:

- cechuje się najniższą homologią z analogicznymi regionami innych patogennych dla człowieka koronawirusów
- stanowi główny cel wiązania przeciwciał neutralizujących, mogących pełnić kluczową rolę w mechanizmach odporności przeciwko SARS-CoV-2
- zawiera domenę wiążącą receptor (RBD), która poprzez związanie receptora ACE2 uczestniczy w fuzji SARS-CoV-2 z komórką gospodarza



Czy wiesz, że...

białko S (*spike*) to główny antygen, który jest wykorzystywany w szczepionkach przeciwko COVID-19?

Podjednostka S1 białka S stanowi antygen w testach
**EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgA, IgG),
EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)**

Testy EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgM, IgA, IgG)



Kompletny zestaw testowy

Wszystkie odczynniki wraz z **kalibratorami** są zawarte w zestawach testowych przeznaczonych do półilościowej lub ilościowej detekcji przeciwciał anti-SARS-CoV-2. Dołączone **surowice kontrolne** (pozytywna i negatywna) pozwalają na weryfikację przebiegu procesu inkubacji **bez ponoszenia dodatkowych kosztów** i bez konieczności samodzielnego przygotowywania materiałów kontrolnych.



Metoda ELISA jest powszechnie dostępna w Polsce

Automatyzacja testów EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA **dostosowana do wielkości laboratoriów**. W małych laboratoriach istnieje możliwość wykorzystania płuczki oraz czytnika do mikropłytek (**badanie jest łatwe do wdrożenia**). Większe laboratoria mają do dyspozycji urządzenia do pełnej automatyzacji testów ELISA: **ANALYZER I-2P** (do 3 mikropłytek) lub **ANALYZER I** (do 7 mikropłytek).



Długi termin ważności testów

Po otwarciu zestawu testowego mikropłytką opłaszczoną antygenem jest trwała 4 miesiące, a pozostałe reagenty są stabilne do wskazanej na opakowaniu daty ważności (**6–12 miesięcy**). Dzięki długiemu terminowi ważności oraz możliwości optymalnego wykorzystania mikropłytki z odłamywanymi studzienkami **ryzyko strat związanych z niewykorzystaniem odczynników jest minimalne**.



Charakterystyka testu opracowana w oparciu o solidne i rozległe dane

Czułość i specyficzność testów EUROIMMUN zostały określone na podstawie badań serii szczegółowo scharakteryzowanych surowic.

Czułość

Testy ELISA (antygen **S1**)

Dni po wystąpieniu objawów klinicznych	EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgA)		Dni po wystąpieniu objawów klinicznych	EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)	
	n	Czułość		n	Czułość	n	Czułość
≤10	17	88,2%	≤10	87	43,7%	30	56,7%
11–60	96	96,9%	>10	72	94,4%	165	90,3%
>60	13	84,6%					

Testy ELISA (antygen **NCP**)

Dni po wystąpieniu objawów klinicznych	EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2-NCP ELISA (IgM)		Dni po wystąpieniu objawów klinicznych	EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2-NCP ELISA (IgG)	
	n	Czułość		n	Czułość
≤10	17	88,2%	≤10	15	80,0%
11–15	17	70,6%	>10	56	94,6%
16–25	28	53,6%			
26–35	11	45,5%			
36–45	6	50,0%			
≥46	17	11,8%			

Specyficzność

EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgA)		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2-NCP ELISA (IgM)		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2-NCP ELISA (IgG)	
n	Specyficzność	n	Specyficzność	n	Specyficzność	n	Specyficzność	n	Specyficzność
1262	98,3%	1344	99,6%	1458	99,8%	1248	99,8%	1248	99,8%



Certyfikaty

Testy EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA jako jedno z pierwszych w Unii Europejskiej otrzymały certyfikat **CE-IVD**, dzięki czemu już **od marca 2020 są z powodzeniem wykorzystywane w diagnostyce** medycznej w wielu krajach na całym świecie, także w Polsce. Testy EUROIMMUN są również pierwszymi testami serologicznymi na rynku amerykańskim, które otrzymały **certyfikat EUA-FDA** po niezależnej i rygorystycznej ocenie.





Odciążenie laboratoriów genetycznych w badaniach przesiewowych na szeroką skalę

Metoda ELISA jest idealnym narzędziem do badań przesiewowych:

- **skrining osób narażonych na kontakt z SARS-CoV-2**, ale niekwalifikujących się do testów RT-PCR (np. bezobjawowi pracownicy placówek medycznych)
- identyfikacja osób prawdopodobnie zakażonych, u których nie występują objawy infekcji (bezobjawowi nosiciele SARS-CoV-2 mogą **nieświadomie przyczyniać się do zakażenia „osób z kontaktu”**)



Łatwe do wdrożenia, wiarygodne i ekonomiczne narzędzie diagnostyczne

- Urządzenia do pełnej automatyzacji inkubacji testów EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA dostępne w wielu placówkach
- Możliwość przebadania dużej liczby próbek w trakcie jednej serii



Badania serologiczne jako dodatkowe narzędzie diagnostyczne w COVID-19

- W przypadku badań w odstępach czasu **stwierdzenie serokonwersji jest dowodem świeżego zakażenia**
- Dochodzenie w przypadku pacjentów, u których objawy wskazywały na COVID-19, ale uzyskane wyniki badania RT-PCR były negatywne (podejrzenie fałszywie negatywnych wyników)
- U osób, u których nie wykonano badania RT-PCR w ciągu pierwszych 7–10 dni choroby (w późniejszych fazach infekcji SARS-CoV-2 czułość testu ELISA jest wyższa niż RT-PCR)



Pobranie materiału dostosowane do potrzeb pacjenta

Samodzielne pobranie krwi włośniczkowej na kartę DBS z kodem kreskowym

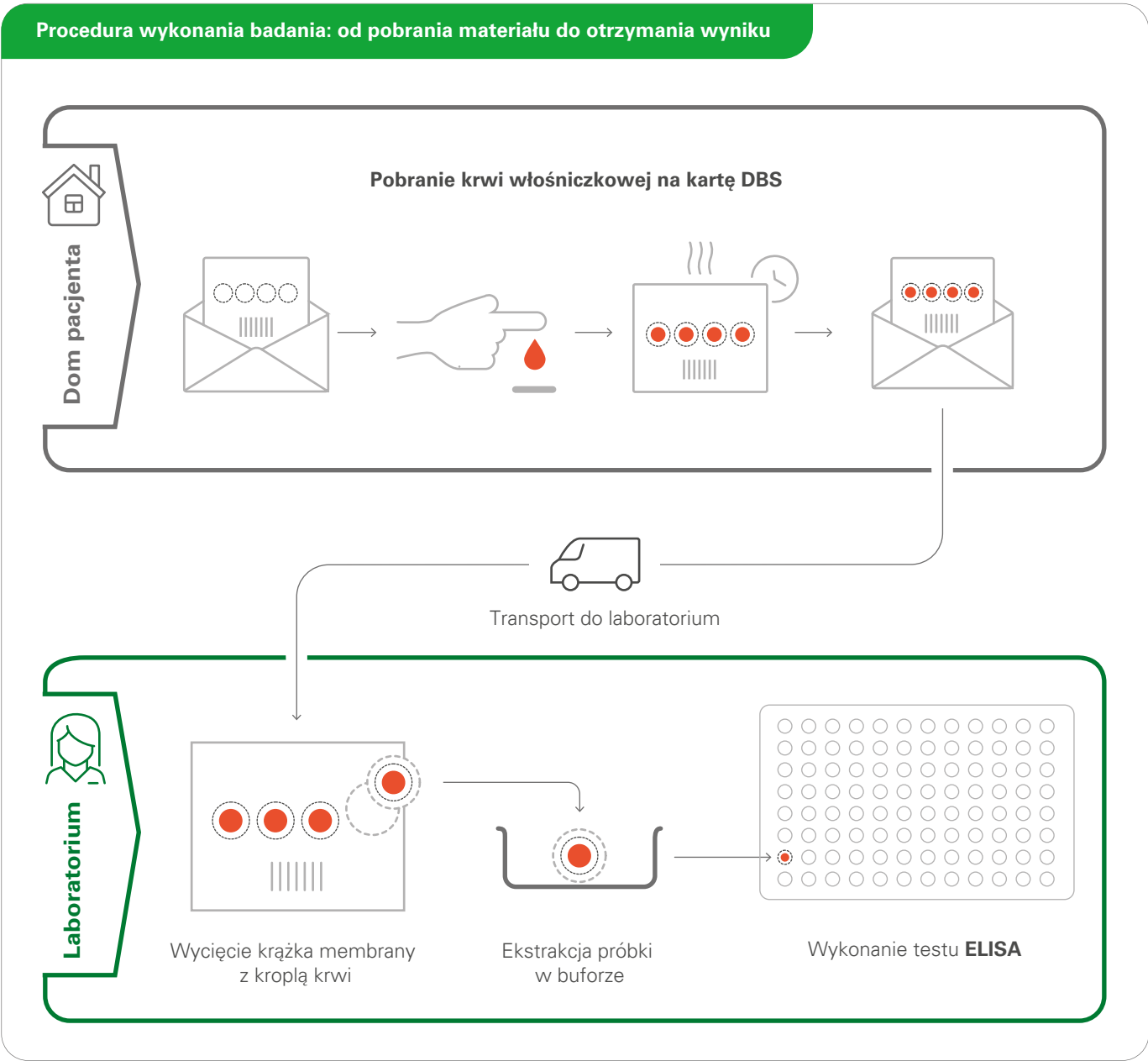
Pobranie krwi żyłnej w punkcie pobrań lub przy łóżku pacjenta



Wiarygodna diagnostyka zakażeń SARS-CoV-2 bez wychodzenia z domu

Pobranie suchej kropli krwi (ang. *dried blood spot*, **DBS**) to doskonała alternatywa dla konwencjonalnej metody pobierania krwi:

- cenne narzędzie diagnostyczne podczas pandemii COVID-19, zwiększające bezpieczeństwo pacjenta (**samodzielne pobranie**); idealne rozwiązanie dla pacjentów z utrudnionym dostępem do placówek medycznych
- możliwość sprzedaży zestawów pobraniowych DBS **za pośrednictwem sklepu internetowego**
- **bezproblemowy transport** do laboratorium
- **łatwa procedura ekstrakcji próbki**
- **doskonała korelacja** pomiędzy wynikami badań poziomu przeciwciał w surowicy oraz DBS



Interpretacja wyników badań serologicznych



Wyniki badań laboratoryjnych **powinny zawsze być interpretowane przez lekarza** z uwzględnieniem wywiadu, danych epidemiologicznych, objawów klinicznych oraz chorób współistniejących.



Wynik ujemny
nie wykryto przeciwciał we krwi pacjenta

brak kontaktu
z koronawirusem
SARS-CoV-2

badanie wykonano
w trakcie okna
serologicznego

badanie należy powtórzyć
po ok. 2–4 tygodniach

wynik ujemny pierwszego
badania oraz dodatni
drugiego – **serokonwersja**
– potwierdza świeże
zakażenie



Wynik wątpliwy
(wynik graniczny, w rejonie „szarej strefy”,
blisko punktu odcięcia – cut-off)

badanie należy powtórzyć po 1–2 tygodniach



Wynik dodatni
obecne przeciwciała we krwi, co dowodzi
kontakt pacjenta z SARS-CoV-2

reaktywność krzyżowa – np. u niewielkiego odsetka
osób z ostrą infekcją EBV wynik badania (IgA, IgM)
może być pozytywny, mimo braku zakażenia SARS-CoV-2

przebyta lub aktywna
infekcja SARS-CoV-2

Wykrycie przeciwciał anty-SARS-CoV-2 potwierdza kontakt z wirusem, ale nie jest dowodem aktywnej choroby.



Jakich informacji nie dostarcza wynik testu serologicznego ELISA?

- **Nie wskazuje** bezpośrednio na aktualną obecność wirusa w organizmie pacjenta
- Dodatnie wyniki badań serologicznych nie powinny być wykorzystywane jako podstawa do diagnozowania lub do informowania o fazie zakażenia. **Aby ostatecznie potwierdzić zakażenie SARS-CoV-2, należy wykonać badanie genetyczne**



Autorytety o badaniach serologicznych

Wiele organizacji, w tym Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz Centra Prewencji i Kontroli Chorób (CDC), prowadzi badania specyficznych przeciwciał anty-SARS-CoV-2 na globalną skalę. **Według wybitnych, światowych ekspertów testy serologiczne są niezbędne do zrozumienia epidemiologii COVID-19.**

Herbert Holden Thorp, Redaktor Naczelny „Science”:

„Pilnie potrzebujemy testów serologicznych, które pokazują, czy ktoś miał infekcję i wyzdrowiał. Musimy być w stanie zidentyfikować osoby, które mają pewną odporność na SARS-CoV-2, ponieważ zrozumienie ich biologii może przyczynić się do pomocy światu w odzyskaniu sił”.

Michael Ryan, WHO Executive Director for Health Emergencies:

„Znajomość prawdziwej liczby przypadków – w tym łagodnych – pomoże ustalić częstość występowania i śmiertelność COVID-19 w różnych grupach wiekowych. Pomoże również politykom decydować o tym, jak długo powinny trwać wyłączenia i kwarantanny. Potrzebujemy właściwych odpowiedzi, aby kierować polityką”.

Matt Hancock, Sekretarz Zdrowia UK:

„Kupiliśmy teraz 3,5 miliona testów na przeciwciała, które pozwolą ludziom zobaczyć, czy mają wirusa i są na niego odporni, a następnie wrócić do pracy. Oczekujemy, że ludzie nie będą w stanie go złapać, poza wyjątkowymi sytuacjami, po raz drugi”.

Yvonne Doyle, Dyrektor Medyczny Public Health England:

„Test na przeciwciała powie Ci, czy miałeś tę chorobę. Jest to absolutnie niezbędne z dwóch powodów: aby zrozumieć, co się dzieje, ale także pozwolić ludziom wrócić do pracy. (...) Członkowie społeczeństwa będą mogli wykonać badanie krwi, odesłać je pocztą i poddać analizie”.

Jason Horowitz, „The New York Times”:

„Posiadanie swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi we krwi – potencjalny marker odporności – może wkrótce określić, komu wolno iść do pracy, a kto nadal pozostanie zamknięty”.

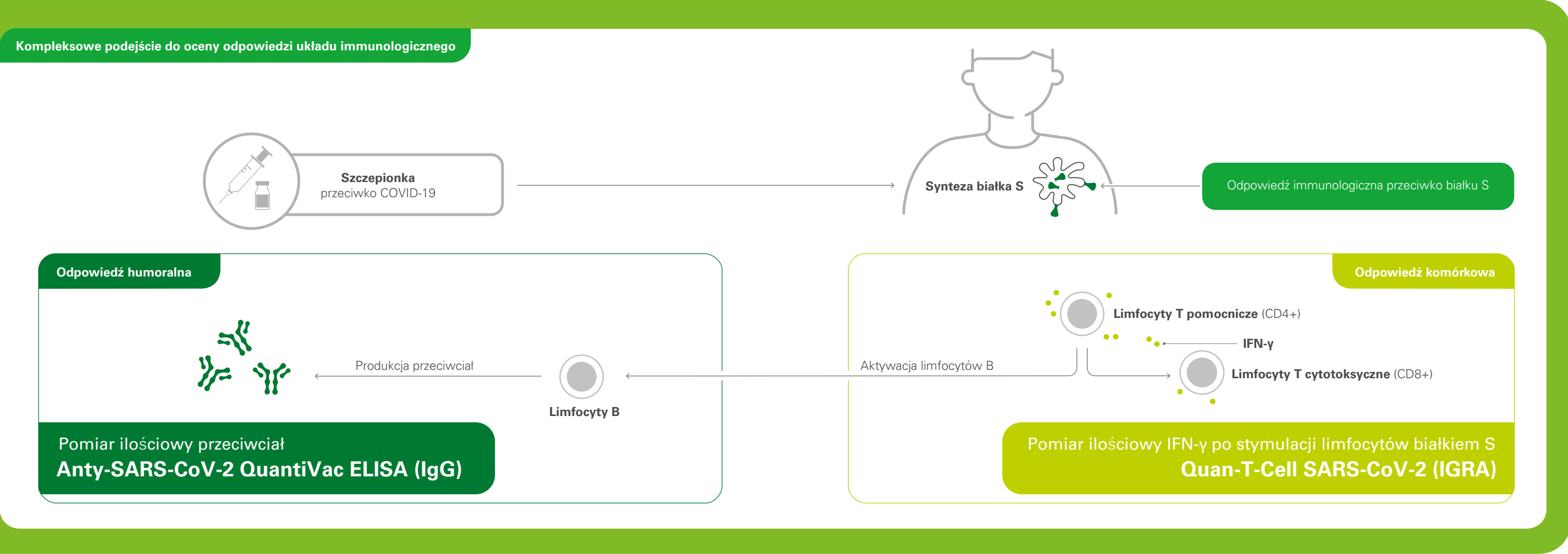


Badanie odpowiedzi poszczepiennej

Badania nad odpowiedzią immunologiczną są istotne w procesie:

- identyfikacji osób najprawdopodobniej odpornych na zakażenie (po przechorowaniu COVID-19)
- oceny skuteczności szczepień ochronnych
- monitorowania utrzymywania się odpowiedzi poszczepiennej w czasie

Testy laboratoryjne umożliwiające ocenę humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej są obecnie niezwykle cennym narzędziem diagnostycznym ułatwiającym zrozumienie skomplikowanych mechanizmów immunologicznych w przebiegu COVID-19.



Co wiemy o odpowiedzi humoralnej przeciwko SARS-CoV-2?

Ze wstępnych obserwacji osób zaszczepionych dostępnymi na rynku szczepionkami wynika, że:

- na skutek szczepienia następowała **silna odpowiedź immunologiczna** (w tym humoralna)
- u osób zaszczepionych obserwowano wysokie poziomy przeciwciał, które zgodnie z oczekiwaniami nieznacznie spadały, ale pozostały podwyższone u wszystkich uczestników badania 3 miesiące po szczepieniu przypominającym
- **stężenie przeciwciał klasy IgG anti-SARS-CoV-2 (podjednostka S1 białka S) wytworzonych na skutek szczepienia było wyższe niż stężenie przeciwciał powstałych po przebyciu COVID-19**

Co wiemy o odpowiedzi komórkowej przeciwko SARS-CoV-2?

Dotychczas udowodniono, że na skutek infekcji wirusem SARS-CoV-2 dochodzi do **silnego pobudzenia limfocytów T**, a antygenem silnie aktywującym te limfocyty jest **białko S wirusa SARS-CoV-2**:

- **u blisko 100% pacjentów** po przejściu COVID-19 występują specyficzne dla SARS-CoV-2 **limfocyty CD4+**, a **u 70% CD8+**
- ze wstępnych obserwacji osób zaszczepionych dostępnymi na rynku szczepionkami wynika, że **na skutek szczepienia następowało silne pobudzenie limfocytów T**

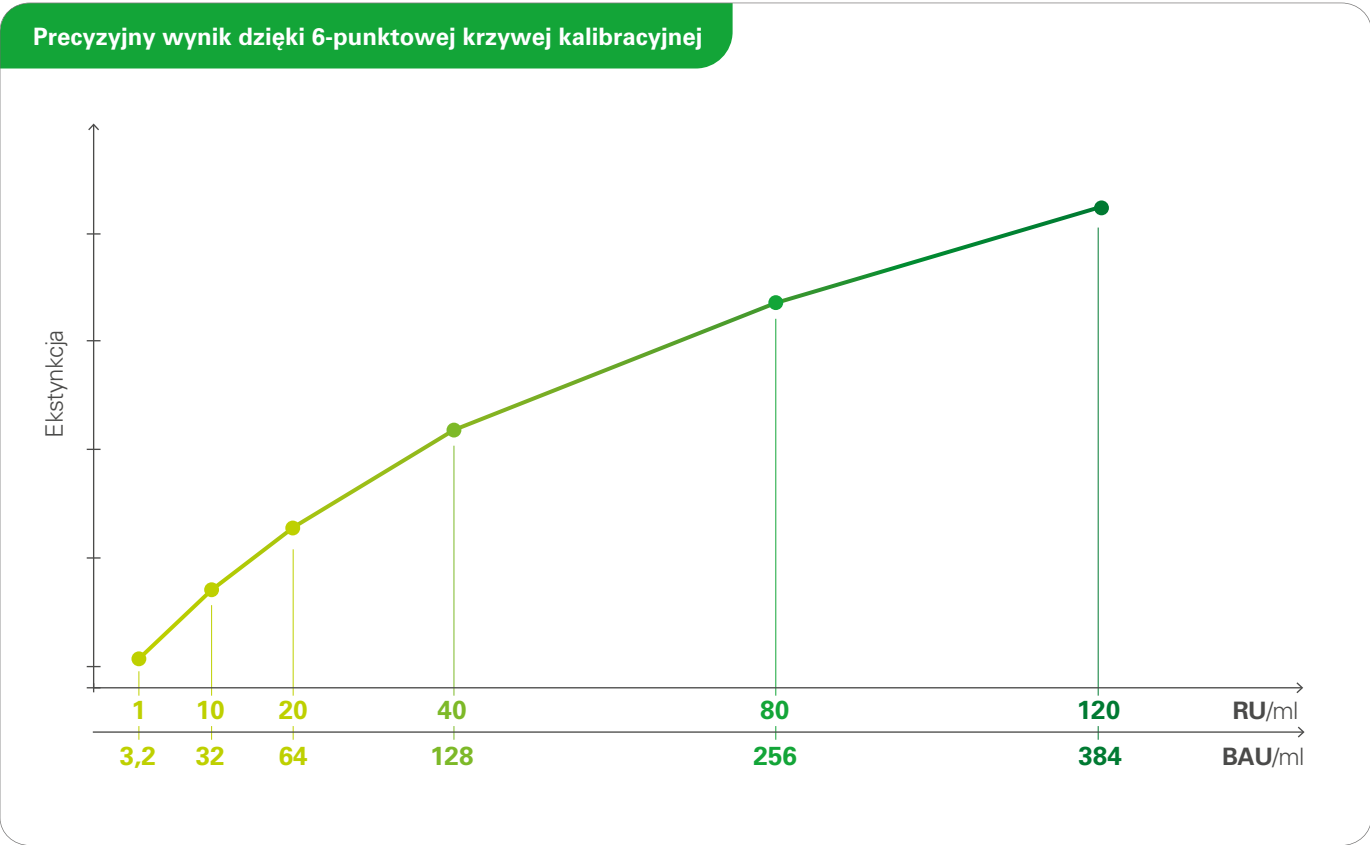


QuantiVac ELISA

Ocena humoralnej odpowiedzi immunologicznej jest możliwa dzięki zastosowaniu **ilościowych testów ELISA**. Monitorowanie zmian ilości przeciwciał w czasie może mieć istotne znaczenie m.in. w kontekście podejmowania **decyzji o konieczności podania dawek przypominających szczepionki**.

Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)

Ilościowe oznaczanie przeciwciał klasy IgG przeciwko **podjednostce S1 białka S wirusa SARS-CoV-2**



WHO

Wysoka korelacja testu Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) z materiałem referencyjnym WHO

Dzięki **doskonałej zgodności** ilościowego testu Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG) z materiałem referencyjnym WHO* (NIBSC code: 20/136) **wyniki oznaczeń mogą być podawane w wystandaryzowanych, międzynarodowych jednostkach: BAU/ml** (BAU = *binding antibody units*).

* „First WHO International Standard Anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin” (NIBSC code: 20/136).



Kiedy przeciwciała anty-SARS-CoV-2 w klasie IgG powinny być badane metodą ilościową?

- Badanie **odpowiedzi poszczepiennej**
- Badanie potencjalnej **odporności po przebyciu COVID-19** (objawowym bądź bezobjawowym)
- Identyfikacja **dawców osocza**

Ilościowe testy serologiczne przyczynią się do odpowiedzi na wciąż aktualne pytanie: jakie stężenie przeciwciał zapewnia ochronę przed zakażeniem?



Zgodność z testami neutralizacji

Wyniki licznych badań naukowych wykazały zgodność testów EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA opartych o antygen S1 z testami neutralizacji, co czyni je wiarygodnym narzędziem diagnostycznym umożliwiającym ocenę prawdopodobnej odporności na SARS-CoV-2.

n = 109		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)	
		pozytywny	negatywny
Komercyjny test neutralizacji (sVNT)	pozytywny	81	2
	negatywny	0	26

Zgodność na poziomie 98,2%!

n = 49		EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 QuantiVac ELISA (IgG)	
		pozytywny	negatywny
SARS-CoV-2 PRNT ₅₀	pozytywny	49	0
	negatywny	0	0

Zgodność na poziomie 100%!

„Wykazaliśmy **wyraźną zależność między poziomem przeciwciał specyficznych dla SARS-CoV-2 a mianem przeciwciał neutralizujących SARS-CoV-2**. Sugeruje to, że standardowe testy serologiczne mogą odzwierciedlać zdolność pacjentów z COVID-19 do neutralizowania SARS-CoV-2, co może zapewnić ochronę przed ponownym zakażeniem. Dodatkowo, narzędzia wykorzystane w tym badaniu mogą mieć znaczenie w ocenie długotrwałej odporności po zakażeniu SARS-CoV-2 i szczepieniu”.

Cyt. za: Vernaite R. i wsp. (2020), Expansion of SARS-CoV-2-specific Antibody-secreting Cells 1 and Generation of Neutralizing Antibodies in Hospitalized COVID-19 Patients.



Quan-T-Cell SARS-CoV-2 (IGRA, Interferon-Gamma Release Assay)

Badania w kierunku komórkowej odpowiedzi immunologicznej stanowią **dodatkowe narzędzie umożliwiające ocenę długotrwałej odpowiedzi immunologicznej na SARS-CoV-2** (również odpowiedzi poszczepiennej).

Czy wiesz, że...

limfocyty T pamięci (reaktywne wobec antygenów SARS-CoV(-1)) są wciąż **obecne u ozdrowieńców**, czyli **po 17 latach od zakończenia epidemii SARS?**



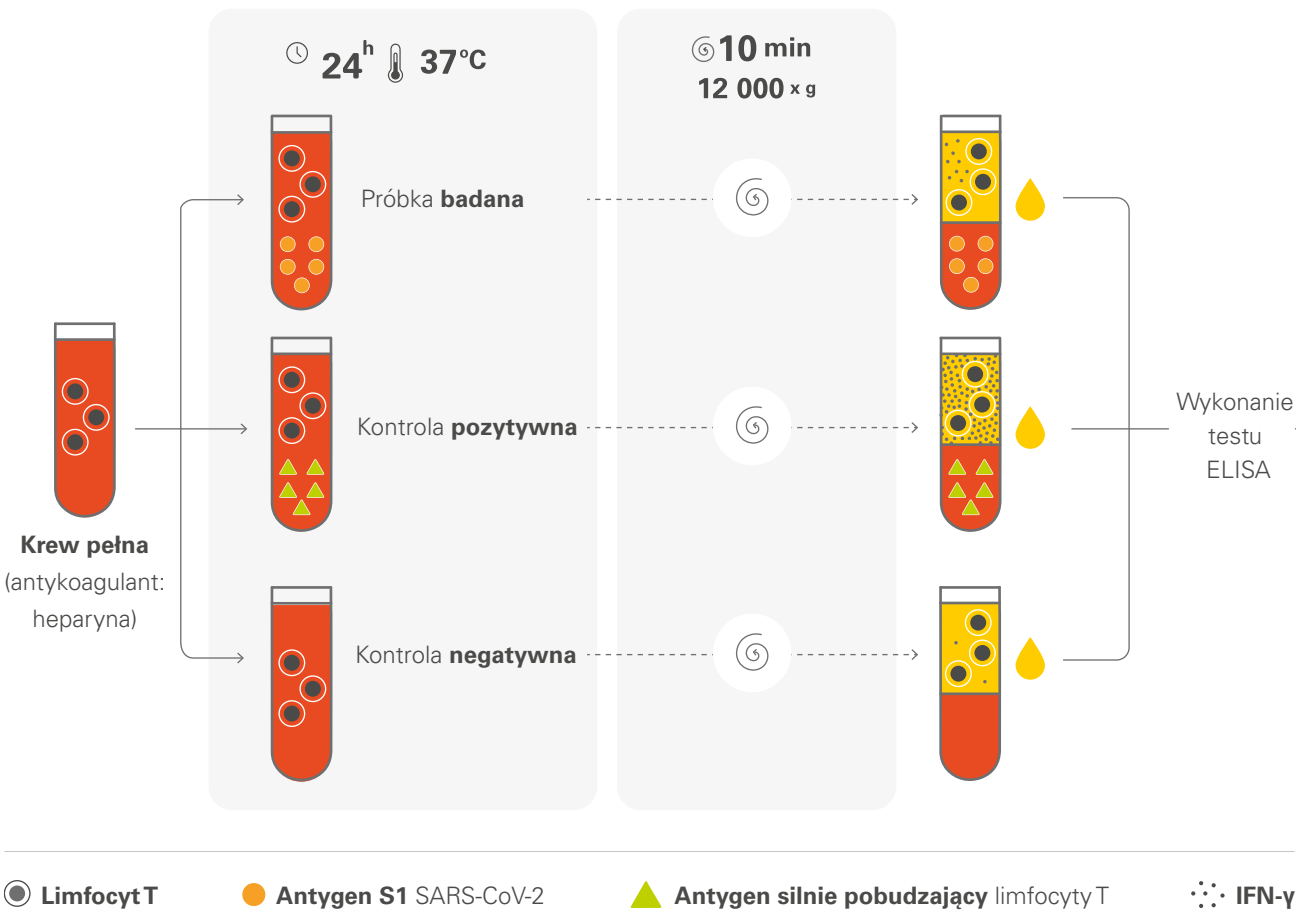
Dlaczego warto badać odpowiedź komórkową?

- U części ozdrowieńców z COVID-19 specyficzne przeciwciała klasy IgG nie są wykrywalne lub stosunkowo szybko zanikają. W tym przypadku przebyte zakażenie można potwierdzić poprzez ocenę odpowiedzi komórkowej
- Uważa się, że długo utrzymujące się limfocyty T są związane z silną ochroną immunologiczną, nawet przy braku przeciwciał

Zasada testu IGRA (ang. Interferon-Gamma Release Assay)

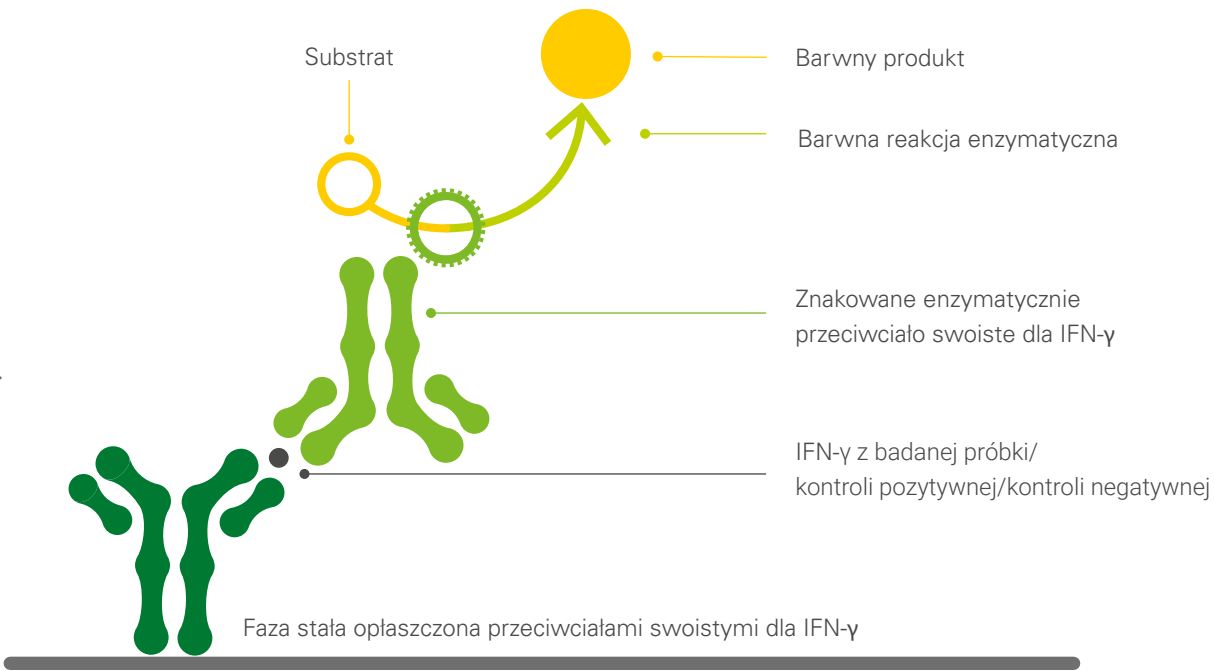
1

Stymulacja limfocytów T wysokospecyficznym antygenem S1 wirusa SARS-CoV-2



2

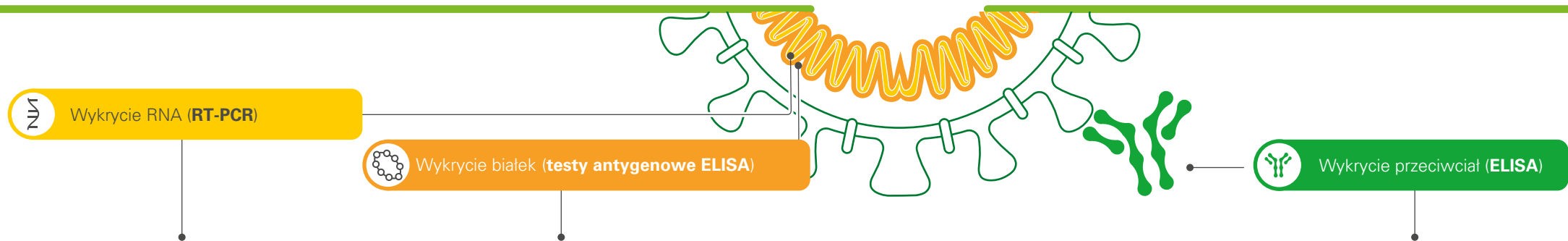
Ilościowa ocena IFN-γ uwalnianego przez limfocyty T



EUROLab Quan-T-Cell – łatwe w obsłudze oprogramowanie wspierające automatyczny odczyt wyników



Diagnostyka bezpośrednia vs. pośrednia



Cecha	Testy genetyczne	Testy antygenowe
Co jest wykrywane	Materiał genetyczny SARS-CoV-2	Białka (antygeny) wirusa SARS-CoV-2
Jaką informację uzyskujemy	Wynik dodatni potwierdza występowanie ostrej infekcji	
Wady	Na wynik badania ma wpływ jakość pobranego materiału i warunki przechowywania próbki	
	Stosunkowo wysoki koszt badania	Niższa czułość niż w przypadku testów RT-PCR Wynik negatywny wymaga potwierdzenia testem RT-PCR
Zalety	- Możliwość otrzymania wyników dodatnich przed wystąpieniem objawów oraz u pacjentów, u których zakażenie przebiega bezobjawowo lub skąpo objawowo Niskie ryzyko wystąpienia reakcji krzyżowych	- Możliwość potwierdzenia COVID-19 u pacjentów objawowych Odpowiednie do masowych badań przesiewowych (metoda ELISA) Prosta procedura inkubacji Niższy koszt badania w stosunku do RT-PCR

Cecha	Testy serologiczne
Co jest wykrywane	Specyficzne przeciwciała anti-SARS-CoV-2
Jaką informację uzyskujemy	Wynik dodatni potwierdza kontakt z wirusem SARS-CoV-2 lub jest skutkiem szczepienia
Wady	- Nie służy do wykrywania świeżych infekcji - U niewielkiej liczby osób zdrowych wynik może być pozytywny (reaktywność krzyżowa) Przeciwciała są wykrywalne stosunkowo późno
Zalety	- Możliwość przebadania dużej liczby próbek w trakcie jednej serii Krótszy czas przeprowadzenia testu w porównaniu do badań genetycznych Sprzęt do automatyzacji badania dostępny w większości laboratoriów diagnostycznych Łatwa do wdrożenia metodyka, niski koszt badania - Odpowiednie do masowych badań przesiewowych Wydłużenie czasu rzetelnej i wiarygodnej diagnostyki zakażeń SARS-CoV-2

Zastosowanie

Testy genetyczne	Testy antygenowe
Potwierdzenie aktywnej infekcji: - wczesna identyfikacja osób zakażonych, które mogą być źródłem zakażenia innych ludzi - badania osób szczególnie narażonych na zakażenie SARS-CoV-2 (np. personel medyczny, domy opieki, placówki edukacyjne)	
Testy serologiczne	
- W przypadku badań w odstępach czasu stwierdzenie serokonwersji jest dowodem świeżego zakażenia - U osób, u których nie wykonano badania bezpośredniego w ciągu pierwszych 7–10 dni choroby - Badania epidemiologiczne - Ocena odporności poszczepiennej - Terapie eksperymentalne, rozwój nowych szczepionek	

Testy IGRA

Testy służące do oceny komórkowej odpowiedzi immunologicznej stanowią brakujące ogniwo w diagnostyce infekcji SARS-CoV-2 oraz ocenie odpowiedzi poszczepiennej.



Kompleksowe badania laboratoryjne umożliwiające ocenę humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej są obecnie niezwykle cennym narzędziem diagnostycznym ułatwiającym zrozumienie skomplikowanych mechanizmów immunologicznych w COVID-19.





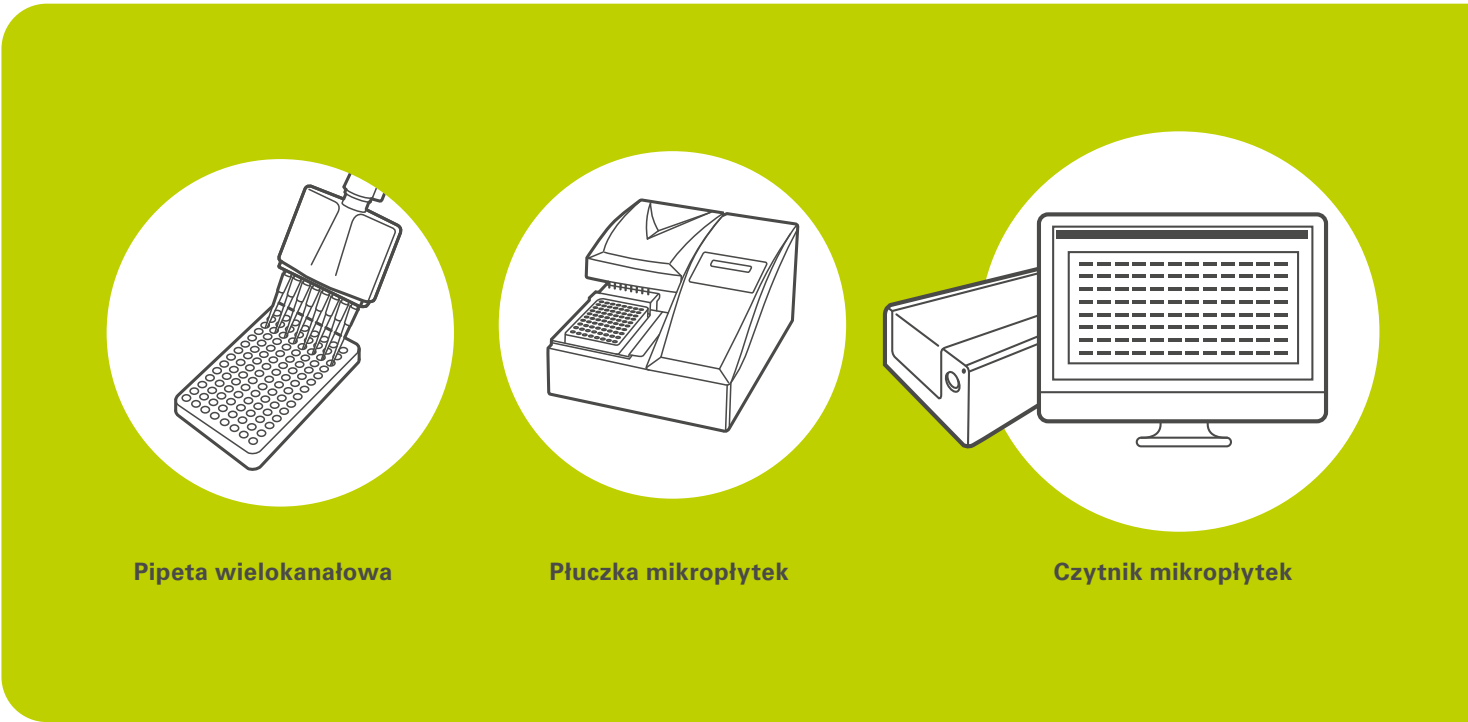
Automatyzacja – urządzenia dostosowane do potrzeb laboratoriów

Automatyzacja badań zapewnia bezpieczeństwo i komfort pracy: **eliminuje błędy ludzkie, zwiększa precyzję oznaczeń i gwarantuje oszczędność czasu.** W małych laboratoriach, w których wykonuje się inkubację manualną, istnieje możliwość usprawnienia pracy dzięki wykorzystaniu płuczki oraz czytnika do mikropłytek. Laboratoria o większej przepustowości mają do dyspozycji urządzenia do pełnej automatyzacji testów ELISA: **ANALYZER I-2P** (do 3 mikropłytek) oraz **ANALYZER I** (do 7 mikropłytek).



Laboratoria małe

- inkubacja manualna



Pipeta wielokanałowa

Płuczka mikropłytek

Czytnik mikropłytek

Przykładowa przepustowość dla testów EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA

Liczba próbek	Liczba płytek ELISA	Całkowita liczba oznaczeń	Czas inkubacji hh:mm
93	1	93	02:00





Laboratoria średnie

- EUROIMMUN Analizer I-2P



- Pełna automatyzacja testów ELISA:**
- **gotowe do użycia reagenty** (kalibratory, kontrole, koniugat, substrat, stop)
 - **prosta konserwacja** codzienna
 - czytnik kodów kreskowych zapewnia właściwą **identyfikację próbek** oraz **lokalizację reagentów** w aparacie



Przepustowość: **do 3 mikropłytek**



- Komfort i bezpieczeństwo pracy** – eliminacja błędów ludzkich:
- skanowanie danych kontroli jakości odczynników
 - automatyczna kontrola spełnienia warunków walidacyjnych



Laboratoria duże

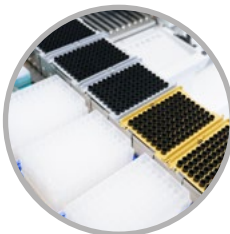
- EUROIMMUN Analizer I



- Intuicyjna obsługa:**
- łatwe w obsłudze oprogramowanie



Przepustowość: **do 7 mikropłytek**



- Oszczędność** – system optymalizuje wykorzystanie materiałów zużywalnych i reagentów:
- minimalna objętość martwa reagentów
 - funkcja pamięci zużycia końcówek jednorazowych oraz płyt do rozcieńczeń



- Elastyczność** – jednoczesna inkubacja różnych testów ELISA:
- szeroki zakres pomiaru (400–700 nm)
 - szeroki zakres temperatur inkubacji (zintegrowane inkubatory)

Przykładowa przepustowość Analizer I-2P dla testów EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA

Liczba próbek	Liczba płytek ELISA na pokładzie	Całkowita liczba oznaczeń	Czas pracy urządzenia hh:mm
144 (tylko IgG)	2	144	03:46
112 (IgA oraz IgG)	3	224	05:51

Przykładowa przepustowość Analizer I dla testów EUROIMMUN Anty-SARS-CoV-2 ELISA

Liczba próbek	Liczba płytek ELISA na pokładzie	Całkowita liczba oznaczeń	Czas pracy urządzenia hh:mm
180 (tylko IgG)	2	180	04:20
180 (IgA oraz IgG)	4	360	07:16





Potrzebujesz materiałów informacyjnych do punktów pobrań?

Promuj ofertę swojego laboratorium wśród pacjentów i wyjaśnij im, dlaczego warto badać się w kierunku COVID-19

Bezpłatne ulotki i plakaty

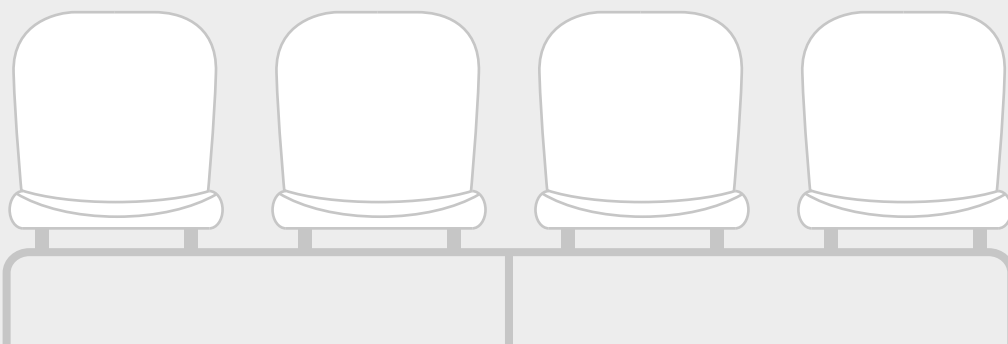
- Przejrzysty portal do zamawiania
- Dostawa bezpośrednio do wybranej placówki bez dodatkowych kosztów

www.euroimmun.pl/ulotki-i-plakaty/

Darmowe filmy do poczekalni

- Personalizacja filmu na życzenie
- Prosta i szybka procedura pobrania (on-line)

www.euroimmun.pl/materialy_wideo/



Szukasz rzetelnych materiałów szkoleniowych dla profesjonalistów?

Poszerzaj swoją wiedzę, śledząc kanały informacyjne EUROIMMUN Polska

Najnowsze wpisy na blogu



Źródło cennych informacji

- Przegląd najnowszych publikacji naukowych
- Aktualne informacje i ciekawostki ze świata nauki
- Wywiady z wybitnymi specjalistami z branży diagnostycznej i medycznej

www.euroimmun.pl/blog

Filmy edukacyjne na kanale YouTube



Nowoczesna forma kształcenia

- Cykl filmów edukacyjnych dotyczących diagnostyki laboratoryjnej
- Omówienie najnowszych rekomendacji i zaleceń diagnostycznych
- Wywiady z ekspertami z różnych dziedzin medycyny

[www.youtube.com Euroimmun Polska](http://www.youtube.com/EuroimmunPolska)

Szkolenia dla personelu medycznego

- Szkolenia teoretyczno-praktyczne w nowoczesnym laboratorium szkoleniowym we Wrocławiu



- Kursy on-line z wykorzystaniem internetowej platformy edukacyjnej



www.akademia.euroimmun.pl





Szukasz wiedzy?

Zapoznaj się z informacjami z zakresu diagnostyki i leczenia COVID-19



Potrzebujesz więcej informacji?

Sprawdź, którą metodę diagnostyczną wybrać



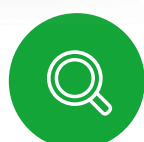
Chcesz się dowiedzieć więcej o COVID-19?

Bądź na bieżąco, śledząc naszego bloga



Jesteś naszym klientem?

Zapisz się do wyszukiwarki i bezpłatnie **promuj ofertę** swojego laboratorium



Chcesz się zbadać?

Znajdź najbliższe laboratorium



Doradcy medyczni

tel. kom. 509 836 090

tel. kom. 510 171 461

tel. kom. 501 411 235



tel. kom. 508 399 744

tel. kom. 501 411 390

tel. kom. 509 657 480

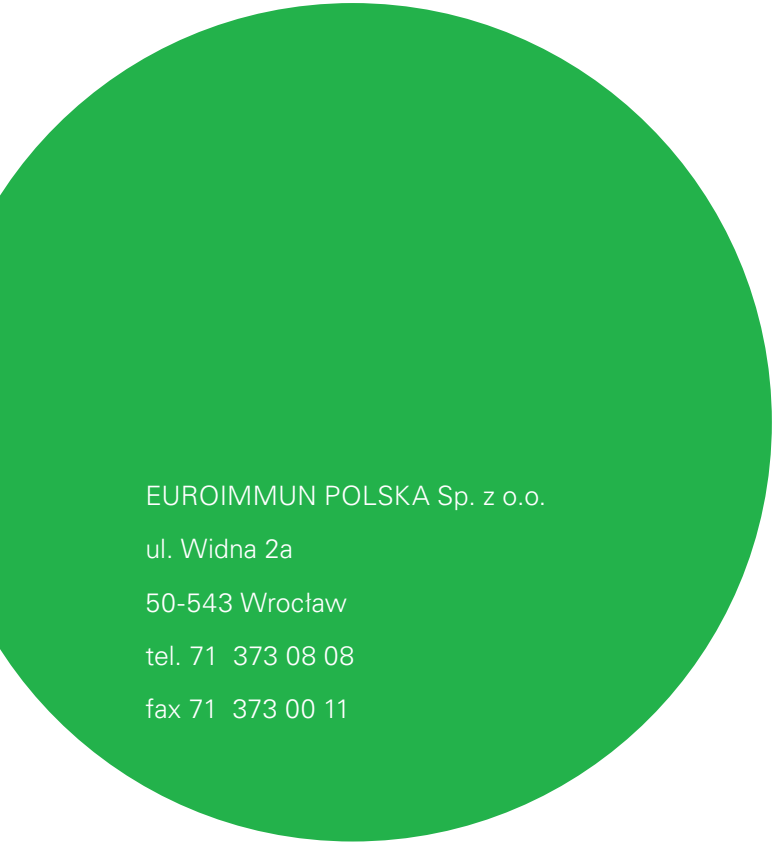
Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2

1. **Flisiak R. i wsp.**, *Zalecenia postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych*, 31 marca 2020, http://www.pteilchz.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/Prof.Flisiak_2020-PAIM-COVID-19-recommendation-PTEiLChZ-pl.pdf [zacytowano: 13 października 2020].
2. **Niżankowski R. i wsp.**, *Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2*, 23 kwietnia 2020, <https://www.aotm.gov.pl/www/zalecenia-covid-19-2/> [zacytowano: 3 czerwca 2020].
3. **World Health Organization**, *Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance*, 19 March 2020, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>.
4. Stanowisko **Zespołu do spraw koordynacji sieci laboratoriów COVID** w sprawie możliwości wykorzystania testów wykrywających antygen SARS-CoV-2 w diagnostyce COVID-19 w Polsce z dnia 03.11.2020, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/strategia-walki-z-pandemia-covid19?fbclid=IwAR3slGnxik2BhISO4 MAXtBjg-G0RaZ16oIkDjYGCX56HFXUNxczyljmCBac>.

Publikacje naukowe

1. **Amanat F. i wsp.**, *A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans*, *Nature Medicine*, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>.
2. **Bao L. i wsp.**, *Lack of Reinfection in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2*, *bioRxiv* (Preprint), 1 May 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226>.
3. **Cunningham-Rundles C.**, *Physiology of IgA and IgA deficiency*, *Journal of Clinical Immunology*, 2001, 21 (5): 303–309, <https://doi.org/10.1023/a:1012241117984>.
4. **Jiang S. i wsp.**, *Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses*, *Trends in Immunology*, 2020, 41 (5): 355–359, <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>.
5. **Kevin Ng. i wsp.**, *Pre-existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans*, *medRxiv* (Preprint), 15 May 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095414>.
6. **Liu L. i wsp.**, *A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients*, *Microbes and Infection*, 2020, 22 (4): 206–211, <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20031856>.
7. **Lu R. i wsp.**, *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*, *Lancet*, 2020, 395 (10224): 565–574.
8. *Mikrobiologia*, red. **P. Murray i wsp.**, Edra Urban & Partner, 2018, 9: 78–81.
9. **Okba N.M.A. i wsp.**, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients*, *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26 (7), <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>.
10. **Padoan A. i wsp.**, *IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study*, *Clinica Chimica Acta*, 2020, 507: 164–166, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.026>.
11. **Streeck H. i wsp.**, *Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event*, *medRxiv* (Preprint), 8 May 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090076>.
12. **Thomas S.J. i wsp.**, *Dengue plaque reduction neutralization test (PRNT) in primary and secondary dengue virus infections: How alterations in assay conditions impact performance*, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 81 (5): 825–833, <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.08-0625>.
13. **Vernaite R. i wsp.**, *Expansion of SARS-CoV-2-specific Antibody-secreting Cells 1 and Generation of Neutralizing Antibodies in Hospitalized COVID-19 Patients*, *bioRxiv* (Preprint), 29 May 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.118729>.
14. **Yu S. i wsp.**, *Retrospective Serological Investigation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Antibodies in Recruits from Mainland China*, *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2005, 12 (4): 552–554, <https://doi.org/10.7150/ijbs.45123>.
15. **Zhao J. i wsp.**, *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019*, *Clinical Infectious Diseases*, 28 March 2020, <https://doi.org/10.1093/cid/cia344>.
16. **Zhou G., Zhao Q.**, *Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2*, *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16 (10): 1718–1723.





EUROIMMUN POLSKA Sp. z o.o.

ul. Widna 2a

50-543 Wrocław

tel. 71 373 08 08

fax 71 373 00 11