

Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 roku

Aneks 2 do rekomendacji z 31 marca 2020 roku

**prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak¹, prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski²,
prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban³, dr hab. n. med. Jerzy Jaroszewicz⁴,
dr hab. n. med. Dorota Kozielowicz⁵, prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska⁵,
prof. dr hab. n. med. Anna Piekarska⁶, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon⁷,
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomasiewicz⁸, dr hab. n. med. Dorota Zarębska-Michaluk⁹**

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³ Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴ Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Bydgoszczy

⁶ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁷ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁸ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁹ Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

Podziękowanie: Dziękujemy prof. dr hab. n. med. Agnieszce Mastalerz-Migas za wniesienie konstruktywnych propozycji w zakresie dotyczącym podstawowej opieki zdrowotnej.

Jak cytować: Flisiak R., Parczewski M., Horban A., Jaroszewicz J., Kozielowicz D., Pawłowska M., Piekarska A., Simon K., Tomasiewicz K., Zarębska-Michaluk D.: Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020 roku. Aneks 2 do rekomendacji z 31 marca 2020 roku. *Med. Prakt.*, 2020; 11: 51–69

Skróty: ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) – zespół ostrej niewydolności oddechowej, COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, NAAT (*nucleic acid amplification test*) – test amplifikacji kwasów nukleinowych, PTEiLChZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) – reakcja odwrotnej transkrypcji i reakcja łańcuchowa polimerazy, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej 2

Wstęp

Ze względu na pojawiające się nowe dane z piśmiennictwa oraz gromadzone doświadczenia konieczne stało się dokonanie zmian w zaleceniach postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ), opublikowanych 31 marca 2020 roku z późniejszymi zmianami w zakresie farmakoterapii wprowadzonymi Aneksem 1 z dnia 8 czerwca 2020 roku.^{1,2}

Celem rekomendacji PTEiLChZ jest zaproponowanie praktycznych zaleceń dotyczących diagnostyki i farmakoterapii zakażeń SARS-CoV-2 przydatnych zarówno w warunkach podstawowej, jak i szpitalnej opieki zdrowotnej. Rekomendacje opierają się na opublikowanych wynikach badań, a także na doświadczeniach własnych, lecz nie obejmują szczegółowych zasad postępowania na oddziałach intensywnej terapii w zakresie wentylacji mechanicznej i pozaustrojowej oksygenacji membranowej.

Tabela. Zalecane postępowanie farmakologiczne w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2, z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
1 – stadium bezobjawowe lub skąpoobjawowe – SpO ₂ ≥95% – nie wymaga hospitalizacji	– leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen itd.) – spoczynek – nawodnienie doustne – glikokortykosteroidy są przeciwwskazane – antybiotyki i leki przeciwgrypowe są przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy – brak wskazań do stosowania witaminy D i heparyny drobnocząsteczkowej, o ile nie jest uzasadnione innymi schorzeniami – kontrola saturacji tlenowej – ewentualne wdrożenie systemu alarmowania zdalnego lekarzy rodzinnych i/lub ratownictwa medycznego (z wykorzystaniem pulsoksymetrów)	
2 – stadium pełnoobjawowe (namnażania wirusa) – SpO ₂ <95% – zwykle 1. tydz. choroby – wymaga hospitalizacji	remdesiwir <i>i.v.</i> 1 x dz., dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni lub/i osocze ozdrowieńców , zgodne grupowo w układzie ABO w objętości 200–400 ml; przetoczenie osocza ozdrowieńców podlega takim samym procedurom jak leczenie innymi preparatami krwi	– heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych – deksametazon u pacjentów otrzymujących remdesiwir i tlenoterapię, <i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i> 4 mg/d, począwszy od 2.–5. doby stosowania remdesiwiru, do końca 2. tyg. choroby – ewentualna antybiotykoterapia – leczenie objawowe – tlenoterapia – nawodnienie doustne lub dożylne
3 – stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa) – SpO ₂ <90% – zwykle 2. tydz. choroby – wymaga hospitalizacji	tocilizumab ^a (u osób ze zwiększonym stężeniem IL-6) <i>i.v.</i> 8 mg/kg (maks. 800 mg) w pojedynczej dawce (1-h wlew); przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–12 godz. lub/i deksametazon <i>i.v.</i> 8 mg/d przez 5 dni, potem 4 mg/d przez co najmniej 3 dni	– heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych – ewentualna antybiotykoterapia – leczenie objawowe – tlenoterapia nisko-/wysokoprzepływową – nawodnienie dożylne
4 – stadium ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) – brak efektów dotychczasowej farmakoterapii – konieczność wentylacji mechanicznej – wymaga hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	deksametazon <i>i.v.</i> 24 mg/d przez 5 dni, potem 12 mg/d przez 3 dni, następnie 4 mg/d przez 2 dni lub metyloprednizolon <i>i.v.</i> 1 mg/kg/d przez 5 dni, potem 40 mg/d przez 3 dni, następnie 10 mg/d przez 2 dni	– tlenoterapia wysokoprzepływową – wentylacja mechaniczna – pozaustrojowa oksygenacja membranowa (ECMO) – heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych – antybiotykoterapia – nawodnienie dożylne

^a Tocilizumab może być stosowany po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej.

Wprowadzone zmiany dotyczą leczenia podstawowego i wspomagającego w poszczególnych stadiach choroby (tab.), a także diagnostyki zakażeń SARS-CoV-2 i są konsekwencją szybkiego gromadzenia wiedzy o skuteczności lub nieskuteczności rozważanych opcji terapeutycznych.³ Wyniki kolejnych badań usankcjonowały celowość stosowania remdesiwiru w stadium namnażania wirusa oraz leków immunomodulacyjnych i/lub glikokortykosteroidów w stadium burzy cytokinowej.⁴⁻⁹ Ponadto podtrzymano zasadność stosowania osocza ozdrowieńców i heparyny drobnocząsteczkowej.^{10,11} Dowody na nieskuteczność

lopinawiru/rytonawiru, chlorochiny i hydrochlorochiny spowodowały ostateczne wykluczenie ich z terapii COVID-19.¹²⁻¹⁴ Pomimo podejmowanych badań nie dowiedziono zasadności stosowania leków takich jak: azytromycyna, fawipirawir, ruksoletinib, oseltamiwir, opaganib, werdineksor.

Zalecenia diagnostyczne

Uwagi wstępne

Badanie materiału potencjalnie zakaźnego (wymaz z górnych lub dolnych dróg oddechowych,

w tym wymazy z gardła, nosogardzieli, nosa, plwocina, ślina, płuczyny oskrzelowo-płucne), niezależnie od stosowanego rodzaju testu (testy molekularne, antygenowe i serologiczne) podlega procedurom bezpieczeństwa epidemiologicznego, aby zminimalizować ryzyko zakażenia personelu. Wyniki testów molekularnych oraz antygenowych nie decydują o aktywności replikacyjnej ani zakaźności wirusa, dlatego okresy zakaźności powinno się definiować na podstawie badań *in vitro*, a nie wyników badań diagnostycznych. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących okresu zakaźności w przypadku osób z niedoborem odporności i może on być wydłużony.¹⁵

Diagnostyka molekularna

Techniki wykrywające materiał genetyczny SARS-CoV-2 (*nucleic acid amplification testing* – NAAT), włączając technologie PCR z wykrywaniem sygnału w czasie rzeczywistym (*real-time* RT-PCR, *nested* PCR) czy metody amplifikacji izotermalnej, są podstawą rozpoznania aktywnego zakażenia SARS-CoV-2. Badaniu wykrywającemu materiał genetyczny wirusa powinny zostać poddane osoby spełniające kryteria przypadku podejrzanego COVID-19. Szybkie testy molekularne (wynik w ciągu 45–60 min) spełniają wszystkie wymogi stawiane przed metodami genetycznymi i są szczególnie przydatne w izbach przyjęć oddziałów zakaźnych i szpitalnych oddziałach ratunkowych, pozwalają bowiem podejmować decyzje o segregacji pacjentów. Optymalnym czasem pobrania testu molekularnego jest okres replikacji wirusa w nabłonku górnych dróg oddechowych, który zwykle trwa do 10. dnia od wystąpienia objawów klinicznych.¹⁶ Po tym okresie czułość testów molekularnych obniża się, osiągając po 14 dniu choroby wartości poniżej 50%.¹⁷

Badania serologiczne

Badania serologiczne oceniają odpowiedź humoralną na zakażenie SARS-CoV-2 w zakażeniu ostrym i po jego przebiegu. Choć u większości osób po potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniu SARS-CoV-2 wykrywano obecność przeciwciał neutralizujących, dane dotyczące długości utrzy-

mywania się przeciwciał po przebytych zakażeniu oraz trwałości funkcji ochronnej przeciwciał są niepełne.¹⁸ Testy serologiczne mogą krzyżowo wykrywać przeciwciała przeciw innym patogennym koronawirusom, a ryzyko reakcji krzyżowych zależy od rodzaju wykrywanych przeciwciał. W przypadku wszystkich testów serologicznych, włącznie z szybkimi testami kasetkowymi, należy z dużą ostrożnością podchodzić do informacji producenta o czułości i swoistości testów. Preferowana jest lokalna walidacja populacyjna czułości i swoistości testu. Badania serologiczne (technologie immunoenzymatyczne i ich odmiany), wykrywające przeciwciała, nie znajdują zastosowania w rozpoznawaniu wczesnego zakażenia SARS-CoV-2 ze względu na zbyt niską czułość. Mogą mieć zastosowanie do uprawdopodobnienia rozpoznania w przypadku pacjentów z ujemnymi wynikami badania molekularnego, **u których obserwuje się typowy obraz kliniczny** i radiologiczny, zwłaszcza w stadiach 2–4 choroby, a także do diagnostyki pozapalnych zespołów będących powikłaniem COVID-19, do badań epidemiologicznych oceniających stan uodpornienia populacji (zapadalność i modelowanie przebiegu epidemii) oraz do identyfikacji ozdowieńców w celu pozyskania terapeutycznego osocza (swoistych przeciwciał).

Szybkie testy immunoserologiczne

Aktualnie dostępne szybkie testy kasetkowe wykrywające przeciwciała nie powinny być stosowane – zarówno w diagnostyce aktywnej choroby, jak i w ocenie stanu uodpornienia – ze względu na niezwykle niską czułość i swoistość. Szybkie testy kasetkowe wykrywające przeciwciała powinny być walidowane i oceniane na podstawie wiarygodnych publikacji niezależnych od producenta testu, epidemiologii zakażeń SARS-CoV-2 i innych koronawirusów na danym terenie oraz doświadczenia własnego, weryfikowanego wynikami testów genetycznych.

Testy antygenowe

Praktyczne zastosowanie testów antygenowych jest ograniczone do początkowego okresu zakażenia, gdy ładunek wirusa w wykrywanym materia-

le jest najwyższy (typowo do 5–7 dni od początku objawów klinicznych w zależności od producenta testu). Większość testów antygenowych wykrywających białka SARS-CoV-2 charakteryzuje się średnią czułością i wysoką swoistością, dlatego zarówno wyniki ujemne, jak i dodatnie powinny być weryfikowane testem molekularnym. Testy antygenowe I generacji (konstruowane na początku pandemii) miały ograniczone zastosowanie w diagnostyce COVID-19 ze względu na czułość na poziomie około 40%. Testy antygenowe II generacji (np. wykrywające białko nukleokapsydu SARS-CoV-2), dostępne od września 2020 roku, wymagają dalszej oceny w praktyce klinicznej. Interpretacja wyników ujemnych musi być skorelowana z danymi klinicznymi i stadium choroby (w późnych stadiach choroby, takich jak stadium burzy cytokinowej i ARDS rośnie prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie ujemnego). Brak jest danych na temat zastosowania testów antygenowych w populacjach bezobjawowych oraz do oceny zakaźności. Charakterystyka stosowanego testu antygenowego musi zawierać nie tylko zakresy czułości i swoistości, ale również jasne określenie rodzaju wykrywanego antygeny (np. nukleokapsyd SARS-CoV-2 itd.); testy bez takiej charakterystyki nie powinny być stosowane ze względu na brak wiarygodności diagnostycznej.

Zalecenia terapeutyczne

Stadium 1

Zdecydowana większość chorych (80–90%) przechodzi zakażenie SARS-CoV-2 w sposób bezobjawowy lub skąpoobjawowy i nie wymaga hospitalizacji. Ta postać kliniczna może jednak w niektórych przypadkach stanowić stadium 1 choroby, poprzedzając jej pełnoobjawową postać w stadium 2 (tab.). Pacjenci w stadium 1, pozostający pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, zwykle nie wymagają żadnej terapii, a jedynie monitorowania stanu klinicznego. Pomocne w tym mogą być aktualnie testowane systemy elektronicznego monitorowania saturacji tlenem (SpO_2), która powinna być nie niższa niż 95%. Należy jednak pamiętać, że u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego wyjściowa saturacja bywa obniżona

i nie musi oznaczać narastania niewydolności oddechowej spowodowanej SARS-CoV-2. W przypadku wystąpienia objawów pacjenci mogą wymagać leków przeciwgorączkowych. Należy podkreślić, że u chorych w stadium 1 nie należy stosować glikokortykosteroidów. Udowodniono brak ich skuteczności u chorych niewymagających tlenoterapii. Jednocześnie ich przedwczesne zastosowanie może spowodować nasilenie replikacji wirusa i pogorszyć przez to rokowanie.⁷ Stosowanie antybiotyków, leków przeciw grypowych, witaminy D czy heparyny drobnocząsteczkowej nie jest wskazane z powodu zakażenia SARS-CoV-2, o ile nie uzasadnia tego inne schorzenie.

W przypadku pogorszenia stanu pacjenta należy rozważyć skierowanie do szpitala. W ocenie wskazań do hospitalizacji pomocna może być skala punktowa CRB-65, służąca do oceny ciężkości pozaszpitalnych zapaleń płuc, w której bierze się pod uwagę: zaburzenia świadomości (1 pkt), częstość oddechów $\geq 30/\text{min}$ (1 pkt), ciśnienie tętnicze krwi $\leq 90/60$ mm Hg (1 pkt), wiek > 65 lat (1 pkt). W przypadku uzyskania 2 punktów należy rozważyć skierowanie, a 3–4 punktów – skierować pacjenta do szpitala. Jeśli stan pacjenta jest dobry, należy wykorzystywać zdalne formy kontaktu (telefon, wideorozmowa) oraz możliwości samodiagnozy pacjenta (pomiar tętna czy liczby oddechów) oraz uczyć pacjenta na objawy alarmowe.

Stadium 2

Ewentualne nasilenie objawów COVID-19 wskazuje na rozwój stadium 2, w którym chorzy wymagają hospitalizacji z racji możliwej konieczności zapewnienia tlenoterapii, profilaktyki zmian zakrzepowo-zatorowych oraz leczenia przeciw-wirusowego (tab.). Jedynym aktualnie zarejestrowanym lekiem przeciwwirusowym jest remdesiwir, który powinien być stosowany przez 5 dni. Dłuższa terapia (pierwotnie zalecano 10 dni) nie przynosi dodatkowych korzyści.^{5,6,19} U chorych leczonych remdesiwirem i jednocześnie pozostających na tlenoterapii należy rozważyć włączenie małych dawek deksametazonu w celu zapobiegania burzy cytokinowej.⁷ W ramach terapii przeciw-wirusowej w tym stadium choroby można rozważyć zastosowanie osocza ozdrowieńców.

Stadium 3

Pogorszenie stanu klinicznego pomimo terapii przeciwwirusowej, czego wyrazem może być nasilenie duszności i spadek $SpO_2 < 90\%$ pomimo stosowania tlenoterapii, może świadczyć o rozwoju stadium 3, w którym kluczową rolę odgrywa burza cytokinowa. U części chorych ograniczenie jej groźnych dla życia następstw jest możliwe poprzez zastosowanie tocilizumabu będącego antagonistą receptorów interleukiny 6 (IL-6).^{9,20} W tym samym celu możliwe jest stosowanie niewielkich dawek glikokortykosteroidów (tab.).⁷

Stadium 4

Dalsze pogarszanie stanu pacjenta pomimo wdrożonego postępowania oznacza rozwój stadium 4, ARDS wymagającej przekazanie pacjenta do oddziału intensywnej terapii ze względu na wysokie prawdopodobieństwo konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej. W tym stadium choroby celowe jest nierzadko stosowanie relatywnie wysokich dawek glikokortykosteroidów i zwykle empirycznej antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania, obejmującej prawdopodobne czynniki mikrobiologiczne odpowiedzialne za zakażenia w konkretnym oddziale intensywnej terapii (tab. 1).

Ważne uwagi

1. Stosowanie remdesiwiru u chorych niewymagających tlenoterapii oraz u chorych po zakończeniu stadium namnażania wirusa (zwykle po upływie tygodnia od wystąpienia objawów) nie przynosi korzyści i jest merytorycznie nieuzasadnione.

2. Stosowanie antybiotyków (np. azytromycyny, chlorochiny, hydrochlorochiny, lopinawiru/rytonawiru oraz leków przeciwgrypowych (oseltamiwuru, fawipirawiru), a także witaminy D jest bezzasadne w odniesieniu do zakażenia SARS-CoV-2.

3. Stosowanie glikokortykosteroidów w stadium 1 może zwiększać ryzyko niekorzystnego przebiegu COVID-19 w następstwie możliwego wpływu na replikację wirusa. Stosowanie małych dawek glikokortykosteroidów w stadium 2 jest dopuszczalne pod warunkiem jednoczesowego podawania leków przeciwwirusowych (remdesiwiru).

PIŚMIENNICTWO

1. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp.: Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2020; 130: 352–357
2. Flisiak R., Horban A., Jaroszewicz J. i wsp.: Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 1 as of June 8, 2020. *Pol. Arch. Intern. Med.*, 2020; 130: 557–558
3. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D.: Knowledge is coming so fast that a meta-analysis of COVID-19 treatment is always too late. *Pol. Arch. Intern. ed.*, 2020; 130: 721–723
4. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. i wsp.: Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N. Engl. J. Med.*, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2007764
5. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S. i wsp.: Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2015301
6. Flisiak R., Zarębska-Michaluk D., Berkan-Kawińska A. i wsp.: Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020; submitted
7. Horby P., Lim W., Emberson J. i wsp.; RECOVERY Collaborative Group: Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436
8. Rosas I., Bräu N., Waters M. i wsp.: Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*, 2020; doi: 10.1101/2020.08.27.20183442
9. Tomasiewicz K., Piekarska A., Stempkowska-Rejek J. i wsp.: Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. *Expert Rev. Anti-infect. Ther.*, 2020; doi: 10.1080/14787210.2020.1800453
10. Tang N., Bai H., Chen X. i wsp.: Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18: 1094–1099
11. Ye M., Fu D., Ren Y. i wsp.: Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.*, 2020; doi: 10.1002/jmv.25882
12. Horby P., Mafham M., Bell J.L. i wsp.; RECOVERY Collaborative Group: Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 2020; doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4
13. Horby P., Mafham M., Linsell L. i wsp.; RECOVERY Collaborative Group: Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2022926
14. Kashour Z., Riaz M., Garbati M.A. i wsp.: Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2020; doi: 10.1093/jac/dkaa403
15. Widders A., Broom A., Broom J.: SARS-CoV-2: the viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect. Dis. Health*, 2020; 25: 210–215
16. Liu L., Liu W., Zhenget Y. i wsp.: A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes Infect.*, 2020; doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.008
17. Zhao J., Yuan Q., Wang H. i wsp.: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa344
18. Harvala H., Mehew J., Robb M.L. i wsp.: Convalescent plasma treatment for SARS-CoV-2 infection: analysis of the first 436 donors in England, 22 April to 12 May 2020. *Euro Surveill*, 2020; 25: 2001260.
19. Veklury – charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 15.10.2020)
20. Roactemra – charakterystyka produktu leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 15.10.2020)