

Il valore della medicina di laboratorio nella pandemia da SARS-CoV-2

Mario Plebani

Dipartimento Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedale-Università di Padova

ABSTRACT

The value of laboratory medicine in SARS-CoV-2 outbreak.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) represents a challenge to all healthcare systems. It represents, however, a formidable opportunity to highlight the value of laboratory medicine. Laboratory tests, in fact, play a key role in allowing the etiological diagnosis thanks to the reverse transcription-polymerase chain reaction (rRT-PCR) to detect the virus in nasopharyngeal specimens as well as in other samples collected by using a flocked swab. The second essential contribution that laboratory tests are providing encompasses staging, prognostication and therapeutic monitoring of COVID-19. Finally, serological tests play a central role for surveillance purposes, for using plasma containing antibodies from recovered patients as experimental treatment and for better understanding the immune response to SARS-CoV-2 to eventually address vaccine developments.

INTRODUZIONE

La pandemia da SARS-CoV-2, nella sua drammatica manifestazione, oltre alle migliaia di decessi, pazienti con malattia severa e lunghe degenze in reparti ospedalieri e in isolamento domiciliare, ha portato finalmente alla luce il valore e la centralità della medicina di laboratorio. Più che decine di pubblicazioni scientifiche, relazioni a congressi e documenti di Società Scientifiche e Organismi professionali, il "COVID" ha illustrato a tutti i cittadini e pazienti quale sia il valore dell'analisi di laboratorio.

All'inizio era il virus, un virus "cinese" che a Wuhan e nella provincia dell'Hubei aveva portato a quello che oggi abbiamo ben conosciuto con il termine "lockdown"; ma dalla Cina non era arrivato chiaro e forte il messaggio dell'importanza della medicina di laboratorio. Poi, alcuni lavori scientifici hanno dimostrato che anche gli asintomatici possono essere contagiosi e la certezza si è andata concretizzando esaminando il caso della nave da crociera Diamond Princess, magnifico modello di studio che si è avvalso della diagnostica molecolare per scovare i positivi (1).

LA DIAGNOSI

Se la diagnosi non può essere clinica, dato che anche gli asintomatici sono "infetti e contagiosi", l'unica modalità per ridurre l'incertezza diagnostica e clinica è l'analisi di laboratorio. La sequenza del genoma virale è stata resa pubblica per l'immediato utilizzo per la salute pubblica, il 10 gennaio 2020 attraverso il canale online "virological.org" (2) e successivamente sono state depositate nel database curato dalla Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID) altre quattro sequenze del genoma. La conoscenza del genoma virale ha così permesso lo sviluppo di metodi per la ricerca del virus nelle secrezioni respiratorie, così come era avvenuto nel caso degli altri coronavirus SARS-CoV e Mers-CoV, ma questa volta lo strumento ha declinato tutta la sua potenza nella pratica clinica. Lo studio del genoma ed in particolare del riscontro dei target genetici quali "envelope protein gene" (E), "nucleo capsid protein gene" (N), "RNA-dependent RNA polymerase gene" (RdRp) e "open reading frame" (orf 1^o/orf 1b) ha portato vari gruppi a definire i primer e le sonde appropriate per la reazione di real-time (RT-PCR) (3). Più recentemente, il gruppo di Christian Drosten ha descritto lo sviluppo di reverse transcriptase

Corrispondenza a: Mario Plebani, Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Università di Padova
Via Giustiniani,2 - 35128 Padova, Tel 0498212792, E-mail mario.plebani@unipd.it

Ricevuto: 09.05.2020

Revisionato: 11.05.2020

Accettato: 11.05.2020

Pubblicato on-line: 18.05.2020

DOI: 10.19186/BC_2020.053

polymerase chain reaction (rRT-PCR) con l'utilizzo di costrutti sintetici ed il virus SARS per rilevare l'infezione da SARS-CoV-2 (4). Nella linea-guida per la diagnosi del COVID-19 in Korea, vengono riportati i protocolli di rRT-PCR più utilizzati al momento (Tabella 1), che si differenziano sostanzialmente nei bersagli genetici, e quindi nelle sonde e procedure operative correlate (5). Ad oggi, non è disponibile una reale analisi dell'accuratezza diagnostica dei vari metodi commerciali e di quelli "home-brew", ossia sviluppati dai laboratori clinici, ma certamente tutta l'opinione pubblica ha compreso l'importanza dei "tamponi". Mai come in questo caso, quindi saranno necessari l'introduzione di programmi di VEQ, di adozione di protocolli operativi di controllo interno e lo scambio di conoscenze fra gruppi di lavoro e laboratori.

L'analisi molecolare è divenuta il gold standard per la diagnostica dell'infezione, tanto che si definisce "caso confermato" un caso con positività dell'analisi rRT-PCR, a prescindere dalle manifestazioni cliniche. Tuttavia, benchè sia il "gold standard" diagnostico, il test molecolare (l'ormai mitico "tampone") non è esente da errori e la sua accuratezza diagnostica non può essere ritenuta del 100%. Come per tutte le analisi di laboratorio, il rischio di errore si annida in tutte le fasi dell'esame, ma principalmente nella fase pre-analitica e analitica (6). In particolare, si è osservato che il tampone più comunemente utilizzato, quello rino-faringeo, può essere causa di falsi negativi in pazienti che all'esame dell'aspirato bronchiale risultano positivi. Ed ancora, il tempo e le modalità di conservazione del tampone, come pure la manualità in alcune fasi dell'esame possono determinare, soprattutto nei casi di

modesta carica virale, un viraggio nel risultato da positivo a negativo o viceversa. Mentre i laboratori clinici del mondo intero si impegnavano ad aumentare la produttività e la rapidità di risposta del test molecolare, cercando di automatizzare le varie fasi dell'esame e trovare rimedio alla carenza di reagenti, due lavori scientifici pubblicati come Point/Counterpoint mettevano in evidenza il contrasto fra i fautori del consolidamento della diagnostica molecolare e i sostenitori del modello "distribuito" (7, 8), ossia di quello che io definisco "Laboratorio a kilometro zero" (9). Se la lezione principale che ci viene dalla pandemia da SARS-CoV-2 è la centralità della medicina di laboratorio, la seconda lezione è l'importanza del settore pubblico e la necessità di mantenere l'organizzazione a rete fra le strutture di medicina di laboratorio degli Ospedali, evitando i mostri degli esamifici e dei consolidamenti estremi che come un virus si sono propagati in vari Paesi senza alcuna prova di efficienza/efficacia (10). La pandemia ha rimesso in luce che la diagnostica di laboratorio deve essere mantenuta e valorizzata a livello di sanità pubblica, all'interno degli Ospedali e degli ambiti dove si declinano i percorsi diagnostico-terapeutici perché è il cuore della qualità e della sicurezza nella diagnosi e cura dei pazienti e dell'intera comunità. Inutile commentare ulteriormente come si siano potute apprezzare le differenze fra modelli di medicina di laboratorio nei vari sistemi sanitari regionali e come alcune Regioni, fra le quali il Veneto, abbiano espresso il meglio della professionalità ed organizzazione nel gestire l'incredibile aumento della richiesta di esami molecolari e, in genere, di esami di laboratorio.

Tabella 1

Varie tipologie di RT-PCR utilizzati in Corea (da ref 5 modificato e aggiornato a Marzo, 2020).

Autori, Produttori	Gene target	Riferimento*
Corman, et al.	<i>E, RdRp</i>	4
Chu, et al.	<i>orf1b, N</i>	5
Ministry of Public Health, Thailand	<i>N</i>	5
Institut Pasteur	<i>E, RdRp</i>	5
Centers for Disease Control and Prevention (USA)	<i>N</i>	5
PowerCheck 2019-nCoV* (Kogene biotech, Suel, Korea)	<i>E, RdRp</i>	http://www.kogene.co.kr/
Allplex 2019-nCoV* (Seegene, Seul, Korea)	<i>E, RdRp, N</i>	http://www.seegene.com/
nCoV Real-Time Detection* (SD biosensors, Suwon, Korea)	<i>E, RdRp</i>	http://sdbiosensor.com/
DiaPlexQ 2019-nCoV* (Solgent, Daejeon, Korea)	<i>orf1a, N</i>	http://www.solgent.com/
Real-Q 2019-nCoV* (BioSewoom, Seoul, Korea)	<i>E, RdRp</i>	http://biosewoom.com/

RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction.

IL MONITORAGGIO E LA PROGNOSI

Già nei primi lavori provenienti dalla Cina è risultato chiaro il valore di alcuni parametri di laboratorio, comunemente richiesti ed eseguiti e troppo frettolosamente definiti "banali". In realtà, alcuni parametri ematologici, fattori della coagulazione e marcatori di infiammazione dimostrano di essere strumenti importanti per la diagnostica differenziale, in particolare per distinguere la gravità della malattia, e per il loro valore prognostico (10-12). Una disamina del valore di questi esami sarà oggetto di altri contributi in questo numero speciale della rivista. In questa sede, mi è doveroso riconoscere i contributi originali di vari gruppi italiani che hanno dimostrato per primi il valore prognostico della presepsina (13), di un nuovo parametro ematologico di distribuzione dei monociti (MDW) (14) e dell'importanza del polimorfismo del gene *G6PD* nell'utilizzo di alcuni farmaci per la cura del COVID-19 (15).

Tuttavia, alcune considerazioni meritano di essere fatte. La prima riguarda l'importanza delle meta-analisi che sono state prodotte sulla base della vasta produzione scientifica e che offrono un'importante ed immediata comprensione del valore diagnostico/prognostico dell'esame, ma vanno lette con attenzione perché si rischia di mettere assieme dati prodotti con metodi o caratteristiche di prestazione troppo diversi. La seconda, strettamente correlata alla prima, è che, purtroppo, si è evidenziata ancora una volta la scarsa attenzione che riviste scientifiche accreditate e di notevole impatto (come ad esempio *JAMA*, *New Engl J Med*) dedicano alla descrizione dei metodi e delle caratteristiche di prestazione degli esami di laboratorio utilizzati per la diagnostica o per la valutazione prognostica del COVID-19. Questa carenza determina la difficoltà di assemblare i dati di studi diversi nelle meta-analisi per l'eterogeneità dei metodi utilizzati. Un esempio per tutti: nella determinazione della lattato deidrogenasi (LDH) è ben noto ai laboratoristi la differenza fra metodi che utilizzano come substrato il lattato (detto "forward" o reazione diretta), metodo raccomandato dall'IFCC (16), piuttosto che il piruvato (reazione inversa). Definire l'aumento della LDH senza precisare il metodo specifico (reazione "diretta" o "inversa") significa negare l'evidenza che le differenze dei risultati ottenuti con i due metodi sono dell'ordine del 50% (limite superiore dell'intervallo di riferimento 378 U/L per il metodo con reazione diretta; 210 U/L per quello con reazione inversa). La terza considerazione è che lo sforzo per armonizzare l'informazione di laboratorio (non solo risultati analitici, anche intervalli di riferimento, limiti decisionali, unità di misura) deve procedere con maggior velocità e senza alibi. Se esistono metodi standardizzati, vanno adottati; ma se non esistono, il processo di armonizzazione deve essere ben compreso ed attuato da subito. La quarta considerazione è che bisogna evitare che si facciano risuscitare esami obsoleti e del tutto inutili, come nel

caso di CK-MB per la diagnostica del danno cardiaco o gli ormoni tiroidei totali (TT4, TT3) che nel nostro Paese sono stati abbandonati da un decennio.

LA SIEROLOGIA

La sierologia rappresenta l'elemento maggiormente dibattuto e controverso fra gli esami della medicina di laboratorio nella pandemia da SARS-CoV-2. La prima cosa da demistificare è che la sierologia sia un ambito della "microbiologia-virologia clinica": se così fosse, dovremmo negare l'evidenza che la medicina di laboratorio e l'organizzazione dipartimentale dei laboratori clinici sono il modello teorico ed organizzativo di riferimento. E dovremmo riscrivere le pagine dedicate a rafforzare la visione del PALM (Pathology and Laboratory Medicine) come elemento fondante la riproposizione del valore della disciplina, della formazione dei professionisti e del ruolo che essi devono svolgere ora ed in futuro (17, 18). La sierologia è chiaramente un ambito di confronto fra specialisti dell'immunometria e della biochimica clinica ed i colleghi microbiologi; solamente nella collaborazione e nel confronto potremo dare un reale ruolo alla ricerca degli anticorpi specifici per SARS-CoV-2 nella pratica clinica.

Il secondo problema è il metodo di studio e valutazione della sierologia che, come per tutti gli esami di laboratorio deve iniziare dal comprendere e chiarire il bisogno clinico e lo scopo o gli scopi dell'analisi stessa. Vi è poi una valutazione e validazione della qualità analitica che deve seguire i criteri e le linee-guida consolidate e adottate per tutti gli altri esami (specialmente immunometrici). In terzo luogo, si passa alla valutazione della specificità e sensibilità clinica per poi comprendere i valori predittivi (positivo e negativo), se si conosce la prevalenza della malattia, elemento senza il quale i dati di specificità e sensibilità appaiono un esercizio utile per la pubblicazione scientifica, ma inadatto ad utilizzare l'analisi nella realtà clinica.

Infine, il dibattito fra metodi definiti "rapidi" e metodi eseguibili in laboratorio, va focalizzato sulle caratteristiche prettamente tecnico-analitiche e sul possibile utilizzo clinico.

I metodi rapidi definiti spesso come metodi di Point of Care Testing (POCT), che si basano prevalentemente su tecniche di immunocromatografia a flusso laterale (LFA), sono test qualitativi, caratterizzati dalla soggettività nella lettura e con valore soglia prefissato dal produttore (19). Possono utilizzare varie matrici ed in particolare sangue intero, plasma e siero. Uno dei problemi che mi preme sottolineare è che, malgrado sia evidente che il campione di elezione per questa tipologia di test sia il sangue intero da prelievo capillare (campione immediatamente utilizzabile senza necessità di centrifugazione o altra preparazione pre-analitica), molti lavori hanno utilizzato siero/plasma o sangue intero da campioni raccolti con K2-EDTA. A mio avviso, l'utilizzo di campioni diversi dal sangue capillare

determina la perdita di uno dei maggiori vantaggi del test rapido.

I metodi eseguibili in laboratorio sono tradizionali metodi immunometrici, prevalentemente nelle varianti ELISA e chemiluminescenza (CLIA) e come tali permettono di ottenere risultati quantitativi, di stabilire il valore soglia sulla base dei risultati ottenuti nella popolazione di soggetti di riferimento e pazienti, utilizzando le curve ROC, ed inoltre sono soggetti ai tradizionali sistemi per il controllo interno (CQI) e valutazione esterna (VEQ) della qualità. Poiché i primi casi di SARS-CoV-2 sono stati descritti in dicembre dello scorso anno e quindi i metodi per la ricerca degli anticorpi specifici sono stati sviluppati solo in mesi recenti, non è da stupirsi che la letteratura sia carente di lavori che abbiano valutato la qualità analitica e diagnostica di questi metodi. Però, anche in questo caso la lezione che la pandemia ha insegnato in modo definitivo e crudele è l'assoluta irrilevanza del cosiddetto marchio CE che non è, in modo assoluto, un elemento di qualità e di tutela dei pazienti.

L'utilizzo diagnostico della sierologia è molteplice, ed in particolare è stato proposto per:

- migliorare ed integrare l'accuratezza diagnostica del test molecolare, specialmente in pazienti che si presentano all'osservazione dopo un periodo di 7-10 giorni dall'esordio dei sintomi;
- tracciare possibili contatti "contagiosi" e ridurre così la diffusione della malattia;
- determinare la possibile immunizzazione o il rischio di contrarre l'infezione;
- valutare l'estensione della diffusione (prevalenza in una determinata area geografica/popolazione);
- costituire uno strumento per studi epidemiologici;
- utilizzare il plasma di pazienti "convalescenti" con anticorpi "neutralizzanti" a scopo terapeutico (20).

Un pre-requisito fondamentale per lo studio sierologico, qualsiasi sia l'applicazione clinica, ma apparentemente sottovalutato nella letteratura, è la conoscenza della cinetica di comparsa e comportamento nel tempo degli anticorpi anti-SARS-CoV-2. Infatti, i dati di comparsa degli anticorpi, e specificamente delle diverse classi di IgA, IgM ed IgG variano notevolmente nei lavori pubblicati (21, 22).

Per questo motivo, parallelamente alla valutazione delle prestazioni analitiche di alcuni metodi, il nostro gruppo ha avviato lo studio delle cinetiche di comparsa nel siero degli anticorpi e del monitoraggio delle variazioni nel tempo, che hanno permesso di stabilire la fascia temporale (giorni) di riferimento per valutare la concordanza fra sierologia e test molecolare (23, 24).

Su questa base, sono in corso programmi anche a livello regionale per stabilire la prevalenza della malattia, la reale sensibilità e specificità del test, e infine i valori predittivi e negativi, ossia l'informazione che è utile al clinico per la diagnosi e la gestione del paziente. Se è vero, come appare dai primi dati prodotti in Italia, che la prevalenza dell'infezione è intorno al 3-4%, tranne in alcune zone particolarmente critiche, qualsiasi

test sierologico che presenta sensibilità e specificità elevate (fino al 99%) ha una modesta utilità clinica. Per migliorare il valore predittivo esiste però una ricetta magica e semplice: richiedere l'esame alla luce dei dati clinici, della conoscenza eventuale del risultato dell'analisi molecolare ed interpretare il risultato in modo appropriato.

L'esortazione dell'OMS "*test, test, test*" va rivista dunque in "*il test giusto, per il paziente giusto, al tempo giusto, con il metodo giusto e la giusta interpretazione*".

Pertanto, non vi è alcuna evidenza scientifica a supporto di una politica di screening sierologico; la sierologia ha sicuramente significato nell'integrare, in casi specifici ed alla luce del contesto clinico, risultati "dubbi" dell'analisi molecolare. Ed ancora, è importante per comprendere la prevalenza dell'infezione in zone specifiche e tracciare i contatti, per l'utilizzo terapeutico del plasma di pazienti convalescenti, anche perché vi è dimostrazione che gli anticorpi di classe IgG identificati dai test immunometrici (CLIA, ELISA) correlano significativamente con gli anticorpi neutralizzanti (21). Sono, infine, indispensabili per la sorveglianza epidemiologica. A questo punto scatta la domanda retorica che molti fanno "*ma quanto a lungo rimarranno questi anticorpi?*" La risposta è che devono lasciarsi studiare perché la malattia è ancora giovane ed il tempo di monitoraggio degli anticorpi non supera qualche mese. Nel caso degli altri coronavirus (SARS e MERS) gli anticorpi di classe IgG sono risultati persistere sino a 24-36 mesi (25-27), ma SARS-CoV-2 è un coronavirus del tutto particolare e "alternativo" rispetto agli altri componenti della famiglia.

CONCLUSIONI

La pandemia da SARS-CoV-2 rappresenta un evento epocale che ha cambiato, anche se non sappiamo per quanto tempo, il nostro modo di vivere, convivere e socializzare. Dal punto di vista della medicina, la pandemia ha dato uno scossone salutare all'incapacità del mondo della professione di difendere il Sistema Sanitario ed impedire che il protrarsi delle aggressioni e dei continui tentativi di smantellarlo attraverso il sottofinanziamento, la penalizzazione dell'eccellenza e demotivazione del personale, determinino una fine irreversibile per il sistema di assistenza universale ed universalistico. Per la medicina di laboratorio, non possiamo perdere l'occasione di dare piena visibilità presso tutta la comunità, non solo scientifica e professionale, della centralità e del valore dell'esame di laboratorio per la diagnosi, per la prognosi, per il monitoraggio e la sorveglianza epidemiologica.

Ma un'altra lezione che mi permetto di lasciare alla Vostra intelligente lettura è che dobbiamo comprendere quanto sia importante riconoscere che la medicina (ed anche la medicina di laboratorio) non è una scienza compiuta, che le nostre conoscenze sono parziali e che solo l'umiltà della ricerca critica e basata sul metodo

sperimentale può permettere di comprendere meglio i meccanismi fisiopatologici, e gli aspetti oscuri della risposta immunitaria. E' una grande opportunità per rivalutare l'importanza della competenza, migliorare la qualità e il valore del lavoro che viene svolto, ogni giorno, senza le luci della ribalta ma con grande professionalità, nei laboratori clinici. Anni addietro la più bella pubblicità dell'Università di Padova, nella quale opero con l'orgoglio di vivere in un'Istituzione che celebra 800 anni di storia, era affidata ad un ricordo di Mario Rigoni Stern che recita: da piccolo, ad Asiago i "veci" (leggisi "vecchi") dicevano "putei stè sitti" (bambini state buoni) *che a Padova i ghà* (devono) *da studiare*". Speriamo che adesso ci lascino studiare e lavorare e rispettinno maggiormente il nostro lavoro.

CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebsky A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- Zhang Y-Z. Novel 2019 coronavirus genome. <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>. (ultimo accesso: maggio 2020)
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, et al. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem* 2020;66:549-55.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020 doi: 10.2807/1560-7917.
- Hong KH, Lee SW, Kim TS, et al. Guidelines for laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* 2020;40:351-60.
- Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med* 2020 doi:10.1515/cclm-2020-0285.
- Longshore IJ. Comprehensive molecular testing functions best in a consolidated model. *Clin Chem* 2020;66:138-9.
- Nolte FS. Distributed model for molecular diagnostics. *Clin Chem* 2020;66:140-2.
- Plebani M, Lippi G. Molecular diagnostics at the times of SARS-CoV-2 outbreak. *Diagnosis* 2020 doi: 10.1515/dx-2020-0050.
- Plebani M. Clinical laboratory: Factory or zero kilometer service? *Clin Chim Acta* 2020;503:228-30.
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- Zaninotto M, Mion MM, Cosma C, et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta* 2020 doi: 10.1016/j.cca.2020.04.020.
- Tosato F, Girardo C, Pelloso M, et al. One disease, different features: COVID-19 laboratory and radiological findings in three Italian patients. *Clin Chem Lab Med* 2020 doi:10.1515/cclm-2020-0319.
- Capoluongo ED, Amato F, Castaldo G. The friendly use of chloroquine in the COVID-19 disease: a warning for the G6PD-deficient males and for unaware carriers of pathogenic alterations of G6PD-gene. *Clin Chem Lab Med* 2020 doi: 10.1515/cclm-2020-0442.
- Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees . Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactatede hydrogenase. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:643-8.
- Wilson ML, Fleming KA, Kuti MA, et al. Access to pathology and laboratory medicine services: a crucial gap. *Lancet* 2018;391(10133):1927-38.
- Plebani M, Laposata M, Lippi G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin Chim Acta* 2019;489:49-52.
- Abbasi J. The promise and peril of antibody testing for COVID-19. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.6170.
- Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 doi:10.1038/s41591-020-0897-1.
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational color study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:565-74.
- Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, et al. Analytical performances of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgM/IgG and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med* 2020 doi: 10.1515/cclm-2020-0443.
- Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clin Chim Acta* 2020 doi: 10.1016/j.cca.2020.04.026.
- Cao Z, Liu L, Du L, et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virology* 2020;7:299-301.
- Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1562-4.
- Alshukairi AN, Khalid I, Ahmed WA, et al. Antibody response and disease severity in healthcare worker MERS survivors. *Emerg Infect Dis* 2016;22:113-5.