**Przydatność badań serologicznych przeciwko SARS-CoV-2 z punktu widzenia zdrowia publicznego – Zalecenia Polskiego Stowarzyszenia Naukowego "Zagrożenia Cywilizacyjne i Zdrowie Publiczne"**

**Oceń:**

 (**3.57**/5 z **7** ocen)

[zobacz komentarze](https://www.mp.pl/covid19/zalecenia/show.html?id=243914#komentarze)

21.08.2020

Dr hab. Anna Moniuszko-Malinowska1, Prof. Maria Gańczak2, Dr hab. Jerzy Jaroszewicz3, Prof. Sławomir Pancewicz1, Prof. Anna Boroń-Kaczmarska4

1 Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
2 Klinika Chorób Zakaźnych, Collegium Medicum Uniwersytetu Zielonogórskiego
3 Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii w Bytomiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
4 Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza-Modrzewskiego

Pandemia COVID-19 jest wielkim wyzwaniem dla zdrowia publicznego. Jednym z przydatnych narzędzi do monitorowania występowania wirusa w populacji są **badania serologiczne**, które mają ograniczone zastosowanie podczas procesu diagnostycznego, zaś kluczowe w badaniach populacyjnych. Należy pamiętać, że **podstawową techniką stosowaną w potwierdzaniu zakażenia SARS-CoV-2 są metody molekularne**, wykrywające materiał genetyczny wirusa w wydzielinach i wydalinach chorego, zwłaszcza z błon śluzowych gardła i nosa.

**1.1. Testy serologiczne w zakażeniu SARS-CoV-2**

Na większość zakażeń wirusowych organizm reaguje w pierwszej kolejności wytwarzaniem swoistych przeciwciał w klasie IgM, a następnie IgG. W przypadku zakażenia SARS-CoV-2 przeciwciała IgM oraz IgG pojawiają się zazwyczaj razem we wczesnej fazie zakażenia – **2-3 tygodnie od zakażenia**, a w niektórych przypadkach IgG można wykryć nawet przed IgM1.

Testy na obecność przeciwciał opierają się na wykrywaniu przeciwciał głównie w klasie IgM oraz IgG (oraz innych), które biorą udział w humoralnej reakcji immunologicznej danej osoby. Dodatni wynik wskazuje, że dana osoba przebyła zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Testy serologiczne są przydatne do określenia w jaki sposób zakażenie rozprzestrzenia się w danej populacji. Może to być szczególnie użyteczne, ponieważ uważa się, że 80% zakażeń przebiega bezobjawowo1,2,3,4. Otwarte pozostaje pytanie czy wykryte przeciwciała zapewniają odporność i ochronę przed ponownymi zakażeniami5,6,7.

Kohmera i wsp. wykazali przydatność zautomatyzowanego wykonywania oznaczeń wykrywania przeciwciał w klasie IgG. Wówczas testy można stosować na dużą skalę. Ponadto wg Autorów testy bazujące na technice chemiluminescencji wykazały wyższą ogólną czułość niż testy oparte o metodę ELISA8.

**1.2. Czułość i swoistość testów serologicznych wykrywających SARS-CoV-2**

Czułość testu, czyli jego zdolność do prawidłowego wykrywania osób zakażonych, zależy od rodzaju testu i momentu wykonania badania w przebiegu zakażenia (niska czułość po kilku dniach od zakażenia *vs* wysoka czułość po kilku tygodniach od zakażenia)9.

Swoistość testu to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich. Zarówno czułość jak i swoistość testu są ważnymi wskaźnikami dokładności testu.

Według niektórych Autorów czułość testów serologicznych wykrywających zakażenie SARS-CoV-2, które lawinowo pojawiają się na rynku wynosi 86,3-100%, a swoistość 97- 99%10. Należy jednak pamiętać, że z uwagi na zmienność genetyczną wirusa, czułość i swoistość mogą wahać się w poszczególnych regionach geograficznych, zatem ocena tych parametrów powinna być odnoszona do populacji, w której ten test ma być stosowany11.

**Testy oparte na antygenie nukleokapsydu N/glikoproteinie S**

Wirus SARS-CoV-2 posiada cztery białka strukturalne12:

* **S (ang. spike)** – białko fuzyjne lub glikoproteina powierzchniowa – odpowiedzialne za interakcję z receptorem na powierzchni komórek poprzez połączenie z białkiem ACE2; proteina S posiada dwie odmienne funkcjonalnie domeny – S1 - w pobliżu końca aminowego oraz S2 - w pobliżu końca karboksylowego; część S1 ma zdolność do niezależnego wiązania się z receptorem, zaś część S2 bierze udział w fuzji błony komórkowej i wirusa;13
* **E (ang. envelope)** – białko płaszcza – odpowiedzialne m.in. za formowanie wirionów;
* **M (ang. membrane)** – białko błonowe lub membranowe – główne białko macierzy wirusa;
* **N (ang. nucleocapsid)** – białko nukleokapsydu – pełniące funkcję ochronną dla dużej cząsteczki RNA oraz uczestniczące w modyfikacji procesów komórkowych i replikacji wirusa.

W dostępnej literaturze pojawiają się doniesienia dotyczące przydatności oznaczania występowania przeciwciał przeciwko białkom SARS-CoV-2 u chorych. Liu i wsp. badając metodą ELISA surowice 214 pacjentów wykazali u 68,2% z nich obecność przeciwciał przeciwko białku N w klasie IgM i u 70.1% w klasie IgG oraz przeciwko białku S u 77,1% w klasie IgM i u 74,3% w klasie IgG, wykazując wyższą czułość w przypadku testów z wykorzystaniem białka S. Biorąc pod uwagę liczbę dni od wystąpienia choroby do pobrania surowicy, pacjentów podzielono na siedem grup: od 0 do 5, 6 do 10, 11 do 15, 16 do 20, 21 do 30, 31 do 35 i> 35 dni. Mediana liczby dni od wystąpienia objawów wyniosła 15 dni (zakres od 0 do 55 dni). W przypadku testu ELISA opartego na rN zaobserwowano wyraźny wzrost odsetka dodatnich wyników w klasie IgM i IgG. Odsetki dodatnich wyników w klasie IgM i IgG były niskie w okresie od 0 do 5 dni i  od 6 do 10 dni, zaś w klasie IgM był wyższy niż IgG w okresie od 6 do 10 dni i następnie obniża się po 35 dni, ilustrując dynamiczny wzorzec ostrej infekcji wirusowej, w której miano przeciwciał w klasie IgG rośnie wraz ze spadkiem miana przeciwciał w klasie IgM. Odsetek dodatnich wyników badań w klasie IgM i / lub IgG wyniósł 88,9% w okresie od 11 do 15 dnia po wystąpieniu objawów i ponad 90% w późniejszych stadiach choroby. Autorzy podkreślają **wzrost częstości wykrywania przeciwciał zarówno w klasie IgM, jak i IgG w miarę upływu czasu**, szczególnie 35 dni po zakażeniu14.

Schnurra i wsp. badali przydatność siedmiu testów, opartych na różnych technikach (EIA, CMIA, MIA, ECLIA) i różnych konstrukcjach, wykrywających przeciwciała w zastosowaniu klinicznym i badaniach sero-epidemiologicznych. Skupiono się na ocenie czułości i porównaniu reaktywności z białkami N i S wirusa. Badano surowice 73 pacjentów z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RNA z łagodnymi i średnimi objawami oraz pacjentów bezobjawowych. Próbki pobrane były po 2-3 tygodniach lub 4 tygodniach po wystąpieniu objawów i potwierdzeniu zakażenia testem PCR. W konkluzji autorzy stwierdzają, że **testy oparte na antygenie nukleokapsydu N oraz testy oparte na glikoproteinie S miały podobną czułość i przydatność diagnostyczną** do badań serologicznych10.

Herroelen i wsp. (praca przed uzyskaniem recenzji) porównali siedem dostępnych testów serologicznych SARS-CoV-2 opartych na różnych technologiach (ELISA, CLIA i szybkie testy) skierowanych zarówno do epitopów N- jak i S-proteinowych, w celu wykrycia różnych kombinacji izotypów przeciwciał u pacjentów z potwierdzonym przez PCR zakażeniem SARS-CoV-2, zarówno z krytycznym, jak i łagodnym przebiegiem choroby w różnych punktach czasowych15. Przeprowadzono analizę porównawczą czułości analitycznej i swoistości. Czułość oceniano w próbkach surowicy od 135 pacjentów z potwierdzonym przez PCR zakażeniem SARS-CoV-2, zarówno pacjentów hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc, jak i personelu medycznego. Oprócz porównania z PCR, czułość oceniano porównując każdy pojedynczy test z wynikiem konsensusu przyjętego dla badanych testów. Autorzy zauważają, że w rzeczywistych warunkach klinicznych, testy serologiczne będą wykonywane najczęściej po >20 dniach po wystąpieniu objawów bądź by udokumentować przebytą infekcję u bezobjawowych pacjentów. Dla takich próbek 5 testów wykazało akceptowalną czułość >95%, podczas gdy dla jednego testu wartość czułości była znacząco niższa. Czułość 100% przy oznaczeniu <10 dnia po wystąpieniu objawów (pacjenci hospitalizowani) uzyskano tylko dla 1 testu w odniesieniu do konsensusu przyjętego dla badanych testów. Swoistość przeanalizowano na panelu 57 próbek surowic, potwierdzonych PCR, pobranych przed pandemią od pacjentów zakażonych innymi koronawirusami, innymi wirusami i z obecnością przeciwciał autoimmunologicznych. Testy 4 producentów osiągnęły w badaniu 100% swoistość. Dwa testy, które osiągnęły najniższą swoistość (91,1% i 92,9%) jako jedyne reagowały krzyżowo z HCoVs; test na którego wyniki wpływ miały interferencje z czynnikiem reumatoidalnym (RF) osiągnął swoistość 96,4% , a test który interferował z CMV IgM - 98,2%. Autorzy **lepiej ocenili testy total i testy które łączą wykrywanie IgG i IgM**, dla których uzyskali wyższą swoistość. **Nie zaobserwowano znaczących różnic w tempie serokonwersji między ciężkimi i łagodnymi przebiegami infekcji SARS-CoV-2, ani czasem jej trwania**. Odnotowano, że przeciwciała przeciwko białku S pojawiają się później niż przeciwciała przeciwko białkom N. Zaobserwowano również szybszą serokonwersję przeciwciał N w porównaniu z S1 IgG. Zauważono, że przeciwciała w klasie IgA wyraźnie poprzedzają przeciwciała w klasie IgG; IgM nie poprzedza jednak IgG. Uzyskane wyniki pozwalają sugerować, że szybkość obserwowanej serokonwersji zależy bardziej od projektu/konstrukcji testu i stosowanych rekombinowanych antygenów wirusa15.

Sun i wsp. badali przydatność oznaczania miana przeciwciał u pacjentów wymagających hospitalizacji w OIOM oraz tych, którzy takiej hospitalizacji nie wymagali. Wykazali, że jednoczasowe oznaczanie przeciwciał przeciwko białkom N i S w klasie IgM i IgG może być wykorzystywane w diagnostyce, jako że ich obecność była stwierdzona u 75% chorych już w pierwszym tygodniu. Ciekawą obserwacją jest fakt, iż u pacjentów niewymagających hospitalizacji w OIOM miano przeciwciał przeciwko białku S w klasie IgG było wyższe niż u chorych hospitalizowanych w OIOM po 3 tygodniach od zachorowania, zaś przeciwko białku N odwrotnie. **Miano przeciwciał, zarówno w klasie IgM, jak i IgG wzrastało wraz z czasem od zakażenia**, co może być przydatne w monitorowaniu rozwoju choroby i procesu zdrowienia16.

**1.3. Zastosowanie badań serologicznych wykrywających zakażenie SARS-CoV-2**

Biorąc pod uwagę wysoką zakaźność wirusa szybkie wykrycie osób bezobjawowych, a zakażonych może wpłynąć na ograniczenie szerzenia się infekcji, co ma ogromne znaczenie w kontekście zdrowia publicznego. Oszacowanie prawdziwego odsetka zakażeń SARS-CoV-2 w populacji pozwala epidemiologom lepiej modelować przebieg epidemii, pomaga też decydentom w lepszym planowaniu interwencji mających na celu kontrolę epidemii. Nadal nie wiadomo czy obecność przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 zapewni odporność zbiorowiskową, ale wiedza o ich występowaniu pozwoli na podejmowanie ważnych decyzji organizacyjnych w różnych miejscach pracy, zwłaszcza w placówkach ochrony zdrowia17.

Dobrym przykładem zastosowania badań serologicznych w populacjach są badania Stringhini i wsp. prowadzone w Genewie18. Autorzy włączyli do badania 2766 mieszkańców. W pierwszym tygodniu obserwowali seroprewalencję na poziomie 4,8% (95% CI 2,4–8,0, n=341), w drugim 8,5% (5,9–11,4, n=469), w trzecim do 10,9% (7,9–14,4, n=577), w czwartym do 6,6% (4,3–9,4, n=604) i w piątym tygodniu obserwacji 10,8% (8,2–13,9, n=775). U dzieci w wieku 5-9 lat oraz osób >65 roku życia przeciwciała występowały zdecydowanie rzadziej (odpowiednio 0,32%; 0,11-0,63% i 0,50%; 0,28–0,78%) niż grupie wiekowej 20-49 lat. Przeliczenie wskaźnika zakażeń pozwoliło na oszacowanie skali zakażeń na poziomie 11,6 razy wyższym niż podają oficjalne statystyki wynikające z badań molekularnych pacjentów symptomatycznych. Podobne wyniki badań populacyjnych otrzymali Silveira i wsp., którzy badając populację brazylijską obserwowali wzrost seroprewalencji w czasie19.

Należy zaznaczyć, że częstość występowania zakażeń SARS-CoV-2 jest różna, w zależności od badanej społeczności8,20,21,22,23,24,25,26,27. W środowiskach o niskiej prewalencji nawet niewielkie obniżenie swoistości testu diagnostycznego może prowadzić do znacznego obniżenia dodatniej wartości predykcyjnej testu (ang. *positive predictive value* - PPV), czyli prawdopodobieństwa, że wynik dodatni jest prawidłowy. Dlatego wysoka swoistość testu jest kluczowa9.

Odpowiednie jednostki decyzyjne na szczeblu krajowym i regionalnym powinny zalecać okresowe przeprowadzanie badań serologicznych w celu poznania rzeczywistej skali występowania zakażeń SARS-CoV-2 w ogólnej populacji i/lub w określonych grupach społecznych. Przykładowo, w warunkach polskich badania takie należy zalecać wśród personelu medycznego, pensjonariuszy zakładów opiekuńczo-leczniczych i domów pomocy społecznej, czy też osób zatrudnionych w zakładach pracy, których specyfika sprzyja transmisji zakażeń, jak kopalnie, zakłady przetwórstwa mięsnego, rybnego itp. Wiedza płynąca z oceny obecności przeciwciał pozwoli na podjęcie szybkich decyzji prewencyjnych i interwencję w łańcuchu zakażeń.

Innym przykładem praktycznego zastosowania badań serologicznych wykrywających przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 jest ich przydatność do typowania potencjalnych dawców osocza ozdrowieńców stosowanego w terapii oraz do badań nad opracowaniem leków i szczepionki28.

## Zalecenia

• Podstawową techniką stosowaną w potwierdzaniu zakażenia SARS-CoV-2 są metody molekularne, wykrywające materiał genetyczny wirusa w wydzielinach i wydalinach chorego, zwłaszcza z błon śluzowych gardła i nosa.
• Zakrojone na szeroką skalę przekrojowe badania serologiczne są dobrym narzędziem, które powinno być stosowane przez osoby zarządzające opieką zdrowotną w zwalczaniu transmisji zakażeń SARS-CoV-2.
• Ze względu na szerokie rozpowszechnienie nowych, opartych o różne metody testów diagnostycznych i ograniczone doświadczenie z tymi testami, kluczowe znaczenie dla laboratoriów ma walidacja metod przed ich wprowadzeniem do rutynowego stosowania, aby upewnić się, że testy są zgodne z oczekiwaniami analitycznymi i klinicznymi.
• Odpowiednie jednostki decyzyjne powinny zalecać okresowe przeprowadzanie serologicznych badań epidemiologicznych w celu poznania rzeczywistej skali występowania zakażeń SARS-CoV-2 w ogólnej populacji i/lub w określonych społecznościach (np. personel medyczny, pensjonariusze zakładów opiekuńczo-leczniczych i domów pomocy społecznej, osoby zatrudnione w zakładach pracy, których specyfika sprzyja transmisji zakażeń, jak kopalnie, zakłady przetwórstwa mięsnego itp.). Wiedza płynąca z obecności przeciwciał pozwoli na podjęcie szybkich decyzji prewencyjnych i interwencję w łańcuchu zakażeń.
• Wykrycie osób, u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 pozwoli na znalezienie potencjalnych dawców osocza ozdrowieńców, stosowanego w terapii oraz do badań nad opracowaniem leków i szczepionki.
• Aby zapewnić maksymalną czułość oznaczanie przeciwciał powinno odbywać się nie wcześniej niż po 2-3 tygodniach od potwierdzenia zakażenia metodą PCR lub od wystąpienia objawów.
• Wyniki testów serologicznych należy interpretować w kontekście oczekiwanych wartości predykcyjnych – dodatnich (PPV) i ujemnych (NPV), szczególnie na obszarach o niskiej prewalencji zakażeń SARS-CoV-2.
• Z uwagi na zróżnicowaną jakość obecnych na rynku testów serologicznych przy wyborze należy kierować się jak najwyższą ich czułością i swoistością, a na obszarach o niskiej prewalencji dodatkowo należy wziąć pod uwagę wartość PPV, optymalnie opartych na danych pochodzących z tego samego regionu geograficznego.
• Prewalencja zakażeń SARS-CoV-2 jest różna, w zależności od badanej społeczności. W środowiskach o niskiej prewalencji nawet niewielkie obniżenie swoistości testu diagnostycznego może prowadzić do znacznego obniżenia dodatniej wartości predykcyjnej (PPV) testu (tj. prawdopodobieństwa, że wynik dodatni jest prawidłowy). Dlatego wysoka swoistość testu jest kluczowa.
• Testy powinny charakteryzować się możliwie jak najniższą reaktywnością krzyżową z powszechnymi czynnikami interferującymi: przeciwciałami do endemicznych ludzkich koronawirusów, do powszechnych wirusów grypy, z przeciwciałami przeciwko CMV i EBV czy RF.
• Do badań populacyjnych zaleca się wykorzystanie testów wykrywających łącznie przeciwciała w klasie IgG i IgM lub selektywnie przeciwciała w klasie IgG.
• Nie zaleca się oznaczania przeciwciał wyłącznie w klasie IgM.
• Nie zaleca się określania przeciwciał w klasie IgA i IgM do potwierdzanie wczesnej fazy zakażenia.
• Testy oparte na antygenie nukleokapsydu N oraz testy oparte na glikoproteinie S mają podobną czułość i przydatność diagnostyczną do badań serologicznych.
• **Testy serologiczne nie powinny być stosowane do określenia statusu odporności, dopóki wiedza na temat trwałości odpowiedzi serologicznej nie zostanie ugruntowana.**
• Nie należy zapewniać osób z obecnością przeciwciał o ich odporności przed kolejnym zachorowaniem.
• Badań serologicznych nie należy rekomendować jako jedynych narzędzi diagnostycznych u pacjentów objawowych.
• Testy serologiczne mogą być oferowane jako metoda pomocnicza, poza RT-PCR- (Reverse Transcription-PCR) w diagnozowaniu pacjentów, którzy zgłaszają się po pomoc medyczną późno - po 9-14 dniach od wystąpienia objawów choroby; zwiększy to czułość procesu diagnostycznego, ponieważ czułość metody PCR spada w czasie, zaś metod serologicznych rośnie.
• Badania serologiczne powinny być oferowane jako metoda pomocnicza w ustaleniu diagnozy u pacjentów z późnymi powikłaniami COVID-19, zwłaszcza u dzieci.
• Nie należy zwalniać z kwarantanny osób z obecnością przeciwciał przy dodatnim wyniku badań metodą PCR.
• Wyniki testów serologicznych nie powinny być wykorzystywane do podejmowania decyzji dotyczących przyjmowania osób do pracy, dzieci do szkół, internatów.
• Nie należy zwalniać osób z obecnością przeciwciał ze stosowania środków ostrożności, zasad zachowania dystansu społecznego.
• Testy powinny być prawnie dopuszczone do stosowania na terenie UE.
• Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał nie jest podstawą do zgłaszania zakażenia właściwej dla miejsca zamieszkania Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej.
• Aktualnie nie zaleca się stosowania testów antygenowych z uwagi na brak wiarygodnych danych klinicznych

#### Piśmiennictwo:

**1. Sethuraman N, et al. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323:2249–51.
2. Mizumoto K, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill. 2020;25:2000180.
3. Sutton D, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med. 2020;382:2163–4.
4. Sandri MT, et al. IgG serology in health care and administrative staff populations from 7 hospital representative of different exposures to SARS-CoV-2 in Lombardy, Italy. medRxiv. 2020; doi: 10.1101/2020.05.24.20111245.
5. Hsueh PR, et al. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1062-6.
6. Huang AG-C, 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; doi:10.1101/2020.04.14.20065771.
7. Cheng MP, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: a narrative review. Ann Intern Med. 2020;172:726–34.
8. Kohmera N, Westhausa S, Rühla C, Cieseka S, Rabenaua HF. Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. J Clin Virol. 2020;129: 104480.
9. Perkmann T, et al. Side by side comparison of three fully automated SARS-CoV-2 antibody assays with a focus on specificity. medRxiv. 2020; doi.org/10.1101/2020.06.04.20117911.
10. Carolin S, Reiners N, Biemann R, Kaiser T, Trawinski H, Jassoy Ch. Comparison of the diagnostic sensitivity of SARS-CoV-2 nucleoprotein and glycoprotein-based antibody tests , Journal of Clinical Virology 2020;129:10454.
11. Stanowisko Konsultantów Krajowych w dziedzinie Mikrobiologii Lekarskiej, Chorób Zakaźnych, Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w sprawie oznaczania swoistych przeciwciał i antygenów w diagnostyce zakażenia SARS-CoV-2 z dnia 25 maja 2020, www.pteilchz.org.pl.
12. Wu C i wsp. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020;S2211383520302999, doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008.
13. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol. 2016;3(1):237–261.
14. Liu W, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. J Clin Microbiol. 2020; 58(6): e00461-20.
15. Herroelen PH, Martens GA, De Smet D, Swaerts K, Decavele A. Kinetics of the humoral immune response to SARS-CoV-2, comparative analytical performance of seven commercial serology tests. – artykuł przed recenzją
16. Sun B, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):940-948.
17. Kritsotakis E. On the importance of population-based serological surveys of SARS-CoV-2 without overlooking their inherent uncertainties. Public Health in Practice. 2020; 1:100013.
18. Stringhini Set al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet 2020; 396:313-319.
19. Silveira MF, et al. Population-based surveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. Nat Med. 2020;26:1196–1199.
20. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. Sci Total Environ. 2020;729:138817.
21. Signorelli C, et al. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population. Acta Biomed. 2020;91(3-S):175–9.
22. Spellberg B, et al. Community prevalence of SARS-CoV-2 among patients with influenzalike illnesses presenting to a Los Angeles medical center in March 2020. JAMA 2020;323:1966–7.
23. Barrett ES, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers at the onset of the U.S. COVID-19 epidemic. medRxiv 2020. Preprint. 2020 Apr 24. doi:10.1101/2020.04.20.20072470
24. Campbell KH, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in Southern Connecticut. JAMA. 2020;323:2520–2.
25. Ford JS, et al. Testing asymptomatic emergency department patients for coronavirus of 2019 (COVID-19) in a low prevalence region. Acad Emerg Med. 2020. doi: 10.1111/acem.14044.
26. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. Ann Intern Med. 2020. doi.org/10.7326/M20-3012.
27. Favresse J, Eucher Ch, Elsen M, Marie TH, Dogné JM, Douxfils J. Clinical performance of the Elecsys electrochemiluminescent immunoassay for the detection of SARS-CoV-2 total antibodies. Clin Chem. 2020;66,8:1104–1106.
28. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):398-400.**