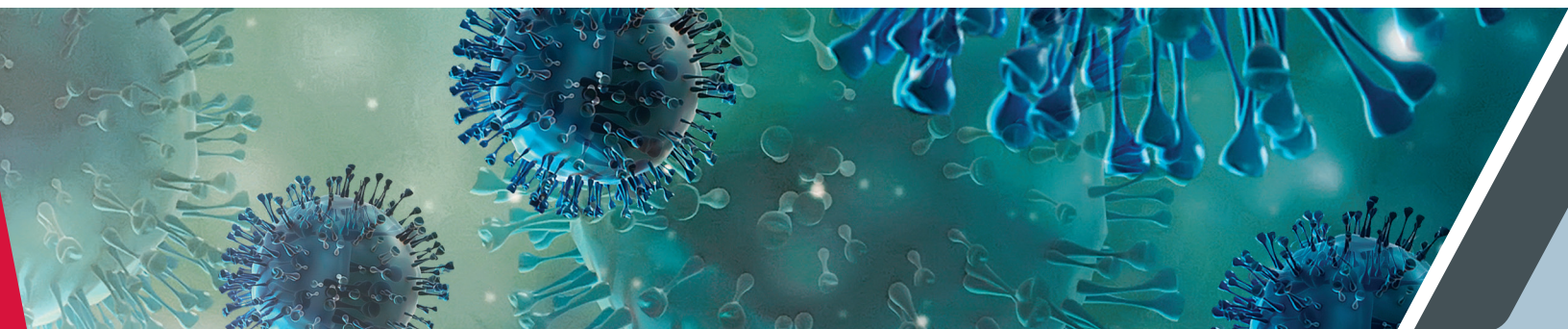


## Призыв к действию Орто

# Получение максимальной пользы от применения вакцин COVID-19 с использованием серологических тестов

Lily Li, MD, PhD,<sup>a</sup> Ivan Salgo, MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Директор по медицинским и научным связям, <sup>b</sup>Руководитель по медицине, клиническим и научным связям, Орто Кклиникал диагностикс



## Введение

С конца 2019 года мир продолжает бороться с беспрецедентной глобальной пандемией новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Эта пандемия мобилизовала общие усилия на разработку диагностических тестов, лекарств и вакцин против COVID-19.<sup>2,3,4</sup> В результате в рекордные сроки<sup>5</sup> было авторизовано значительное количество эффективных вакцин против COVID-19, играющих критическую роль в предоставлении защиты против инфекции SARS-CoV-2, чтобы, в конечном счете, взять пандемию под контроль.<sup>6-10</sup>

**Существует острая необходимость в идентификации суррогатных маркеров, т.е. уровней антител и титров, которые коррелируют с иммунной защитой.**

При наличии более чем 200 миллионов инфицированных индивидуумов и около 4,8 миллиардов уже введенных доз вакцин,<sup>11,12</sup> существует острая необходимость в идентификации суррогатных маркеров, т.е. уровней антител и титров, которые коррелируют с иммунной защитой от SARS-CoV-2, чтобы максимизировать преимущества от использования вакцин против COVID-19.<sup>13,14</sup> В регионах, где вакцины имеются в дефиците,

наличие корреляции с защитным иммунитетом позволит приоритизировать их назначение и оптимизировать календарь прививок для достижения более широкой защиты населения.<sup>15,16</sup> У вакцинированных, такая корреляция позволит определить факт достижения оптимального иммунного ответа и выявить особенности его формирования для групп с высоким риском, таких как пожилые люди и пациенты с ослабленным иммунитетом,<sup>17</sup> а также лиц, нуждающихся в бустерной дозе. Также, из-за снижения уровня антител, данные по корреляции будут показывать кто и когда нуждается в ревакцинации или в получении бустерной дозы для поддержания иммунной защиты.<sup>18</sup>

Уровни циркулирующих антител (титры) используются в качестве индикаторов вакцинации или иммунной защиты при инфекционных болезнях.<sup>19</sup> Пороговое значение уровня антител используется для определения уровня защиты при гепатите В, корреляция с титром ингибирующих геммагглютинирующих антител (ИГА) с 50%, 80% и 90% защитой установлена для вируса гриппа.<sup>21,22</sup>

## Нейтрализующие антитела – ключевой механизм иммунной защиты

Адаптивный иммунитет – это комбинированный результат клеточного и гуморального (антитела) иммунных ответов,<sup>23</sup> и антитела, служащие первой линией защиты, являются отличительным признаком гуморального иммунного ответа.<sup>24</sup> Нейтрализующие антитела – это подтип антител, часто направленных против поверхностных вирусных белков.<sup>25</sup>

SARS-CoV-2 инфицирует человеческие клетки используя спайковый (S) белок, который состоит из субъединиц S1 и S2.<sup>26</sup> Субъединица S1 содержит рецептор-связывающий домен (RBD), который способен специфически связываться с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) клеток-хозяина, запуская инфицирование.<sup>26</sup> Нейтрализующие антитела, в особенности долгоживущие иммуноглобулины класса G (IgG), которые ингибируют связывание S1/RBD с ACE2, блокируют механизм инфицирования и репликации вируса. Т.е., представляют собой ключевой механизм иммунной защиты.<sup>24,27</sup>

Показано, что разработанные моноклональные антитела к белку S1, которые проявляют нейтрализующую активность, являются эффективными лекарственными средствами для пациентов с COVID-19.<sup>28,29</sup> Нейтрализующие антитела к S белку являются ключевым активным компонентом реконвалесцентной плазмы, используемой для лечения тяжелых случаев COVID-19.<sup>30</sup> Практически все вакцины от COVID-19 таргетированы к S-белку для выработки нейтрализующих антител и предотвращения инфицирования SARS-CoV-2.<sup>31</sup> Несколько клинических исследований показали, что уровень нейтрализующих антител коррелирует с иммунной защитой.<sup>27</sup> Все эти наблюдения предполагают, что анти-S-нейтрализующие антитела представляют собой ключевой механизм индуцированной вакциной иммунной защиты.

## Нейтрализующие Anti-S антитела представляют собой ключевой механизм индуцированного вакциной иммунитета.

Обычно нейтрализующие антитела измеряются биологическими методами исследования, имитирующими вирусную инфекцию на культурах клеток.<sup>32</sup> Классическим тестом для измерения титра нейтрализующих антител является реакция нейтрализации бляшкообразования (PRNT)<sup>33</sup> вместе с широко используемыми псевдовиральными нейтрализующими тестами.<sup>34</sup> Однако тесты на вирус нейтрализацию трудоемки, отнимают много времени и не подходят для масштабирования в качестве рутинных тестов для повсеместного использования.<sup>33,34</sup> Ряд исследований показал, что результаты некоторых серологических тестов хорошо коррелируют с титром нейтрализующих антител и, таким образом, могут быть использованы в качестве суррогатных тестов для оценки уровня нейтрализующих антител и иммунной защиты в масштабах большой популяции пациентов.<sup>35</sup>

## Серологический тест для определения уровня антител и оценки иммунной защиты, достигнутой с помощью вакцин

С начала пандемии были разработаны сотни серологических тестов, включая 80 тестов, одобренных в ускоренном

порядке Управлением по контролю за медикаментами и продовольствием (FDA).<sup>36</sup> Эти тесты представлены в разных форматах, включая экспресс-тесты, лабораторные иммуноферментные анализы (ИФА) и высокопроизводительные автоматизированные хемилумесцентные тесты (ИХЛА).<sup>37</sup> Разные тесты нацелены на различные вирусные антигены, включая нуклеокапсидный (N) белок, S-белок, субъединицу S1 и RBD-домен. Эти тесты также выявляют различные изотипы антител, включая IgM, IgG, IgA или Total (все изотипы) и предоставляют результаты в качественном, полуколичественном или количественном формате.<sup>36</sup>

## Разнообразие серологических тестов на COVID-19 затрудняет сравнение результатов, поэтому критически необходима их стандартизация для перехода к следующей фазе контроля над пандемией.

Стоит отметить, что клинические характеристики тестов могут значительно варьироваться в отношении чувствительности и специфичности.<sup>36</sup> Следовательно, довольно затруднительно сравнивать результаты исследований, принимая во внимание все разнообразие серологических тестов на COVID-19, поэтому критически необходима их стандартизация для перехода к следующей фазе контроля над пандемией.<sup>38</sup>

Для решения этой проблемы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала международный стандарт для антител к SARS-CoV-2.<sup>39</sup> Данный стандарт разработан на основе пула плазмы реконвалесцентов и может быть использован для стандартизации и гармонизации серологических анализов, детектирующих нейтрализующие или связывающие антитела к SARS-CoV-2. Наличие международного стандарта позволит сравнивать и гармонизировать данные между лабораториями и, что наиболее важно, определить уровни антител, которые необходимы для оценки эффективности вакцин и терапии, уточнив наше понимание вирусной эпидемиологии.<sup>40</sup>

## Количественные анализы, калиброванные по международному стандарту ВОЗ, имеют ключевое значение для оценки иммунной защиты вакцин COVID-19 во времени и для сравнения данных различных исследований.

Таким образом, количественные анализы, калиброванные по стандарту ВОЗ, имеют ключевое значение для оценки иммунной защиты вакцин COVID-19 во времени и для сравнения данных различных исследований. Кроме того, тесты должны измерять долгоживущие иммуноглобулины класса G к S-белку, S1 субъединице или RBD, включая нейтрализующие антитела, обеспечивающие иммунную защиту.

Данные тесты также должны демонстрировать хорошую корреляцию с анализами на нейтрализующую активность (предпочтительно PRNT). Тесты необходимо использовать на полностью автоматизированных, высокопроизводительных платформах, способных справляться с большим объемом образцов и, совершенно точно, должны показывать превосходную клиническую чувствительность и специфичность.

## Поствакцинальное измерение уровня антител может предоставить множество клинических преимуществ, особенно для людей с ослабленным иммунитетом

Из-за индивидуальных различий, завершение полного курса вакцинации не гарантирует успешную индукцию иммунного ответа и иммунную защиту.<sup>14</sup> Показано, что небольшой процент людей не вырабатывает антитела после полного курса вакцинации<sup>41</sup>; и иммунный ответ также был ниже для пожилых людей.<sup>42</sup> Среди пациентов с ослабленным иммунитетом, например, реципиентов солидных органов,<sup>43</sup> пациентов с аутоиммунными заболеваниями, получающих высокие дозы кортикостероидов, противовоспалительных средств или иммуномодулирующих препаратов, большая доля или не имела после вакцинации детектируемого уровня антител, или имела существенно более низкий уровень.<sup>44,45</sup> Исследования показали, что некоторые реципиенты трансплантации солидных органов не показали детектируемого уровня антител даже после третьей бустерной дозы вакцины.<sup>46</sup> Ведение людей группы риска остается серьезной проблемой для системы здравоохранения. Таким образом, полезно оценить уровень поствакцинальных антител, чтобы выявить индивидуумов, которые могут не выработать антитела или могут иметь не «оптимальный» иммунный ответ, и предоставить им рекомендации о соответствующем поведении в целях самозащиты.

## Полезно оценить уровень поствакцинальных антител, чтобы выявить индивидуумов, которые могут не выработать антитела.

Для населения в целом, лонгитюдное измерение уровня антител позволит отследить ослабление иммунного ответа и, таким образом, определить необходимость ревакцинации.<sup>47</sup> Для индивидуумов, имеющих повышенный риск побочных реакций на вакцины, тестирование может помочь определить тот момент для введения бустера, когда он реально необходим.<sup>48</sup> Для регионов, где наблюдается дефицит вакцин, тестирование может помочь определить приоритетность постановки вакцин серонегативным пациентам и оптимизировать графики вакцинирования для охвата более крупных групп населения.<sup>14</sup>

## Нахождение порога уровня антител или корреляции с иммунной защитой

К настоящему моменту в мире было введено примерно 4,8 миллиарда доз вакцин. И как утверждалось в недавней статье журнала *Nature Medicine*, для вакцин против SARS-CoV-2 срочно необходимо установить корреляцию результата вакцинирования и защиты.<sup>13</sup> Недавние исследования показывают, что маркером для установления такой корреляции могут служить антитела к SARS-CoV-2.<sup>49,50</sup> Конечная цель состоит в том, чтобы установить универсальный порог уровня антител для иммунной защиты с использованием стандартизированных количественных методов.

## Конечная цель – установить универсальный порог уровня антител для иммунной защиты с использованием стандартизированных методов.

Пороговые значения защиты зачастую устанавливаются при проведении лонгитюдных ретроспективных исследований в большой и разнообразной популяции.<sup>27</sup> В недавнем исследовании была описана корреляция защиты против симптоматической инфекции SARS-CoV-2 вакцины AstraZeneca (AZD1222).<sup>50</sup> В этом исследовании были использованы четыре различных лабораторных анализа (анти-спайковый и анти-RBD иммуноанализы и два нейтрализационных анализа) для измерения уровня антител или же нейтрализующих титров антител. Для каждого из анализов были установлены собственные пороги для обеспечения защиты в 80% случаев. Другое исследование сообщает об иммунной корреляции вакцины Moderna (mRNA-1273) в клинических исследованиях эффективности.<sup>49</sup> Были использованы иммуноанализы на антиспайковые и анти-RBD IgG и псевдовиральные нейтрализационные тесты. Для каждого метода уровень антител или нейтрализационных титров обратно коррелировали с риском тяжелого течения инфекции.<sup>49</sup>

Так как в этих исследованиях использовались различные иммунохимические и нейтрализационные анализы, которые не были стандартизированы, пороговые уровни антител нельзя использовать с другими тестами, что ограничивает использование найденных защитных пороговых значений уровня антител. В попытке решить эту проблему, исследование, опубликованное в мае 2021 г. в журнале *Nature Medicine*, устанавливает корреляцию уровня нейтрализующих антител с иммунной защитой для симптоматических пациентов с COVID-19 при помощи моделирования на основе данных семи клинических исследований вакцин. Это исследование «стандартизировало» нейтрализационные тесты на основе титров реконвалесцентной плазмы и разработало предиктивную модель иммунной защиты в зависимости от уровня нейтрализации.<sup>49</sup>



Таким образом, существует острая необходимость определения защитных уровней при помощи стандартизированных анализов для лучшего ведения пациентов и для планирования следующих шагов в программе вакцинации COVID-19. Как указано в статье *Nature Medicine*: "... быстрый обмен данными и сотрудничество для поиска абсолютной корреляции с защитными уровнями должны быть приоритетом номер один для производителей вакцин, исследователей и регулирующих органов."<sup>13</sup>

## Заключение

По состоянию на середину августа было введено более 4,8 миллиарда доз вакцин, однако поставки по-прежнему являются проблемой для многих стран, а число инфицированных продолжает расти. Чтобы помочь остановить распространение SARS-CoV-2, существует критическая и срочная потребность для идентификации надежных, масштабируемых суррогатных маркеров оценки иммунной защиты от SARS-CoV-2 для руководства клиническими действиями. Клинические исследования вакцин от COVID-19 продемонстрировали корреляцию между уровнями антител или титров и иммунной защитой, тем не менее, эти исследования были проведены с использованием серологических и нейтрализационных тестов, результаты которых не могут быть легко сравнимы между собой или перенесены на другие тесты.

Для решения этой проблемы, ВОЗ разработала стандарт для количественных IgG тестов, таргетирующих S1-субъединицу или RBD SARS-CoV-2 с хорошей корреляцией к нейтрализационным анализам. Данные тесты могут помочь в оценке антительного ответа на вакцинацию, особенно в случае применения бустерной дозы вакцины. Кроме того, они помогут понять взаимосвязь между защитой и вспышками инфекции после вакцинации. В настоящее время проводятся более крупные популяционные исследования для лучшего понимания связи защиты от различных вакцин, в разных популяциях пациентов и против различных вариантов SARS-CoV-2.

Корреляция с защитным уровнем антител, установленная при помощи стандартизированных серологических тестов, послужит ценным инструментом для оценки иммунной защиты, особенно в случае пациентов с ослабленным иммунитетом, а также для других групп высокого риска и для выявления пациентов, которым требуется дополнительная бустерная ревакцинация. Тесты на антитела могут потенциально помочь пациентам с высоким риском развития побочных реакций, чтобы избежать ненужных бустерных доз. В регионах с дефицитом вакцин тестирование на антитела позволит приоритизировать введение вакцин и оптимизировать распределение доз.

Нет сомнений в том, что корреляция с защитным уровнем антител, установленная с помощью правильного серологического теста, поможет добиться максимальной пользы от вакцинирования, как на индивидуальном уровне, так и в масштабе глобальной популяции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Accessed August 19, 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Gitman MR, Shaban MV, Paniz-Mondolfi AE, Sordillo EM. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia. *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(7):1270. doi:10.3390/diagnostics11071270
3. Marei HE, Althani A, Afifi N et al. Pandemic COVID-19 caused by SARS-CoV-2: genetic structure, vaccination, and therapeutic approaches. *Mol Biol Rep*. 2021. doi:10.1007/s11033-021-06630-4
4. National Institutes for Health. Therapeutic management of hospitalized adults with COVID-19. Accessed August 19, 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
5. Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):104. doi:10.1038/s41541-021-00369-6
6. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Prevention and attenuation of COVID-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:320-329. doi:10.1056/NEJMoa2107058
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-416. doi:10.1056/NEJMoa2035389
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
9. Kumar S, Saurabh MK, Maharshi V. Efficacy and safety of potential vaccine candidates against coronavirus disease 2019: A systematic review. *J Adv Pharm Technol Res*. 2021;12(3):215-221. doi:10.4103/japtr.JAPTR\_229\_20
10. Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. *medRxiv*. [Preprint]. 2021:2021.08.06.21261707. doi:10.1101/2021.08.06.21261707
11. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. Accessed August 19, 2021. <https://covid19.who.int/>
12. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 dashboard. Accessed August 19, 2021. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
13. Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat Med*. 2021;27:1145-1153. doi:10.1038/s41591-021-01432-4
14. Lippi G, Henry BM, Plebani M. Anti-SARS-CoV-2 antibodies testing in recipients of COVID-19 vaccination: why, when, and how? *Diagnosics (Basel)*. 2021;11(6):941. doi:10.3390/diagnostics11060941
15. Kow CS, Hasan SS. Real-world effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine: a meta-analysis of large observational studies. *Inflammopharmacology*. 2021;29(4):1075-1090. doi:10.1007/s10787-021-00839-2
16. Zollner A, Watschinger C, Rössler A, et al. B and T cell response to SARS-CoV-2 vaccination in health care professionals with and without previous COVID-19. *EBioMedicine*. 2021;70:103539. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103539

17. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;385(7):661-662. doi:10.1056/NEJMc2108861
18. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science*. 2021:eabj4176. doi:10.1126/science.abj4176
19. Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis*. 2012;54(11):1615-1617. doi:10.1093/cid/cis238
20. Poorolajal J, Hooshmand E. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD008256. doi:10.1002/14651858.CD008256.pub3
21. Coudeville L, Bailleux F, Riche B, et al. Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza: development and application of a bayesian random-effects model. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:18. doi:10.1186/1471-2288-10-18
22. Dunning AJ, DiazGranados CA, Voloshen T, Hu B, Landolfi VA, Talbot HK. Correlates of protection against influenza in the elderly: results from an influenza vaccine efficacy trial. *Clin Vac Immuno*. 2016;23(3):228-235. doi:10.1128/CVI.00604-15
23. Manners C, Larios Bautista E, Sidoti H, Lopez OJ. Protective adaptive immunity against severe acute respiratory syndrome Coronaviruses 2 (SARS-CoV-2) and implications for vaccines. *Cureus*. 2020;12(6):e8399. doi:10.7759/cureus.8399
24. Castro Dopico X, Ols S, Lore K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med*. 2021;0:1-19. doi:10.1111/joim.13372
25. Dispinseri S, Secchi M, Pirillo MF, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in symptomatic COVID-19 is persistent and critical for survival. *Nat Commun*. 2021;12(1):2670. doi:10.1038/s41467-021-22958-8
26. Almejdi AM, Khoder G, Alchakee AS, Alsayid AT, Sarg NH, Soliman SSM. SARS-CoV-2 spike protein: pathogenesis, vaccines, and potential therapies. *Infection*. 2021;1-22. doi:10.1007/s15010-021-01677-8
27. Khoury D, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2011;27:1205-1211. doi:10.1038/s41591-021-01377-8
28. Baral PK, Yin J, James MNG. Treatment and prevention strategies for the COVID 19 pandemic: a review of immunotherapeutic approaches for neutralizing SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2021 Jul 5]. *Int J Biol Macromol*. 2021;186:490-500. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.07.013
29. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:382-393. doi:10.1038/s41577-021-00542-x
30. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in COVID-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
31. Malik YS, Kumar P, Ansari MI, et al. SARS-CoV-2 Spike protein extrapolation for COVID diagnosis and vaccine development. *Front Mol Biosci*. 2021;8:607886. doi:10.3389/fmolb.2021.607886
32. Larsen SE, Berube BJ, Pecor T, et al. Qualification of ELISA and neutralization methodologies to measure SARS-CoV-2 humoral immunity using human clinical samples. [Preprint] *bioRxiv*. 2021:2021.07.02.450915. doi:10.1101/2021.07.02.450915
33. Bewley KR, Coombes NS, Gagnon L, et al. Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by wild-type plaque reduction neutralization, microneutralization and pseudotyped virus neutralization assays. *Nat Protoc*. 2021;16:3114-3140. doi:10.1038/s41596-021-00536-y
34. Crawford KHD, Eguia R, Dingens AS, et al. Protocol and reagents for pseudotyping lentiviral particles with SARS-CoV-2 Spike protein for neutralization assays. *Viruses*. 2020;12(5):513. doi:10.3390/v12050513
35. Luchsinger LL, Ransegnola BP, Jin DK, et al. Serological assays estimate highly variable SARS-CoV-2 neutralizing antibody activity in recovered COVID-19 patients. *J Clin Microbiol*. 2020;58(12):e02005-e02020. doi:10.1128/JCM.02005-20
36. U.S. Food and Drug Administration. EUA authorized serology test performance. Accessed August 18, 2021. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>
37. Shi AC, Ren P. SARS-CoV-2 serology testing: Progress and challenges. *J Immunol Methods*. 2021;494:113060. doi:10.1016/j.jim.2021.113060
38. Gundlapalli AV, Salerno RM, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 serologic assay needs for the next phase of the US COVID-19 pandemic response. *Open Forum Infect Dis*. 2020;8(1):ofaa555. doi:10.1093/ofid/ofaa555
39. NIBSC. Coronavirus (COVID-19)-related research reagents available from the NIBSC. Accessed August 18, 2021. [https://www.nibsc.org/science\\_and\\_research/idd/cfar/covid-19\\_reagents.aspx](https://www.nibsc.org/science_and_research/idd/cfar/covid-19_reagents.aspx)
40. World Health Organization. WHO/BS.2020.2403 establishment of the WHO International Standard and reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibody. Accessed August 18, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2020.2403>
41. Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet*. doi:10.1016/S2213-2600(21)00220-4
42. Parry HM, Tut G, Faustini S, et al. BNT162b2 vaccination in people over 80 years of age induces strong humoral immune responses with cross neutralisation of P.1 Brazilian variant. *Lancet*. 2021. doi:10.2139/ssrn.3816840
43. Del Bello A, Abravanel F, Marion O, et al. Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021. doi:10.1111/ajt.16775
44. Ammitzbøll C, Bartels LE, Bøgh Andersen J, et al. Impaired antibody response to the BNT162b2 messenger RNA Coronavirus disease 2019 vaccine in patients with systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2021. doi:10.1002/acr2.11299
45. Drulovic J, Ivanovic J, Martinovic V, et al. Humoral response to SARS-CoV-2 and COVID-19 vaccines in patients with multiple sclerosis treated with immune reconstitution therapies. *Mult Scler Rel Dis*. 2021;54:103150. doi:10.1016/j.msard.2021.103150
46. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021. doi:10.1056/NEJMc2111462
47. Hamady A, Lee J, Loboda ZA. Waning antibody responses in COVID-19: what can we learn from the analysis of other coronaviruses? [Epub ahead of print]. *Infection*. 2021;1-15. doi:10.1007/s15010-021-01664-z
48. Mungmunpuntantip R, Wiwanitkit V. Letter to the Editor: Antibody response to SARS-CoV-2 vaccination, previous SARS-CoV-2 infection, and change to single-dose vaccination. *J Med Virolo*. 2021. doi:10.1002/jmv.27263
49. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy trial [Preprint]. *medRxiv*. 2021:2021.08.09.21261290. doi:10.1101/2021.08.09.21261290
50. Feng S, Phillips DJ, White T, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *medRxiv*. 2021. doi:10.1101/2021.06.21.21258528