

# Laboratorní aspekty COVID-19

B. Friedecký, J. Kratochvíla,  
O. Zahradníček

Toto sdělení je souborem informací o výhradně laboratorních aspektech choroby COVID-19. Jiné aspekty a přístupy jsou v tomto článku vědomě ignorovány. Sdělení obsahuje řadu hypertextových odkazů, z nichž některé jsou průběžně aktualizované. Ty lze využít použitím elektronické verze textu na webových stránkách FONSu <http://www.bulletinfons.cz/default.asp>.

## Schéma laboratorního testování COVID-19

Grafické schéma je zobrazené na webu IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) na průběžně aktualizované webové adrese:

<http://www.ifcc.org/ifcc-news/2020-03-26-ifcc-information-guide-on-covid-19>

„IFCC Information Guide on COVID-19“.

Data grafiky jsme upravili do tabulky 1.

## O kvalitě laboratorních testovacích souprav k diagnóze a epidemiologii COVID-19

Asi první evropskou prací, poskytnoucí systematický dobrý přehled o podmínkách dosažení kvality a diskutující obvyklé preanalytické a analytické chyby stanovení viru SARS-CoV-2 je práce Lippiho a spol. (1).

## Preanalytické problémy

Problémy se vzorky:

- dostatečný objem odebraného nosohltanového, krčního nebo nosního stěru (zásadní zejména v případě průkazu proteinových antigenů, který je méně klinicky citlivý než průkaz RNA)
- vhodnost odběrových kontejnerů k transportu z místa odběru do laboratoře
- podmínky transportu, teplota, čas
- problémy s identifikací, podmíněné také nedostatečnou digitalizací laboratoří (tato možnost napadne pozorovatele například při provádění populačních studií protilátek a zpracování jejich výsledků).

## Materiál k testování a odběrové soupravy pro transport materiálů z horních cest dýchacích

Zásadní pro tento odběr je stručný text Státního zdravotního ústavu nazvaný: „Odběr klinického materiálu z horních cest dýchacích pro diagnostiku COVID-19“ (2). Odběr vzorků z nosohltanu je považován za referenční.

Detaily provádění odběru, transportu z odběrového místa do testující laboratoře, skladování a teploty jsou k dispozici v obvykle dobře zpracovaných preanalytických částích laboratorních příruček mikrobiologických laboratoří. Problémy diferencí mezi různými materiály horních cest dýchacích byly několikrát publikovány a jejich hodnoty mohou být signifikantní. Rozdílnost výsledků metod RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) mezi různými materiály (nazofarynx, orofarynx) a různými transportními soupravami, kterých je v používání a na trhu celá řada, existuje. Zásadními se zdají být shrnující práce (3, 4), které registrují u různých typů vzorků z horních cest dýchacích,

Tabulka 1. Schéma laboratorního vyšetřování u COVID-19

Parametr	Postup
Diagnostika COVID-19	Průkaz viru SARS-CoV-2 metodami RT-PCR Průkaz antigenu (povrchových proteinů viru)*
Epidemiologie COVID-19	Vyhodnocení anti-SARS-CoV-2 / IgG, IgM (IgA)
Monitoring a predikce průběhu onemocnění	Kompletní krevní obraz
	Biomarkery zánětu a proteiny akutní fáze
	Koagulační faktory
	Biochemické markery kardiálních, ledvinových a jaterních chorob

\*Průkaz antigenu je také jedna z možností, i když nejméně používaná a z určitých pohledů problematická. O jejich možnostech a problémech [https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19\\_testing](https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing) (1.1.3) a tam příslušné odkazy 23 až 27.

u stejných PCR metod až 11 % poklesy klinické senzitivity bez změny specifčnosti.

### **Analytické problémy**

Snaha o pokrytí obrovských kvantitativních požadavků na testování a současná snaha co největšího udržení kvality se projevuje zavedením značení FDA-EUA (Food and Drug Administration (USA); Emergency Use Authority), což lze brát jako kompromisní a v čase krize nezbytné opatření. Jak upozorňuje Westgard (5), okolnosti vedly k rozvolnění požadavků na kvalitu testovacích souprav, izolace, prob, primerů, k nutnosti improvizací při nedostatku reagensů. Příliš velký počet testovacích souprav i bez FDA-EUA a naléhavá potřeba použití mnoho „in-house“ postupů LDT (Laboratory Development Methods) také podmiňuje možnost nekvality u některých z nich. Projevuje se to hlavně minimem validačních a komparačních dat. To vše ve smyslu okřídlené zásady „Test, test, test!“, kompatibilní s potřebou vypořádat se rychle s enormním tlakem pandemického stavu. Střízlivě Westgardovo vyjádření obrací pozornost k doplnění tohoto nezbytného extenzivního pojetí aspekty, beroucími ohledy na kvalitu. Tak, jako je tomu u všech laboratorních vyšetření, kdy harmonizace výsledků měření různých metod a laboratoří má být zajištěna ze zásadních interpretačních i normativních důvodů. Kvalita výsledků měření jednoznačně podmiňuje validitu obdržných dat a také kompetenci testujících laboratoří. Jsou zapotřebí testy s dobře definovaným účelem, s potvrzenou validitou, s proěřenou kvalitou a srovnatelností.

Na webu Westgarda je i sdělení Wernera Dimecha z Austrálie (6) upozorňující na málo znalosti o metodách a velké nebezpečí chyb. Uvádí i fakt, že žádná dostupná metoda nemá stoprocentní klinickou senzitivitu a specifčnost (We are flying blind). Dva aktuální, počátkem května 2020 publikované články o kvalitě a testování viru SARS-CoV-2, svědčí o tom, že se začíná prosazovat přístup, hledající harmonický vztah mezi kvantitou a kvalitou testů. První pojednává o tom, že situace si sice vyžádala rozvoj in house (LDT) metod a obrovské nasazení laboratorního personálu, ale i potřebu práce na zlepšování jejich kvality a budoucí harmonizaci s požadavky na certifikace FDA. Jak se tam píše, „LDT test today, FDA approved of tomorrow!“ (7). Druhý článek vyjadřuje názor, že současná situace vyžaduje velké úsilí ve všech směrech (diagnóza, monitoring, kvalita) a také permanentní diskusi laboratorních pracovníků, lékařů a veřejných činitelů (8). To podle nás dost chybí a mělo by být realizováno s větší než stávající aktivitou. V praxi by bylo vhodné preferovat v diagnostice metody

FDA-EUA, neškodila by výměna zkušeností, stabilizace podmínek stanovení v laboratořích a práce s programy EHK. Začínají být dostupné.

Nyní ke zdrojům chyb a nejistot při laboratorních vyšetřováních. Nejdřív by bylo vhodné připomenout, že podle běžných názorů se laboratoře podílejí na asi 70 % diagnostických dat. V případě COVID-19 to bude ještě daleko vyšší číslo (někteří mluví až o 100 %) a tomu by měla odpovídat i úroveň a aktivita laboratorní práce na poli nejen kvantitativní, ale postupně i kvality. Tak významnou roli v medicíně možná zas dlouho klinické laboratoře hrát nebudou. Cenné dodatečné informace může po vyhodnocení přinést dotazník IFCC „Survey on Impact Of Covid-19 on Clinical Laboratories“, rozeslaný na evropské pracoviště v dubnu 2020 a obdobný dotazník o COVID-19 v USA laboratořích na webové adrese [www.westgard.com](http://www.westgard.com). Organizace FIND provádí sběr a hodnocení dat o testovacích soupravách i „in-house“ metodách. Jsou uveřejněny opět na webové adrese [www.finddx.org](http://www.finddx.org) (9). Základní, velmi vydatný a cenný zdroj technických informací o stanovení SARS-CoV-2 je pak k nalezení na webové adrese [www.fda.gov](http://www.fda.gov) „Coronavirus Disease 2019 (Covid 2019)“.

### **Metody a testovací soupravy ke stanovení SARS-CoV-2 a anti SARS-CoV-2**

Dobrym zdrojem informací je databáze FIND (Foundation for Innovative new Diagnostics) Ženeva, Švýcarsko, úzce svázaná se Světovou zdravotnickou organizací WHO. Na její webové adrese (10) lze vyhledat seznam testovacích souprav jak k přímému průkazu / stanovení viru SARS-CoV-2, tak i protilátek anti-SARS-CoV-2. Bylo jich k 6. 5. 2020 už 637, tedy zjevný nadbytek. A další přibývají denně. Důležité jsou údaje o značení testovacích souprav autorizačními orgány. Značný počet souprav je opatřen CE-IVD značkou, v omezenější míře se vyskytují i značení typu FDA-EUA, což představuje v podstatě podmíněnou certifikaci FDA k použití v době pandemie. Počet testovacích souprav se neustále zvyšuje (někdy se píše o „flood“ situaci). Data jsou aktualizována vždy s určitým zpožděním. Organizace FIND provádí kromě registrace dat o výrobcích také hodnocení dat testovacích souprav „in-house“ (LDT) metod. I ty jsou uveřejněny na stránce FIND (10). Pocházejí z nezávislého testování metod a souprav, vedeného se souhlasem výrobců. Testovaných souprav, metod a laboratoří je zatím mezi 30 až 40.

Různé metody používají detekce různých genů, resp. různých kombinací genů. Doporučuje se multiplexní přístup založený na detekci minimálně dvou genů.

**Tabulka 2. Používané principy stanovení SARS-CoV-2 a protilátek**

Cílové geny SARS-CoV-2 u RT-PCR	Principy stanovení anti-SARS-CoV-2
N (N1, N2, N3)	detekce Ag-Ab barevnou reakcí s koloidním zlatem
ORF1ab	ELISA
E	Automatizovaná chemiluminiscence
N	
RdRp	

Dalším důležitým aspektem kvality je použití třetí vhodné genové sekvence jako vnitřního standardu. Rozdílnost cílových genů může působit i rozdílnost hodnot mezi detekce a mezi stanovitelnosti (LoD) i různou úroveň negativity / pozitivitu výsledků měření. Je například opakovaně prokázána vyšší klinická senzitivita detekce genu N ve srovnání s genem ORF-1 (11).

Výsledky hodnocení testovacích souprav a „in house metod“ stanovení viru SARS-CoV-2 v databázi FIND uvádějí:

- hodnoty LoD (počet kopií/test)
- cut-off hodnoty (dané počtem kopií/test)
- klinickou senzitivitu a specifitost
- cílové genové regiony použité k testování
- přístrojovou platformu a šarži reagentů
- značka konformity (EU-IVD, FDA-EUA, RUO-research use only atd.)

Data hodnot klinické senzitivity a specifitosti jsou odečtena z vizuálně velmi výrazných interaktivních grafů (10). Přitom 13 testovacích souprav SARS-CoV-2 mělo specifitost k 5. 5. 2020 v intervalu 90 až 100 %, průměrná hodnota se průběžně zvyšuje. Klinická senzitivita k 5. 5. 2020 pak byla 73 %. Rozdíly mezi testovanými soupravami jsou však neúnosně veliké, klíčovým problémem metodologie je zejména klinická senzitivita postupů, problémy specifitosti jsou patrně významně nižší. Diference podmiňují riziko neshod mezi výsledky jednotlivých metod, zejména v případě protilátek anti-SARS-CoV-2 (tabulka 3).

Je třeba počítat s tím, že hodnoty v tabulce 3 se budou v čase měnit. Úsilí o harmonizaci, o které se píše níže, by se mělo projevit zejména nárůsty hodnot klinické senzitivity v průběhu času.

Dat o metodách stanovení antigenů povrchových proteinů je velmi málo. Jsou zatím jen u tří metod s vysokou specifitostí (100 %), ale velmi spornými hodnotami klinických senzitivit (24, 67 a 90 %).

### Cesta k harmonizaci

Současná rychle se rozvíjející snaha (konečně) i o kvalitu se projevuje snahou o zvýšení počtu metod se značením FDA-EUA, protože požadavky na získání této značky by měly zlepšit kvalitu a harmonizaci zaručit. Podle údajů z 5. 5. 2020 existovalo v té době 35 takto značených testovacích souprav pro stanovení SARS-CoV-2 metodou analýz nukleových kyselin (NAAT – Nucleic acid amplification test). Na podkladě čerstvě inovovaného dokumentu „Policy for diagnostic tests of coronavirus“ ze 4. května 2020 jsou metody s certifikátem EUA preferovány. Podmínky jeho udělení vyžadují důsledné a rychlé (do 10 dní) poskytnutí validačních dat (12):

- LoD
- klinické senzitivity
- specifitosti
- křížových reakcí.

Klinické laboratoře jsou již konfrontovány s nabídkami testovacích souprav k automatizovanému, velkosériovému stanovení anti-SARS-CoV-2 globálních firem BioRad, Dia Sorin, Roche, Ort-

**Tabulka 3. Data klinické citlivosti a specifitosti v databázi FIND**

	Klinická citlivost (%)	Specifitost (%)
<b>SARS-CoV-2 (RT-PCR)</b>		
Interval	38 až 100	80 až 100
Celkem	73	96
<b>Anti-SARS CoV-2</b>		
Interval	13 až 100	60 až 100
Celkem	65	96

ho Diagnostics, Siemens, Beckman s pracovním postupem, adaptovaným na jejich vlastní vysokokapacitní analytické přístrojové platformy (a chemiluminiscenční detekci). A právě zde je možné očekávat komplexnější vybavení dat analytických a klinických parametrů. Problém kvality stanovení protilátek je k zajištění výpovědi o stavu imunity zcela klíčový. Dat, získaných donedávna hodnocením testovacích souprav k stanovení protilátek bylo zatím velmi málo. Jako výjimečná ukázka mohla sloužit ojedinělá validace metody MAGLUMI Snibe italskými autory (13). Skutečnost velkého množství existujících testovacích souprav, kombinovaného se zásadním nedostatkem analytických i klinických dat komentuje práce Farnswortha a Andersena (14).

Počátek května 2020 přinesl do situace světlejší body, slibující při stanovení protilátek příznivou změnu stavu. Shrňme je do stručných bodů, publikovaných 4 a 5. května 2020 (12, 15):

- FDA mění zásadně koncepci kvality měření protilátek, uděluje vybraným metodám označení FDA-EUA jako při detekci viru.
- Podmínkou udělení FDA-EUA je dosažení klinické senzitivity  $c \geq 90\%$  a specifčnosti  $s \geq 99\%$ . Zatím se jedná o 19 souprav, které by snad už mohly realisticky posoudit stav imunity. Po výrobcích se nyní důsledně vyžadují validační data.

Poznatky o radikální změně pojetí požadavků na protilátky by měly být velmi zajímavé zejména pro rutinní klinické laboratoře, disponující příslušnými přístrojovými platformami a znalostmi verifikačních postupů. Pokud se parametry klinické senzitivity a specifčnosti souprav nové generace potvrdí, mohla by to být i výzva k jejich aktivnímu používání v oblasti COVID-19. **Změna konceptu stanovení SARS-CoV-2 jak u molekulárních, tak sérologických metod jasně naznačuje radikální obrat k validaci a zajištění kvality, tedy problémům, doposud se ztrácejícím v pozadí.**

## Změny rutinních laboratorních vyšetření u COVID-19

Výsledky první metaanalytické studie, založené na čínských a singapurských datech, zpracovaný britskými a italskými autory (16) jsou shrnuty do tabulky 4.

U hematologických parametrů jsou podstatné rozdíly u skupin bez SARS-CoV-2 a s ním (17) a u pacientů přeživších a nepřeživších u těžkého průběhu COVID-19.

Důležitými indikátory těžkého až fatálního průběhu u COVID-19 jsou trombocytopenie a lymfocytopenie. Zvýšení počtu leukocytů je poměrně málo citlivý indikátor a je typické jen pro velmi těžký průběh choroby (18). Hematologické parametry jako biomarkery predikce těžkých stavů COVID-19 a stratifikace mírného a těžkého průběhu jsou také shrnuty v retrospektivní čínské studii (19). Příslušnými ukazateli predikce stavu jsou:

- zvýšení leukocytů,
- zvýšení neutrofilů,
- snížení lymfocytů.

Italští autoři považují za významné k predikci a stratifikaci rizika velmi těžkého průběhu COVID-19 u hospitalizovaných pacientů zvýšení koncentrací prokalcitoninu a presepsinu. U prokalcitoninu je hodnota OR (odds ratio) v metaanalytické studii, založené hlavně na pracích čínských autorů v průměru 4,8, což představuje asi pětinašobek rizika osob s prokalcitoninem nad hodnotu horní hranice referenčního intervalu (20). Za velmi dobrý predikční marker už v rané fázi choroby těžkého průběhu COVID-19 by mohl sloužit presepsin. Typická je zde nízká korelace s hodnotami CRP a prokalcitoninem (21).

Doporučení DGKL (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V.) obsahuje (22) průběžné sledování stavu hospitalizovaných pacientů:

Tabulka 4. Změny rutinních analytů u COVID-19. Metaanalytická studie

Obor	Zvýšení	Pokles
Hematologie (přeživší vs. nepřeživší)	leukocyty, neutrofilů	lymfocyty, eozinofily, hemoglobin, trombocyty
Hematologie (negativní vs. pozitivní PCR)		U všech parametrů
Klinická biochemie		Albumin
Hemokoagulace	APTT, D-Dimery	
Markery zánětu	CRP, feritin, prokalcitonin, IL-6	

- leukocyty, neutrofilie, lymfopenie, trombocyto-penie,
- LD, ALT, celkový bilirubin, kreatinin, albumin, urea, cTn,
- CRP, D-Dimery, APPT, prokalcitonin

Prognózu těžkých stavů COVID-19:

- zvýšení leukocytů, neutrofilů, prokalcitoninu, CRP
- snížení lymfocytů a trombocytů.

Zcela aktuálně byla publikována podrobně data o bezpečnosti práce a zásadách prevence COVID-19 v laboratořích a při odběrech vzorků (23).

## Externí hodnocení kvality (EHK)

**KEQAS** (Korean Association of External Quality Assessment Service) za spoluúčasti dalších organizací (KFDA, Korean Food and Drug Administration; K LAP, Korean Laboratory Accreditation Program)

První program EHK připravovala Jižní Korea (KEQAS) už v únoru 2020 a koncem března byl již k dispozici všem 96 laboratořím, stanovujícím SARS-CoV-2 v Koreji. Vzorky připravovány ve směsi plasmidových DNA (geny E, PdPp a jejich směsi). Efekt: možnost rychlého zvýšení testovací kapacity (na 20 000 testů za den) za podmínek zajištění kvality pomocí korejského systému EHK a KFDA soustavou pokynů a metodických návodů metod RT-PCR na bázi FDA-EUA. Cílem bylo zajistit vysokou kapacitu vyšetření za současných podmínek dosažení jejich potřebné kvality (24).

## QCMD (QCMD Randox Coronavirus EQA Scheme)

Organizuje pilotní studii EHK ve spolupráci s firmou Randox. Informace by měly být přístupné přes lokální zástupce této firmy.

## UK NEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Schemes)

Vyvíjí pilotní studii EHK pro COVID-19:

- pro protilátky
- pro průkaz viru SARS CoV-2 metodami molekulární analýzy.

## CAP USA (College of American Pathologists USA)

Od května 2020 spouští nový EHK program: „New PT Program for SARS-CoV-2“. Jedná se o zaslání kontrolních vzorků: 3 x 2 vzorky ročně. Zejména detekce genových oblastí N, E, RdRp, S, ORF-1. Vzhledem k perspektivě dalšího vývoje COVID-19 jde o prioritní a nezbytně nutný nástroj k zajištění a posouzení kvality metod a laboratoří.

## Kontroverze

Zde uvedené je vědomě redukováno jen na otázky laboratorní stránky věci a vyjadřuje osobní stanoviska

autorů. Omezená role laboratoří klinické biochemie v diagnostice viru SARS-CoV-2 je dána dnes už neobhájitelnou absencí genomických metod, přístrojů a analýz pracovníků ve větších nemocničních laboratořích. Projevila se zde dezintegrace laboratorních oborů v ČR, namísto potřebné integrace činností, vyžadovaných moderní laboratorní medicínou.

Mnohem moderněji působila činnost soukromých laboratoří (jedná se často o nadnárodní společnosti), kde integrace oborů je motivovaná ekonomickými zájmy a někde není omezená zastaralým sazebníkem laboratorních výkonů.

Vztah ke kanonickým metrologickým pravidlům laboratorní činnosti (validaci, verifikaci, kvalitě, řízení kvality, harmonizaci metod, analytických znaků metod atd.) nebyl a dosud není silnou stránkou celého procesu a podle nás se významně podílel a dosud podílí na kvalitě statistických dat stavu a průběhu pandemie. Telemedicína a digitalizace v čase pandemie důrazně demonstrovaly své možnosti a potřebu orientace na ně.

## Na závěr

Sled událostí je tak rychlý, že v době vytištění této práce může být leccos už trochu jinak. Navíc v současné, stále málo přehledné situaci mohou být některá tvrzení článku kontroverzní nebo i chybná. V tom případě by autoři samozřejmě přivítali, k této problematice diskusi.

## Literatura

1. Lippi G, Simundic AH, Plebani M.: Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020, doi:10.1515/cclm-2020-0285.
2. Odběr klinického materiálu z horních cest dýchacích pro diagnostiku COVID-19. Dostupné na webové adrese: <http://www.szu.cz>
3. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW.: The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol* doi:10.1128/JCM.00512-20.
4. Péré H, Podglajen I, Wack M, Flamarion E, Mirault T. a spol.: Nasal swab sampling for SARS-CoV-2: A convenient alternative in time of nasopharyngeal swab shortage. *J Clin Microbiol*, 2020, doi:10.1128/JCM.00721-20.
5. Westgard J, Westgard S.: COVID-19 Testing: Maintaining quality in a state of Emergency. Dostupné na: [www.westgard.com](http://www.westgard.com)
6. Dimech W.: Part 2. COVID-19 Testing: Maintaining quality in a state of Emergency. Dostupné na: [www.westgard.com](http://www.westgard.com)

7. Dietzen DJ.: Unleashing the Power of Laboratory Developed Tests: Closing gaps in COVID diagnosis and beyond. *J Appl Lab Med* 2020, doi:10.1093/jalm/jfaa.077/5827001.
8. Plebani M, Lippi G.: Molecular diagnostics at the times of SARS-CoV-2 outbreak. *Diagnosics* 2020, doi:10.1515/dxx-2020-0050.
9. SARS-CoV-2 Diagnostic performance data. Dostupné na: [www.finddx.org](http://www.finddx.org)
10. SARS-CoV-2 Diagnostic pipeline. Dostupné na: [www.finddx.org](http://www.finddx.org)
11. Lo YHD, Chiu RWK. : Racing Towards the Development of Diagnostics for a Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Clin Chem* 2020, 66/4:503-504.
12. Policy for diagnostic tests for Coronavirus Disease-2019 tests during the public health emergency (revised). Immediately in effect guidance for clinical laboratories, commercial manufacturers, and food and drug administration staff. May 4, 2020 U.S. Department of Health and Human Service . Dostupné na: [www.aacc.org](http://www.aacc.org).
13. Padoan A, Cosma C, Sciacovelli L, Faggian D, Plebani M.: Analytical performance of a chemiluminescence immunoassay for SARS-CoV-2 IgG/IgM and antibody kinetics. *Clin Chem Lab Med* 2020, doi: 10.1515/cclm-2020-0443.
14. Farnsworth ChW, Andersen NW: SARS-CoV-2 Serology much hype, little data. *Clin Chem* 2020, <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa107>.
15. AACC Smart Brief. Special report. 5. May 2020: FDA Issues Revised Policy on Antibody Tests. Dostupné na: [www.aacc.org](http://www.aacc.org).
16. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G.: 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.
17. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M.: Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med* 2020, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0398>.
18. Frater J, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ.: COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J. Lab Hematol* 2020, <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>.
19. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M. a spol.: The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clin Chem Lab Med* 2020, doi:10.1515/cclm-2020-0377.
20. Lippi G, Plebani M.: Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020, doi:10.1016/j.cca.2020.03.004.
21. Zanimotto M, Mion MM, Cosma C, Rinaldi D, Plebani M.: Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta* 2020, doi:10.1016/j.cca.2020.04.020.
22. Von Ahsen N.: Interpretationshilfe zu Laborwerten bei der COVID-19 Erkrankung. Dostupné na: [www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)
23. Lippi G, Adeli K, Ferrari M, Horvath AR, Koch D. a spol.: Biosafety measures for preventing infection from COVID-19 in clinical laboratories: IFCC taskforce recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2020, <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0633>.
24. Sung H, Yoo HK, Han MG, Lee SW, Lee H. a spol.: Preparedness and Rapid Implementation of External Quality Assessment Helped Quickly Increase COVID-19 Testing Capacity in the Republic of Korea. *Clin Chem* 2020, <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa097>.