

REF			SYSTEM
08946728190	08946728500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
ACTH	10206

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a hormonului adrenocorticotrop (ACTH) în plasma EDTA umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Hormonul adrenocorticotrop sau corticotropina este un hormon peptidic care constă din 39 de aminoacizi. Este produs în glanda pituitară anterioară a creierului, ca parte componentă a moleculei precursorilor pro-opiomelanocortina (POMC). Scindarea specifică țesuturilor are ca rezultat ACTH și o gamă de peptide înrudite.^{1,2}

ACTH stimulează formarea și secreția de glucocorticoizi (în special cortizol), prin cortexul suprarenal.

Producerea de glucocorticoizi este reglată de diverși factori.^{3,4,5,6} După stimularea (de ex., efort fizic sau bioritm), hipotalamusul secretă CRH (un hormon care eliberează corticotropină). CRH acționează asupra glandei pituitare, care, la rândul său, sintetizează și secretă ACTH. În final, ACTH stimulează secreția de glucocorticoizi prin glandele suprarenale. Concentrațiile ridicate de glucocorticoizi din sânge inhibă secreția de CRH și ACTH printr-un mecanism de retroacțiune negativă.

Concentrațiile de ACTH prezintă o variație zilnică, cu niveluri ridicate dimineața și scăzute seara. De aceea, ca și în cazul cortizolului, pentru interpretarea rezultatelor este important să se cunoască ora de recoltare a probei de plasmă.

Măsurarea ACTH din plasmă este utilă pentru diagnosticul diferențial al bolii Cushing (hipersecreție de ACTH), al ACTH autonom care produce țesut pituitar (de ex., sindromul Nelson), al hipopituitarismului cu deficiență de ACTH și al sindromului ACTH ectopic.^{7,8} În plus față de măsurarea cortizolului, determinarea ACTH poate fi utilizată împreună cu teste de suprimare sau de stimulare, pentru diagnosticarea originii supraproducerii de glucocorticoizi. În mod similar, măsurarea ACTH poate fi necesară la facilitarea diagnosticului diferențial pentru insuficiența adrenocorticală (boala lui Addison).⁹

ACTH care nu este produs de glanda pituitară este cunoscut ca ACTH ectopic;¹⁰ acesta este adesea asociat carcinomului pulmonar microcelular. În cazuri rare, ACTH ectopic poate fi cauzat de tumori timice, adenocarcinoame pancreatice sau carcinoide bronhiale. Aceste tumori secretă adesea precursori ai ACTH (POMC și pro-ACTH).

Testul Elecsys ACTH folosește 2 anticorpi monoclonali specifici pentru ACTH (9-12) și pentru capătul C-terminal (ACTH 36-39).

Datorită structurii antigene comune, anticorpii recunosc ACTH 1-39 activ biologic intact și precursorii ACTH, POMC și pro-ACTH.²

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 30 s din probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific anti-ACTH și un anticorp monoclonal specific anti-ACTH marcat cu un complex de ruteniu^a reacționează și formează un complex de tip sandwich.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.

- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas** link.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca ACTH.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5,8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-ACTH-Ab-biotină, 1 flacon, 7,2 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-ACTH (șoarece) 0.3 mg/l; MES^b soluție tampon 50 mmol/l, pH 6.2; conservant.
- R2 Anti-ACTH-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 7,2 ml:
Anticorp monoclonal anti-ACTH (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 0.3 mg/l; soluție tampon MES 50 mmol/l, pH 6.2; conservant.

b) MES = acid 2-morfolino-etan sulfonic

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:
Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:
Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

- P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.
- P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.
- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

- P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.
- P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

- P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea probelor

Numai specișenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Plasma EDTA K₂-și K₃-, recoltată cu utilizarea eprubetelor din sticlă siliconizată sau din plastic, deoarece ACTH se adsoarbe în eprubetele din sticlă nesiliconizată și astfel se reduc valorile ACTH ale probei.² Nu utilizați alte tipuri de probe de plasmă.

Criteriu pentru plasma K₂-EDTA: Panta 0.85-1.15 + coeficient de corelație ≥ 0.95 pentru compararea metodelor vs plasma EDTA K₃-.

A se utiliza numai fiole de recoltare prerăcite. După recoltarea sângelui, puneți imediat fiolele la gheață. Utilizați o centrifugă răcită pentru separarea plasmelor. Efectuați măsurarea probelor imediat sau congelați-le la -20 °C (± 5° C).

Stabil timp de 3 ore la 2-8 °C, urmate de 2 ore la 20-25 °C, 10 săptămâni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratori la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratori din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 08959820190, ACTH CalSet, pentru 4 x 1.0 ml
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, pentru 6 x 2.0 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l

- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată gravimetric cu ACTH sintetic produs de Roche.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl Multimarker.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe, fie în pg/ml, pmol/l sau ng/l (selectabile).

Factori de conversie: $\text{pg/ml} \times 0.2202 = \text{pmol/l}$
 $\text{pmol/l} \times 4.541 = \text{pg/ml}$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 428 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.248 mmol/l sau ≤ 400 mg/dl

Compus	Concentrație testată
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 400 UI/ml

Criteriu: Pentru concentrații de 1.5-20 pg/ml, deviația este ± 3 pg/ml. Pentru concentrații > 20-2000 pg/ml, deviația este ± 15 %.

Nu există efect hook la valori mari pentru concentrații ale ACTH de până la 1×10^6 pg/ml.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Cu toate acestea, în caz de medicație cu ACTH 1-24, nu se recomandă măsurarea ACTH, din cauza interferenței negative cu testul de tip sandwich.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

1.5-2000 pg/ml sau 0.330-440 pmol/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 1.5 pg/ml sau < 0.330 pmol/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 2000 pg/ml sau > 440 pmol/l.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blanc, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blanc = 1.00 pg/ml (0.220 pmol/l)

Limita de detecție = 1.5 pg/ml (0.330 pmol/l)

Limita de cuantificare = 3.0 pg/ml (0.661 pmol/l)

Limita de Blanc, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blanc este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blanc corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blanc și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blanc cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Nu este necesară datorită intervalului de măsurare larg.

Valori așteptate

Studiile despre testul Elecsys ACTH, utilizând probe de plasmă provenind de la 354 adulți aparent sănătoși, au furnizat următoarele rezultate (percentilele 5 și 95):

7.2-63.3 pg/ml (1.6-13.9 pmol/l)

Probele de plasmă au fost recoltate între 7-10 a.m.

Concentrațiile de ACTH variază considerabil în funcție de stările fiziologice. De aceea, rezultatele ACTH trebuie evaluate întotdeauna împreună cu concentrațiile de cortizol măsurate simultan.

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe cumulate de plasmă umană și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI

(Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitate		Precizie intermediară	
Probă	Medie pg/ml	SD pg/ml	CV %	SD pg/ml	CV %
Plasmă umană 1	3.79	0.170	4.5	0.272	7.2
Plasmă umană 2	25.9	0.334	1.3	0.746	2.9
Plasmă umană 3	52.8	0.675	1.3	1.54	2.9
Plasmă umană 4	886	9.66	1.1	25.1	2.8
Plasmă umană 5	1919	18.8	1.0	61.9	3.2
PC ^{c)} Multimarker 1	49.5	0.604	1.2	1.65	3.3
PC Multimarker 2	867	5.78	0.7	27.6	3.2

c) PC = PreciControl

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitate		Precizie intermediară	
Probă	Medie pmol/l	SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Plasmă umană 1	0.835	0.037	4.5	0.060	7.2
Plasmă umană 2	5.70	0.074	1.3	0.164	2.9
Plasmă umană 3	11.6	0.149	1.3	0.339	2.9
Plasmă umană 4	195	2.13	1.1	5.53	2.8
Plasmă umană 5	423	4.14	1.0	13.6	3.2
PC Multimarker 1	10.9	0.133	1.2	0.363	3.3
PC Multimarker 2	191	1.27	0.7	6.08	3.2

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys ACTH, [REF] 08946728190 (analizor **cobas e 801**; y), cu testul Elecsys ACTH, [REF] 07026684190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 146

Passing/Bablok¹¹ Regresie liniară
 $y = 1.02x + 3.46$ $y = 1.02x + 2.78$
 $r = 0.972$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 1.68 și 1838 pg/ml.

b) O comparație a testului Elecsys ACTH, [REF] 08946728190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys ACTH, [REF] 08946728190 (analizor **cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (pg/ml):

Numărul de probe măsurate: 182

Passing/Bablok¹¹ Regresie liniară
 $y = 0.969x - 0.500$ $y = 0.936x + 2.39$
 $r = 0.980$ $r = 0.998$

Concentrațiile probelor au fost între 2.41 și 1983 pg/ml.

Specificitatea analitică

Testul imunologic Elecsys ACTH 2-site măsoară ACTH 1-39 intact. În cazul adăugării de fragmente de ACTH sau peptide la o probă de plasmă a unui pacient cu o concentrație ACTH definită, nu s-a observat nicio interferență cu ACTH 1-10, ACTH 11-24, beta-MSH, beta-endorfina și POMC.

Fragmentele de ACTH (ACTH 1-17, ACTH 1-24, ACTH CLIP 18-39, ACTH 22-39, alfa-MSH 1-13) se pot lega la unul dintre anticorpi și astfel interferează negativ cu formarea complexului de tip „sandwich” și pot duce la valori mai scăzute de ACTH, precum se arată în tabelul de mai jos:

Reactivi încrucișați	Concentrație de reactiv încrucișat pg/ml	ACTH aparent pg/ml	Modificare la concentrația de ACTH pg/ml	Reactivitate încrucișată %
Niciunul; referință	0	55.4	nu se aplică	nu se aplică
ACTH 1-17	50000	16.9	- 38.5	- 0.077
	5000	50.9	- 4.5	- 0.089
	500	54.4	- 1.0	- 0.203
ACTH 1-24	50000	10.1	- 45.3	- 0.091
	5000	49.1	- 6.3	- 0.126
	500	55.3	- 0.1	- 0.022
ACTH 18-39 (CLIP)	50000	47.8	- 7.6	- 0.015
	5000	54.7	- 0.7	- 0.013
	500	55.8	0.4	0.075
ACTH 22-39	50000	7.58	- 47.8	- 0.096
	5000	37.5	- 17.9	- 0.357
	500	52.9	- 2.5	- 0.491
ACTH 1-13 (alpha-MS-H)	50000	29.2	- 26.2	- 0.052
	5000	51.4	- 4.0	- 0.080
	500	55.3	- 0.1	- 0.022

Referințe

- 1 Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neurosci* 2005;8:571-578.
- 2 Talbot JA, Kane JW, White A. Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. *Ann Clin Biochem* 2003;40:453-471.
- 3 Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:271-292.
- 4 Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:293-313.
- 5 Lin L, Achermann JC. The Adrenal. *Horm Res* 2004;62:22-29.
- 6 Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophyseal system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:132-149.
- 7 Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* 2002;1:79-94.
- 8 Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:403-421.
- 9 Napier C, Pearce SHS. Current and emerging therapies for Addison's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:147-153.
- 10 Oliver RL, Davis JR, White A. Characterization of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary* 2003;6:119-126.
- 11 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

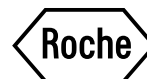
Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



REF			SYSTEM
09015124190	09015124500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AFP	10209

Rețineți

Valoarea măsurată a AFP din proba de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. Așadar rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare a AFP utilizată. Valorile AFP liber măsurate în probele de la pacienți rezultate din proceduri de testare diferite nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate.

Dacă procedura de testare a AFP suferă modificări în cursul monitorizării terapiei, atunci valorile AFP obținute până la schimbarea metodei trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode.

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea cantitativă in vitro a α_1 -fetoproteinei în serul și plasma umană.

Acest test este indicat pentru a fi folosit ca:

- Adjuvant în diagnosticul carcinomului hepatocelular (HCC).
- Adjuvant pentru gestionarea pacienților cu tumori de celule germinale non-seminomatoase.
- Ca și componentă în combinație cu alți parametri pentru evaluarea riscului de trisomie 21 (sindrom Down). Pentru diagnosticarea aberațiilor cromozomiale este necesară testarea suplimentară.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Alfa1-fetoproteina (AFP), o glicoproteină asemănătoare cu albumina, cu greutatea moleculară de aproximativ 70 kDa, se formează în sacul vitelin, în timpul vieții fetale, în celulele hepatice nediferențiate și în tractul gastrointestinal fetal.^{1,2}

Tumorile care sintetizează AFP sunt în general tumori testiculare cu celule germinale non-seminomatoase (NSGCT), tumori de sac vitelin ale ovarului și carcinom hepatocelular (HCC). În plus, AFP reprezintă o parte importantă a evaluării riscului pentru trisomia 21 în trimestrul al doilea de sarcină, împreună cu hCG+ β și alți parametri.³

Cancer testicular

Monitorizarea atentă a markerilor tumorali serici AFP și gonadotropina corionică umană (hCG) este esențială pentru gestionarea pacienților cu tumori cu celule germinale (GCT), deoarece acești markeri sunt importanți pentru diagnostic, ca indicatori de prognostic, pentru monitorizarea răspunsului la tratament și pentru detectarea recidivei timpurii.⁴ În plus, hCG și AFP reprezintă parametri importanți pentru estimarea ratei de supraviețuire a pacienților cu NSGCT avansate și sunt recomandați de Academia Națională de Biochimie Clinică pentru gestionarea acestor pacienți.⁵

Carcinom hepatocelular

Carcinomul hepatocelular (HCC) este în mod frecvent rezultatul unei boli hepatice avansate și poate apărea la pacienți cu și fără ciroză.⁶ AFP este recunoscută de mult timp drept biomarker pentru HCC și joacă un rol important în diagnosticul HCC. Valorile mult crescute ale AFP pot indica un carcinom hepatocelular primar și s-a demonstrat că nivelurile AFP cresc odată cu dimensiunea tumorii.⁷ Diagnosticul HCC s-a bazat în principal pe prezența caracteristicilor tipice observate în examinarea imagistică cu mediu de contrast, evaluarea histopatologică și nivelurile serice ale AFP.⁸ În timp ce AFP este ridicată în timpul hepato-carcinogenezei, aceasta poate fi prezentă și în alte tumori, precum cancerul testicular, embrionar sau gastric.^{9,10} AFP a raportat o sensibilitate între 39 și 65 % și o specificitate între 76 și 94 % la pacienți cu HCC.¹¹ Divergența dintre sensibilitatea și specificitatea AFP în aceste studii se datorează probabil unei diversități de

factori, inclusiv etiologii diferite, structuri de studiu diferite și valori cutoff diferite. În timp ce valorile AFP pot crește și în timpul regenerării hepatice, valori moderat crescute sunt depistate în ciroza alcoolică și hepatita virală acută.¹² Mai multe ghiduri de practică clinică recomandă monitorizarea prin ecografie abdominală a pacienților cu risc de a dezvolta HCC, în asocieri cu AFP.^{13,14,15}

Trisomia 21

Determinarea AFP aduce, de asemenea, o contribuție la evaluarea riscului pentru trisomia 21 (sindromul Down) în trimestrul al doilea de sarcină împreună cu hCG+ β și alți parametri, cum ar fi vârsta gestațională exactă și greutatea maternă.³ Într-o sarcină afectată de trisomia 21 concentrația de ser AFP în serul matern este scăzută iar concentrația hCG+ β este, cu aproximație, de două ori valoarea mediană normală.¹⁶ Riscul de trisomie 21 în trimestrul al doilea de sarcină poate fi calculat cu un software adecvat (consultați capitolul „Materiale necesare nefurnizate”) folosind algoritmul explicat de Cuckle et al.¹⁷ și parametrii specifici testului respectiv.^{18,19,20,21,22}

Procedura de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 6 μ l din probă, un anticorp monoclonal biotinitat specific AFP și un anticorp monoclonal specific AFP marcat cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip sandwich.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Reactivi – soluții de lucru

cobas e **pack** este etichetat ca AFP.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-AFP-Ab~biotină 1 flacon, 19.7 ml:
Anticorp monoclonal anti-AFP biotinitat (șoarece) 4.5 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.
- R2 Anti-AFP-Ab~ $Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 flacon, 19.7 ml:
Anticorp monoclonal anti-AFP (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 12.0 mg/l; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.
- H412 Nociv pentru organismele acvatice, cu efecte de lungă durată.

Prevenire:

- P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.
- P273 Evitați eliminarea în mediu.
- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

- P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.
- P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminare:

- P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenle din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, K₂-EDTA și K₃-EDTA.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + coeficient de corelație ≥ 0.95.

Stabil timp de 5 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 6 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 3 ori.

Nu a fost evaluat dacă este adecvată utilizarea probelor de plasmă pentru estimarea riscului de trisomie 21.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor.

Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratori la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratori din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 09227261190, AFP CalSet II, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pentru 4 x 3.0 ml sau REF 11731416190, PreciControl Universal, pentru 4 x 3.0 ml sau REF 08754551190, PreciControl HCC V2, pentru 4 x 1.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, diluant pentru probă 36 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- REF 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurilor
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Pentru calcularea riscului de trisomie 21:

- Un software adecvat, de exemplu, REF 05126193, SsdwLab (V5.0 sau mai nouă), licență pentru un utilizator
- REF 05195047, SsdwLab (V5.0 sau mai nouă), licență pentru mai mulți utilizatori
- REF 03271749190, HCG+β, 100 teste
- REF 07251025190, Elecsys HCG+β, 300 teste
- REF 03302652190, HCG+β CalSet, pentru 4 x 1.0 ml

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform primului Standard de Referință OMS 72/225.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când folosiți același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când folosiți același **cobas e** pack în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Tumor Marker sau PreciControl Universal sau PreciControl HCC V2.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe, fie în UI/ml, ng/ml, kUI/l, fie suplimentar în UI/l.

Factori de conversie: $UI/ml \times 1.21 = ng/ml$
 $ng/ml \times 0.83 = UI/ml$

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 1112 \mu mol/l$ sau $\leq 65 mg/dl$
Hemoglobină	$\leq 1.37 mmol/l$ sau $\leq 2200 mg/dl$
Intralipid	$\leq 1500 mg/dl$
Biotină	$\leq 4912 nmol/l$ sau $\leq 1200 ng/ml$
Factori reumatoizi	$\leq 1500 UI/ml$

Criteriu: Recuperare $\pm 0.4 UI/ml$ din valoarea inițială pentru probele $\leq 4 UI/ml$ și în intervalul $\pm 10 \%$ din valoarea inițială pentru probele $> 4 UI/ml$.

Nu există efect hook la doze mari pentru concentrații ale AFP de până la 1 milion UI/ml (1.21 milioane ng/ml).

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale pentru cancer. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale pentru cancer

Medicament	Concentrație testată (mg/l)
Doxorubicină	75
Ciclofosamidă	1000
Cisplatin	225
5-Fluorouracil	500
Metotrexat	1000
Tamoxifen	50

Medicament	Concentrație testată (mg/l)
Mitomycină	25
Carboplatin	1000
Etopozidă	400
Taxol	5.5

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

0.75-1000 UI/ml sau 0.908-1210 ng/ml (definit prin limita de blank și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de blank sunt exprimate ca $< 0.75 UI/ml$ sau $< 0.908 ng/ml$. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 1000 UI/ml$ sau $> 1210 ng/ml$ (sau până la 50000 UI/ml sau 60500 ng/ml pentru probele diluate de 50 ori).

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 0.75 UI/ml (sau 0.91 ng/ml)

Limita de detecție = 1.5 UI/ml (sau 1.82 ng/ml)

Limita de cuantificare = 2.25 UI/ml (sau 2.72 ng/ml)

Limita de Blank, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20 \%$.

Diluție

Probele cu concentrații ale AFP deasupra intervalului de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:50 (fie automat de către analizor, fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie $> 18 UI/ml$ ($> 21.8 ng/ml$).

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Valori așteptate

Rezultatele următoarelor studii care au utilizat testul Elecsys AFP sunt afișate mai jos:

a) Studiul multicentric „Analizorul Elecsys 2010” status septembrie 1997 și studiul intervalului de referință în Germania și Franța, date evaluate în septembrie 1998.

În probele de ser de la 646 persoane sănătoase au fost determinate următoarele valori AFP:

$\leq 5.8 UI/ml$ sau $\leq 7.0 ng/ml$ pentru 95 % dintre rezultate.

Valorile mediane ale AFP pentru numărul de săptămâni de sarcină încheiate (definite ca săptămâni de sarcină încheiate, începând din prima zi a ultimei menstruații):

Săptămâni	14	15	16	17	18	19
N	382	1782	2386	975	353	146
UI/ml	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/ml	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

Elecsys AFP

b) Studiul multicentric pentru determinarea valorilor de referință pentru evaluarea riscului de trisomie 21 în serul matern (studiul nr. BO1P019).

Au fost evaluate valorile din probele de ser de la un număr de 1753 femei însărcinate (relevante săptămânile de sarcină între 14 și 18).

În 5 centre clinice din Belgia, Franța și Germania au fost realizate determinări cu testul Elecsys HCG+β și testul Elecsys AFP.

Vârsta gestațională în zile, determinată ecografic, a fost dată pentru fiecare probă. Au fost calculate următoarele valori mediane prin analiza regresiei log-lineare a tuturor celor 1753 concentrații ale AFP comparativ cu vârsta gestațională, corespunzătoare săptămânilor respective (de ex. săptămâna 14 + 3 zile):

Săptămâni	14	15	16	17	18
UI/ml	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4
ng/ml	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Notă: Pentru testarea prenatală se recomandă ca valorile mediane să fie reevaluate periodic (la 1-3 ani) și ori de câte ori se schimbă metodologia.

Nu a fost verificată transferabilitatea valorilor de referință la probele de plasmă.

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Elecsys AFP ca adjuvant în diagnosticul HCC

Un studiu multicentric prospectiv (Studiul Roche nr. RD002542 și RD002543) pentru evaluarea performanței clinice a Elecsys AFP ca adjuvant în diagnosticul HCC a inclus 376 pacienți cu boală hepatică, dintre care 168 au avut HCC și 208 au avut o afecțiune hepatică, însă fără diagnostic de HCC (grup de control).

	Vârsta mediană	Sex (% bărbați)	Rasă				
			Asiatici (%)	Caucazieni (%)	De rasă neagră (%)	Altele (%)	Lipsă (%)
Control	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
HCC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

a) Intervalul de concentrații ale AFP în cazurile de HCC, comparativ cu controalele

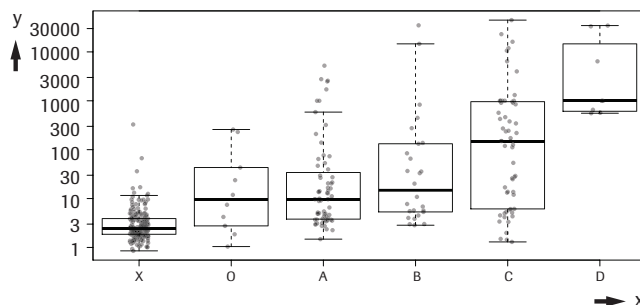
Tabelul și graficul următor prezintă intervalul de concentrații ale AFP în probele de la pacienți cu HCC, clasificat conform sistemului de stadializare Barcelona clinic liver cancer classification (BCLC)²³ comparativ cu controalele. Pentru cei 168 de pacienți cu diagnosticul de HCC, concentrația AFP a crescut odată cu progresia bolii, în special în stadiul târziu al bolii. Toate concentrațiile din tabel sunt în UI/ml și (ng/ml), iar concentrațiile din grafic sunt în UI/ml. Linia îngroșată din grafice reprezintă valoarea mediană.

Stadiul bolii	N	Min/Max	Media ± SD	Mediana	Percentila 25-75 ^{b)}
Control ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Timpuriu (Stadiul 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Stadiul 0 BCLC	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
Stadiul A BCLC	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Avansat (stadiile B, C și D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Stadiul B BCLC	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Stadiul C BCLC	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)

Stadiul bolii	N	Min/Max	Media ± SD	Mediana	Percentila 25-75 ^{b)}
Stadiul D BCLC	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

b) nu se calculează dacă mărimea eșantionului este 20 sau mai mică

c) În reprezentarea grafică de mai jos, acest grup este desemnat printr-un „X”



x ---> X: Control; O: Stadiul 0; A: Stadiul A; B: Stadiul B; C: Stadiul C; D: Stadiul D

y ---> AFP (UI/ml)

b) concentrația AFP și etiologia bolii

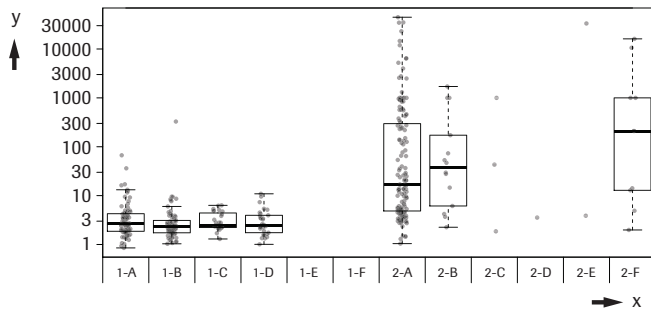
Următorul tabel și grafic prezintă concentrația AFP în funcție de etiologie pentru cele două grupuri de pacienți (Control, 1-A până la 1-F și HCC, 2-A până la 2-F). Toate concentrațiile din tabel sunt în UI/ml și (ng/ml), iar concentrațiile din grafic sunt în UI/ml. Linia îngroșată din grafice reprezintă valoarea mediană.

Etichetă	Etiologie ^{d)}	N	Min/Max	Media ±SD	Mediana	Percentila 25-75
1-A	Ciroză	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Hepatita B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Hepatita C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	NASH ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	ALD ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Altele	0	-	-	-	-
2-A	Ciroză	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Hepatita B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Hepatita C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	NASH	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	ALD	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Altele	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

d) Toate etiologiile sunt non-ciroze, cu excepția cirozei

e) Steatohepatită nealcoolică

f) Boală hepatică alcoolică



y ---> AFP (UI/ml)

c) Performanța clinică a testului Elecsys AFP în detectarea HCC

În cele ce urmează sunt prezentate sensibilitatea și specificitatea testului Elecsys AFP în detectarea HCC la o valoare cutoff de 165 UI/ml (200 ng/ml) și 16.5 UI/ml (20 ng/ml) și rezultatele analizei curbei ROC.

		Toate HCC	CHC în stadiu timpuriu ^{g)}	CHC în stadiu avansat ^{h)}
AFP cutoff 200 ng/ml	Sensibilitate (95 % CI) ⁱ⁾	31.5% (24.6%, 39.2%)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1% (34.6%, 55.8%)
	Specificitate (95 % CI)	99.5% (97.4%, 100%)		
AFP cutoff 20 ng/ml	Sensibilitate (95 % CI)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Specificitate (95 % CI)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
ROC ASC ^{j)}		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Stadiile BCLC 0, A

h) Stadiile BCLC B,C,D

i) Interval de încredere

j) Aria de sub curbă

d) Valorile AFP în diferite tipuri de afecțiuni benigne și maligne

Tabelul și graficul următor prezintă concentrația AFP în UI/ml și (ng/ml) într-un set de probe de la pacienți cu o afecțiune hepatică benignă, o boală imună sau o afecțiune malignă, cu excepția HCC (N total 397; vârsta mediană 54 ani, 58 % femei, 39 % asiatici și 61 % caucazieni).

Etichetă	Etiologie	N	Min/Max	Media ± (SD)	Mediană	Percentila 25-75
A	Boli hepatice benigne ^{k)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Artrită reumatoidă	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Boala Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colită ulcerativă	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Alte boli autoimune ^{l)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cancer pulmonar	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cancer mamar	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cancer renal	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-
I	Carcinom Cholangio	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)

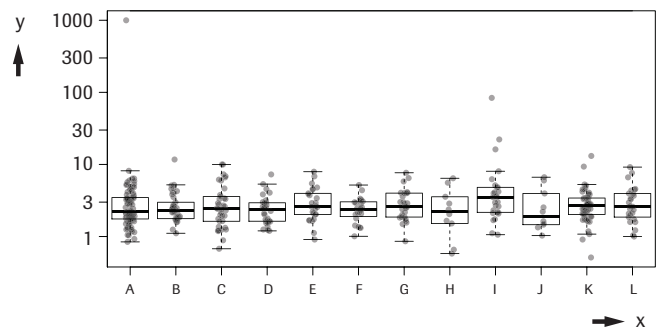
Etichetă	Etiologie	N	Min/Max	Media ± (SD)	Mediană	Percentila 25-75
J	Cancer pancreatic	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Alte cancere gastro-intestinale ^{m)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cancere ginecologice ⁿ⁾	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

k) Boală hepatică polichistică, chisturi simple, hiperplazie nodulară focală, hemangiom, adenom hepatocelular, boală hepatică alcoolică necrotică

l) Lupus eritematos sistemic, tiroidită autoimună

m) Cancer colorectal, gastric și esofagian

n) Cancer ovarian, endometrial și cancer de col uterin



y ---> AFP (ng/ml)

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Repetabilitate				
	Medie		SD		CV
	UI/ml	ng/ml	UI/ml	ng/ml	
Ser uman 1	2.23	2.70	0.078	0.095	3.5
Ser uman 2	1.80	2.18	0.073	0.088	4.1
Ser uman 3	5.51	6.67	0.088	0.107	1.6
Ser uman 4	16.0	19.4	0.379	0.459	2.4
Ser uman 5	156	189	2.81	3.40	1.8
Ser uman 6	458	554	7.18	8.69	1.6
Ser uman 7	927	1122	17.8	21.5	1.9
PC ^{o)} Tumor Marker1	7.93	9.60	0.116	0.140	1.5
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	1.72	2.08	2.3
PC Universal1	10.8	13.1	0.226	0.273	2.1
PC Universal2	53.9	65.2	1.17	1.42	2.2
PC 1 HCC V2 ^{p)}	3.20	3.87	0.049	0.059	1.5
PC 2 HCC V2 ^{q)}	75.0	90.8	1.14	1.38	1.5

o) PC = PreciControl

p) PC 1 HCC V2 = PreciControl HCC V2, Nivel 1

q) PC 2 HCC V2 = PreciControl HCC V2, Nivel 2

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Precizie intermediară				
	Medie		SD		CV
	UI/ml	ng/ml	UI/ml	ng/ml	
Ser uman 1	2.23	2.70	0.084	0.102	3.8
Ser uman 2	1.80	2.18	0.076	0.091	4.2
Ser uman 3	5.51	6.67	0.133	0.161	2.4
Ser uman 4	16.0	19.4	0.441	0.534	2.8
Ser uman 5	156	189	3.74	4.53	2.4
Ser uman 6	458	554	10.7	12.9	2.3
Ser uman 7	927	1122	22.4	27.1	2.4
PC Tumor Marker1	7.93	9.60	0.170	0.206	2.1
PC Tumor Marker2	75.0	90.8	2.23	2.70	3.0
PC Universal1	10.8	13.1	0.271	0.328	2.5
PC Universal2	53.9	65.2	1.40	1.69	2.6
PC 1 HCC V2	3.20	3.87	0.073	0.088	2.3
PC 2 HCC V2	75.0	90.8	1.89	2.29	2.5

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizor **cobas e 801**; y) cu testul Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (**cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 188

Passing/Bablok²⁴ Regresie liniară
 $y = 0.974x - 0.092$ $y = 0.968x + 0.993$
 $r = 0.985$ $r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 1.23 și 954 UI/ml.

b) O comparație a testului Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (analizor **cobas e 402**; y) cu testul Elecsys AFP, [REF] 09015124190 (**cobas e 801**; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe serice măsurate: 190

Passing/Bablok²⁴ Regresie liniară
 $y = 0.986x - 0.121$ $y = 0.993x - 0.345$
 $r = 0.991$ $r = 1.00$

Concentrațiile probelor au fost între 1.08 și 999 UI/ml.

Referințe

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.

- 8 Gonzalez SA and Keffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.
- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Rezumatul caracteristicilor de siguranță și performanță poate fi consultat aici:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

	Conținutul kitului
	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
	Reactiv
	Calibrator
	Volum pentru reconstituire
	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2022, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6606



Elecsys Anti-CCP

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
07251670190	07251670500	100	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
ACCP	10084

Rețineți

Valoarea măsurată a anti-CCP a probei de la pacient poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. De aceea, rezultatul de laborator trebuie să conțină întotdeauna o informare privind metoda de testare anti-CCP utilizată. Valorile anti-CCP măsurate în probele de la pacienți rezultate din proceduri de testare diferite nu pot fi comparate direct între ele și ar putea reprezenta cauza interpretărilor medicale eronate. Astfel, rezultatele raportate de laborator medicului trebuie să includă: „Următoarele rezultate au fost obținute cu testul Elecsys Anti-CCP. Rezultatele obținute cu testele altor producători nu pot fi utilizate interschimbabil.”

Scopul utilizării

Test imunologic pentru măsurarea semi-cantitativă in vitro a autoanticorpilor IgG umani ai peptidelor ciclice citrinate, în serul uman. Rezultatele testului sunt destinate utilizării ca adjuvant în diagnosticul artritei reumatoide, împreună cu alte constatări clinice și de laborator.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie cobas e.

Prezentare generală

Artrita reumatoidă (AR) este una dintre cele mai des întâlnite afecțiuni autoimune, care afectează 0.5-1 % din populația lumii. Această boală sistemică se caracterizează prin inflamația cronică a articulațiilor sinoviale și degenerarea progresivă a articulațiilor, ducând în final la dizabilitatea indivizilor afectați.¹

Diagnosticul AR se bazează adesea pe manifestările clinice și testele de laborator precum factorul reumatoid (RF) și proteina C-reactivă (CRP). Cu toate acestea, RF nu este specific AR și poate fi prezent la persoanele în vârstă dar sănătoase sau la pacienți cu alte boli autoimune sau infecțioase, iar CRP este un marker inflamator general.

Recent, identificarea citrulinei ca țintă a unui întreg set de autoanticorpi precum factorul anti-perinuclear (APF), anticorpii anti-keratină (AKA), anticorpii anti-filagrină (AFA) etc. detectați în serurile pacienților cu AR a condus la dezvoltarea testelor anti-CCP care dețin o specificitate mare pentru AR. Datele de performanță clinică a testelor anti-CCP au fost îmbunătățite în continuare de utilizarea peptidelor citrinate multiple, având drept rezultat o a doua generație de teste anti-CCP.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}

Testul Elecsys Anti-CCP utilizează un set de peptide ciclice citrinate, fiind astfel denumit un test de a doua generație.

În 2010, Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR) și Liga Europeană împotriva Reumatismului (European League against Rheumatism – EULAR) au dezvoltat noi criterii de clasificare pentru RA pentru a îmbunătăți diagnosticul precoce. Testul Anti-CCP ca element de diagnostic unic a fost adăugat la recomandare.¹² Asocierea puternică a anticorpilor anti-CCP și a RA a fost confirmată într-un studiu observațional cu 1162 de pacienți.¹³

Metoda de măsurare

Principiul testului cu IgG-captură. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 9 μ l din probă se incubează cu peptide ciclice citrinate biotinate și un anticorp monoclonal rutenilat[®] împotriva IgG uman, care formează un complex în prezența anticorpilor specifici anti-CCP prezenți în probă.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin cobas link.

a) Complex Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul cobas e (M, R1, R2) este etichetat ca ACCP.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 5.8 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 CCP-biotină, 1 flacon, 9.9 ml:
Peptide ciclice citrinate biotinate (sintetice) aprox. 1.1 μ g/ml, soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 5.0; conservant.
- R2 IgG anti-uman agregat-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 10.3 ml:
Anticorp IgG anti-uman monoclonal rutenilat (murin) 0.75 μ g/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 6.0; conservant.

ACCP Cal1 Calibrator 1 anti-CCP (liofilizat), 2 flacoane pentru 1.0 ml fiecare:
Anticorpi anti-CCP (umani) aprox. 20 U/ml în matrice de ser uman.

ACCP Cal2 Calibrator 2 anti-CCP (liofilizat), 2 flacoane pentru 1.0 ml fiecare:
Anticorpi anti-CCP (umani) aprox. 200 U/ml în matrice de ser uman.

Calibratori: Valorile de calibrare exacte specifice lotului sunt disponibile via cobas link.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

Elecsys Anti-CCP

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminare:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante. Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și nu conțin HBsAg sau anticorpi anti-HCV sau HIV. Metodele de testare utilizează teste care au fost aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau care sunt în conformitate cu reglementările legale aplicabile privind punerea pe piață în Uniunea Europeană a dispozitivelor medicale de uz uman pentru diagnosticarea in vitro.

Calibratorii (ACCP Cal1 și ACCP Cal2) au fost preparați exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă HBsAg sau anticorpi anti-VHC și HIV.

Cu toate acestea, întrucât nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{14,15}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizat și sunt furnizați în pachete **cobas e**.

Calibratori

Dizolvați cu atenție conținutul unui flacon prin adăugarea a exact 1.0 ml de apă distilată sau deionizată și lăsați-l închis timp de 15 minute pentru reconstituire. Amestecați cu atenție, evitând formarea de spumă. Transferați calibratorii reconstituiți în flacoanele goale furnizate, cu capac aplicat și etichetate (CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe flacoanele suplimentare. Depozitați alicotele imediat la -20 °C.

Efectuați o singură procedură de calibrare per alicotă.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea pachetului cobas e :	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
soluțiile de calibrare liofilizate	până la data expirării indicată
calibratori reconstituiți la -20 °C	8 săptămâni (congeleți o singură dată)
în analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 8 zile la 2-8 °C, 12 luni la -20 °C (± 5 °C).

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente și probele decongelate înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

- 2 x 6 etichete pentru flacoane
- 4 flacoane goale, cu capac aplicat și etichetate

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 05031664190, PreciControl Anti-CCP, pentru 4 x 2.0 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**
- Apă distilată sau deionizată
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
 - [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibratori:

Poziționați calibratorii reconstituiți în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată folosind un test anti-CCP de a doua generație, disponibil pe piață.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea ACCP Cal1 și ACCP Cal2.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind ACCP Cal1, ACCP Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-CCP.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe în U/ml.

Limitări – interferențe

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 427 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 25 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.311 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 500 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 287 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 70 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 150 \text{ UI/ml}$
IgA	$\leq 0.4 \text{ g/dl}$
IgM	$\leq 0.230 \text{ g/dl}$

Criteriu: Pentru concentrații de 8-25 U/ml, deviația este $\leq 5 \text{ U/ml}$. Pentru concentrații $> 25 \text{ U/ml}$, deviația este $\leq 15 \%$.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică $> 5 \text{ mg/zi}$), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Autoanticorpii sunt eterogeni, iar acest fapt dă naștere unor fenomene de diluție neliniară la anumite probe individuale.

Nu există efect „hook” la doze mari pentru concentrații ale anti-CCP de până la 7000 U/ml.

IgG (hipergamaglobulinemia)

Interferența cu nivelurile patologice ale IgG nespecifice nu poate fi exclusă.

Rezultatele testului anti-CCP pot fi fals negative la pacienții cu hipergamaglobulinemie. Rezultatele provenind de la pacienții cu această afecțiune nu trebuie utilizate în scopuri diagnostice.

Cu toate acestea, incidența AR și a gamopatiei la același pacient a fost raportată ca fiind foarte scăzută.¹⁶

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 farmaceutice de uz curent și suplimentar pe metotrexat și prednisolon. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

8-500 U/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca $< 8 \text{ U/ml}$. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca $> 500 \text{ U/ml}$.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 7 U/ml

Limita de detecție = 8 U/ml

Limita de cuantificare = 8 U/ml

Limita de Blank, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de $\leq 20 \%$.

A fost măsurată folosind probe cu concentrații scăzute de anti-CCP.

Diluție

Probele cu concentrații de anti-CCP peste intervalul de măsurare pot fi diluate manual utilizând un ser amestecat negativ anti-CCP. Diluția recomandată este între 1:2 și 1:5.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

Notă: Autoanticorpii sunt eterogeni, iar acest fapt dă naștere unor fenomene de diluție neliniară la anumite probe individuale.^{17,18}

Valori așteptate

În cadrul unui studiu extern efectuat cu ajutorul testului Elecsys Anti-CCP pe probe provenind de la 420 indivizi sănătoși asimptomatici, 792 pacienți cu AR confirmată și 907 pacienți cu alte afecțiuni reumatice și non-reumatice, a fost înregistrat un cutoff optim de 17 U/ml ; probele cu o concentrație $\geq 17 \text{ U/ml}$ fiind considerate pozitive pentru anti-CCP (pentru detalii consultați secțiunea „Sensibilitate și specificitate clinică”).

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, seruri umane cumulate și controale într-un protocol modificat (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitate		Precizie intermediară	
Probă	Media U/ml	SD U/ml	CV %	SD U/ml	CV %
Ser uman 1	13.4	0.202	1.5	0.291	2.2
Ser uman 2	15.2	0.189	1.2	0.261	1.7
Ser uman 3	21.8	0.307	1.4	0.393	1.8
Ser uman 4	112	1.42	1.3	1.64	1.5
Ser uman 5	252	2.90	1.2	3.15	1.3
Ser uman 6	470	8.71	1.9	9.12	1.9
PC ^{b)} Anti-CCP 1	17.8	0.282	1.6	0.436	2.4
PC Anti-CCP 2	88.5	0.824	0.9	1.54	1.7

b) PC = PreciControl

Sensibilitatea si specificitatea clinică

Într-o cohortă de 792 pacienți cu AR confirmată, 420 indivizi sănătoși asimptomatici și 907 pacienți cu alte afecțiuni reumatice și non-reumatice, a fost înregistrat un cutoff optim de 17 U/ml. La această valoare de cutoff, sensibilitatea a fost calculată ca fiind 67.4 %, cu o specificitate de 97.0 %. Zona de sub curba caracteristicii operative a receptorului (ROC) a fost 0.85.

Starea de sănătate a celor 420 de voluntari sănătoși asimptomatici (213 bărbați, 207 femei) a fost confirmată printr-un profil standard de biochimie clinică și hematologie și la o examinare medicală sumară. În mod special, din acest grup au fost excluse valorile ridicate ale CRP, numărul de leucocite ridicat și nivelurile ridicate ale acidului uric. A fost exclus istoricul familial al afecțiunilor reumatice/autoimune, prin intermediul unui chestionar medical.

Grupul de pacienți cu AR confirmată a constat din pacienți cu o durată necunoscută a bolii, precum și din pacienți cu o durată cunoscută a bolii de mai mult de 2 ani sau mai puțin de 2 ani. Durata bolii a fost măsurată din momentul diagnosticării cu AR de către un specialist reumatolog.

	N	Număr de probe găsite pozitive cu ajutorul testului Elecsys Anti-CCP	Sensibilitate %
Total probe AR	792	534	67.4
AR, > 2 ani	378	273	72.2

Specificitatea clinică

	N	Număr de probe găsite negative cu ajutorul testului Elecsys Anti-CCP	Specificitate %
Total probe non-AR	1327	1287	97.0
Sănătoși	420	416	99.0
Total probe afecțiuni non-AR	907	871	96.0
Subseturi afecțiuni non-AR:			
Afecțiuni țesut conector	166	157	94.6
Vasculitide	47	43	91.5
Spondiloartropatii	146	138	94.5
Alte afecțiuni reumatologice	108	106	98.1
Boli inflamatorii ale intestinelor	52	52	100

	N	Număr de probe găsite negative cu ajutorul testului Elecsys Anti-CCP	Specificitate %
Afecțiuni autoimune non-reumatice	31	29	93.5
Insuficiență renală	31	30	96.8
Ciroza ficatului	26	24	92.3
Boli infecțioase	300	292	97.3

Compararea metodelor

Un subset al totalului de probe, descris pentru determinarea performanței clinice a testului Elecsys Anti-CCP, a fost de asemenea utilizat la compararea testului Elecsys Anti-CCP cu un test ELISA anti-CCP de generația a doua, cu placă micro-titr, disponibil pe piață. Testul respectiv a fost utilizat conform instrucțiunilor de utilizare furnizate în prospect. Utilizând un cutoff ≥ 17 U/ml pentru testul Elecsys anti-CCP, au fost obținute următoarele rezultate:*

N = 1606		Test anti-CCP de a doua generație, disponibil pe piață	
		pozitiv	negativ
Testul Elecsys Anti-CCP	pozitiv	428	18
	negativ	26	1134

	Total	Concordanță probe în ambele teste	Concordanță %	Intervalul de încredere 95 %
Concordanță pozitivă	454	428	94.3	91.7-96.2
Concordanță negativă	1152	1134	98.4	97.5-99.1

Concordanță în subgrupe clinice

Grup non-AR	992	968	97.6	96.4-98.4
Grup AR	614	594	96.7	95.0-98.0
Concordanță la toate probele	1606	1562	97.3	96.3-98.0

* Datele reprezentative, rezultatele de la laboratoare individuale pot diferi.

Rezultatele obținute au fost de asemenea utilizate pentru a efectua o analiză ROC (caracteristica operativă a receptorului). Aria de sub curbă ASC pentru testul Elecsys Anti-CCP a fost 0.86 (intervalul de încredere 95 %: 0.84-0.88) și 0.81 (intervalul de încredere 95 %: 0.79-0.84) pentru testul anti-CCP de generația a doua, disponibil pe piață, utilizat în cadrul acestei comparații a metodelor, indicând astfel că ambele teste sunt comparabile în ceea ce privește diferențierea lor clinică.

a) o comparație a testului Elecsys Anti-CCP, [REF] 07251670190 (analizor **cobas e** 801; y) cu testul Elecsys Anti-CCP, [REF] 05031656190 (**cobas e** 601; x) a dus la următoarea corelație (U/ml):
Numărul de probe măsurate: 276

Passing/Bablok¹⁹
$$y = 1.001x + 0.248$$
$$T = 0.955$$

Regresie liniară

$$y = 1.010x + 0.565$$
 $r = 0.990$

Concentratia probei a fost între 8.34 si 499 U/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Anti-CCP, [REF] 07251670190 (analizor **cobas e** 402; y) cu testul Elecsys Anti-CCP, [REF] 07251670190 (**cobas e** 801; x) a dus la următoarele corelații (U/ml):

Numărul de probe măsurate: 124

Passing/Bablok¹⁹
$$y = 0.983x - 0.103$$

Regresie liniară

$$y = 0.962x + 2.25$$

Elecsys Anti-CCP

cobas®

$r = 0.987$

$r = 0.999$

Concentrațiile probelor au fost între 10.3 și 483 U/ml.

Referințe

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016; epub ahead of print.
- Raptoulou A, Sidiropoulos P, Katsouraki M. Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: Evolving concepts. Crit Rev Clin Lab Sci 2007;44:339-363.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. American College of Physicians 2007;146:797-808.
- Schellekens GA, De Jong B, van den Hoogen F, et al. Citrulline is an Essential Constituent of Antigenic Determinants Recognized by Rheumatoid Arthritis-specific Autoantibodies. J Clin Invest 1998;101:273-281.
- Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-SA antibodies target citrullinated vimentin. Arthritis Res Ther 2004;6:R142-150.
- Vossenaar ER, Radstake TRD, van der Heijden A, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. Ann Rheum Dis 2004;63:373-381.
- Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ, et al. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. BioEssays 2003;25:1106-1118.
- Zendman AJW, van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006;45:20-25.
- Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Ann Rheum Dis 2006;65:845-851.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 2003;48:2741-2749.
- Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis (A Study of Serial Measurements in Blood Donors). Arthritis & Rheumatism 2004;50:380-386.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Arthritis & Rheumatism. American College of Rheumatology 2010;62(9):2569-2581.
- Payet J, Goulvestre C, Bialé L, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients J Rheumatol 2014;41:2395-2402.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Kelly C, Baird G, Foster H, et al. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991;50:290-294.
- Klee GG. Interferences in hormone immunoassays. Clin Lab Med 2004;24:1-18.
- Ismail AAA. On detecting interference from endogenous antibodies in immunoassays by doubling dilution test. Clin Chem Lab Med 2007;45(7):851-854.
- Bablock W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog. Roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum după reconstituire sau omogenizare
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim

www.Roche.com

+800 5505 6606



Elecsys Anti-HBc IgM

cobas®

REF			SYSTEM
07026811190	07026811500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHBCIGM	10040

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă in vitro a anticorpilor IgM anti antigenul central al virusului hepatitei B în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Performanța testului a fost stabilită și certificată de către un Organism Notificat în concordanță cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru uz diagnostic și pentru testarea donațiilor de sânge.

Prezentare generală

Virusul hepatitei B (HBV) se transmite prin expunerea percutanată sau a mucoaselor la sânge infectat sau la diferite lichide corporale inclusiv salivă, lichid menstrual, vaginal sau seminal.¹ Majoritatea pacienților adulți se recuperează complet după infecția cu HBV, dar până la 10 % dintre cazuri devin purtători asimptomatici sau dezvoltă hepatită cronică, care poate duce la ciroză și/sau cancer hepatic.^{2,3} În ciuda imunizării, HBV este încă prevalent la nivel mondial, cu aproximativ 250 de milioane de pacienți infectați cronic și un risc major pentru siguranța transfuziilor sanguine, în special în țările puternic endemice.^{4,5}

Diagnosticarea serologică a infecției cu HBV presupune detectarea antigenilor și/sau anticorpilor specifici HBV pentru identificarea diferitelor faze ale infecției cu HBV, cu scopul de a stabili dacă un pacient are infecție cu HBV acută sau cronică, este susceptibil la infecție sau este imun la HBV ca urmare a unei infecții anterioare sau a vaccinării.^{6,7} În plus, unii dintre acești markeri HBV sunt utilizați de rutină și pentru screeningul pacienților sau al donatorilor.⁷

HBV este constituit dintr-un înveliș extern (HBsAg) și o porțiune centrală. Antigenul central al virusului hepatitei B (HBcAg) este o proteină nucleocapsidică foarte imunogenă.⁸ În timpul unei infecții cu HBV, anticorpii HBcAg apar la scurt timp după debutul infecției cu HBV și pot fi în mod obișnuit detectați în ser la scurt timp după apariția HBsAg. Antigenul HBc liber sau particulele centrale nu sunt detectabile în ser.⁶

Anticorpii IgM anti-HBc sunt printre primii markeri serologici ai infecției cu HBV și persistă, de obicei, până la 6 luni, fiind apoi înlocuiți de anticorpii IgG anti-HBc.^{1,8,9} Titruri mari de IgM anti-HBc sunt detectate în timpul infecției acute cu hepatită B, în timp ce titrurile scăzute pot fi detectate în timpul infecției cronice cu virusul hepatitei B (CHB), iar titrurile moderat de mari pot apărea în cazurile de CHB asociată cu replicarea virală și activitatea inflamatorie.^{6,10} Testele pentru detectarea anticorpilor IgM anti-HBc sunt folosiți în combinație cu determinările de HBsAg în scopul identificării infecțiilor acute cu HBV.⁸ Cu toate acestea, ceea ce pare a fi ocazional o hepatită acută B poate apărea la purtătorii CHB nediagnosticați și sunt necesare teste suplimentare pentru a diferenția infecția cronică și cea acută.⁹

Metoda de măsurare

Principiul testului cu μ -captură. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Pretratarea unui volum de 6 μ l de probă (prediluată automat 1:400 cu Diluent Universal) cu reactiv anti-Fdy pentru a bloca IgG specifice.
- A doua incubare: La proba tratată în prealabil se adaugă anticorpi monoclonali h-IgM specifici, antigen HBc marcat cu un complex de ruteniu^{a)} și microparticule învelite în streptavidină. Anticorpii IgM anti-HBc prezenți în probă reacționează cu antigenul HBc marcat cu ruteniu și cu IgM anti-h biotinilate pentru a forma un complex de tip sandwich care se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținută anterior prin calibrare.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$)

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** (M, R1, R2) este etichetat ca AHBCIGM.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 16 ml: Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Pretratare anti-HBc IgM, 1 flacon, 18.8 ml: Reactiv de pretratare a probei: Anticorp anti-Fdy uman (oaie) > 0.05 mg/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- R2 Anti-h-IgM-Ab-biotin; HBcAg~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml: Anticorp monoclonal biotinilat IgM anti-h (șoarece) > 600 ng/ml; Antigen HBc (E. coli, ADNr), marcat cu complex de ruteniu > 200 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.

AHBCIGM Cal1 Calibrator negativ 1, 1 flacon de 1.0 ml: Ser uman; conservant.

AHBCIGM Cal2 Calibrator pozitiv 2, 1 flacon de 1.0 ml: Anticorpi Anti-HBc IgM (umani) > 100 PEI-U/ml^{b)} în ser uman; conservant.

b) unități Paul-Ehrlich-Institute

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

Elecsys Anti-HBc IgM



P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Calibratorul negativ (AHBCIGM Cal1) a fost preparat exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care au avut rezultat negativ la testarea HBsAg și a anticorpilor anti-HCV și anti-HIV.

Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Calibratorul pozitiv (AHBCIGM Cal2): Materialele de origine umană au fost testate pentru HIV și hepatita C. Rezultatele au fost negative. Serul conținând IgM anti-HBc a fost inactivat folosind β -propiolactonă și radiații UV.

Cu toate acestea, întrucât nicio inactivare sau nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{11,12}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizat și sunt furnizați în pachete **cobas e**.

Calibratori

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Cu excepția cazului în care întregul volum este necesar pentru calibrarea analizatoarelor, transferați alicotele calibratorilor gata de utilizare în flacoane goale cu capac aplicat (CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe aceste flacoane suplimentare. Depozitați alicotele pentru utilizarea ulterioară la 2-8 °C.

Efectuați o singură procedură de calibrare per alicotă.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea cobas e pack:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni
Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere, la 2-8 °C	16 săptămâni
în analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea probelor

Numai speciemenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, Na-heparină, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA și plasmă-citrat de sodiu.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Repartizarea corectă a probelor pozitive și negative. Probe cu ICO (indice cutoff) ≥ 1.0 : recuperare $\pm 20\%$; probe cu ICO < 1.0 : recuperare ± 0.20 .

Stabile timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 5 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare.

Centrifugați probele care conțin sedimente și probele înghețate înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys Anti-HBc IgM nu a fost determinată folosind probe recoltate post-mortem sau alte lichide corporale decât ser sau plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

- 2 x 6 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11876333122, PreciControl Anti-HBc IgM, 16 x 1.0 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Elecsys Anti-HBc IgM

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată în raport cu „HBc Reference Serum 84 (anti-HBc IgM)” al Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Germania). Pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM, valoarea (indice de cutoff 1.0) a fost stabilit la aproximativ 100 PEI-U/ml.¹³

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind AHBCIGM Cal1, AHBCIGM Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuate de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 8 săptămâni, atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Intervalul pentru semnalele (numerele) de electrochemiluminiscență pentru calibratori:

Calibrator negativ (AHBCIGM Cal1): 400-3500

Calibrator pozitiv (AHBCIGM Cal2): 18000-130000

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBc IgM.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat cutoff-ul, pe bază de determinări pentru AHBCIGM Cal1 și AHBCIGM Cal2.

Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv sau nereactiv și, de asemenea, sub forma unui indice de cutoff (semnal probă/cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare/acțiuni ulterioare
ICO < 1.0	Nereactiv	Negativ pentru IgM anti-HBc
ICO ≥ 1.0	Reactiv	Pozitiv pentru IgM anti-HBc

Notă: În concordanță cu recomandările Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Germania), trebuie permis un interval de valori echivoce pentru interpretarea rezultatelor testelor IgM anti-HBc. Pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM, intervalul indexului cutoff echivoc este 0.9-1.1.

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 428 μmol/l sau ≤ 25 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 410 nmol/l sau ≤ 100 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7 g/dl
IgG	≤ 7 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl

Probe cu ICO ≥ 1.0: recuperare ± 20 %; probe cu ICO < 1.0: recuperare ± 0.20.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Se observă o interferență cu IgM uman nespecific, ca și în cazul multor teste de μ-captură. Cantitățile în creștere de IgM uman nespecific pot duce la o scădere a recuperării probelor pozitive cu testul Elecsys Anti-HBc IgM.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei B. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.036
Peginterferon alfa-2b	≤ 0.036
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 1
Telbivudină	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

În puține cazuri poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi împotriva componentelor imunologice, streptavidinei sau ruteniului.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Diluție

Pentru diluția prealabilă automată a probei utilizați Diluent Universal.

Valori așteptate

Pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM, cutoff-ul (index cutoff 1.0) a fost stabilit la aproximativ 100 PEI-U/ml. În infecțiile acute cu HBV nivelul IgM anti-HBc este în general cu mult peste această limită. După recuperarea post hepatită B concentrațiile IgM anti-HBc sunt sub această valoare. Hepatita B cronică poate produce valori apropiate de cutoff.

Date specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitate ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
Probă	Medie ICO	SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	0.069	0.001	1.6	0.001	1.9
SU, slab pozitiv	1.03	0.031	3.0	0.034	3.3
SU, pozitiv	2.06	0.063	3.1	0.070	3.4
PC ^{f)} Anti-HBc IgM 1	0.071	0.001	1.7	0.001	2.0
PC Anti-HBc IgM 2	1.39	0.037	2.6	0.045	3.2

c) Repetabilitate = precizie în cadrul aceleiași cicluri de funcționare

d) Precizie intermediară = precizie între cicluri de funcționare

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Elecsys Anti-HBc IgM

cobas®

Specificitatea analitică

131 de probe conținând substanțe cu potențial de interferență au fost testate cu probele incluse în testul Elecsys Anti-HBc IgM:

- care conțin anticorpi anti HAV, HCV, HIV, HSV, Rubeolă, CMV, EBV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum
- pozitiv pentru E. coli
- după vaccinarea împotriva HAV și HBV
- afecțiuni hepatice induse non-viral
- boli autoimune (ANA și SLE)

Nu au fost identificate rezultate fals reactive cu testul Elecsys Anti-HBc IgM, rezultând o specificitate de 100 %.

Sensibilitate cutoff:

Aproximativ 100 PEI-U/ml pentru testul Elecsys Anti-HBc IgM. Testele altor producători pot fi configurate diferit.

Sensibilitatea clinică

245 de probe de la pacienți cu diferite stadii de infecție HBV (acută, acută tardivă / recuperare timpurie) au fost testate și identificate în mod consecvent ca reactive, folosind testul Elecsys Anti-HBc IgM și un test de comparație.

Specificitatea clinică

Pentru determinarea specificității au fost folosite probele de la donatori de sânge și de la pacienți spitalizați care nu au fost selectați specifici.

Grup	Număr testate	Număr reactive	Specificitate %
Donatori de sânge	1000	0	100
Probe de rutină și de la pacienți spitalizați	1000	1 ^{g)}	100

g) 1 din 1000 de probe de rutină sau de la pacienți spitalizați a fost identificată ca discrepant reactivă cu testul de comparație. Se poate confirma ca adevărat negativ.

Referințe

- World Health Organization (WHO), 2015. Hepatitis B. Fact sheet N°204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- Kim do Y, Han KH. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer 2012;1(1):2-14.
- Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. Hepatology 2009;49(5 Suppl):S13-21.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386(10003):1546-1555
- Song Y, Bian Y, Petzold M, et al. Prevalence and Trend of Major Transfusion-Transmissible Infections among Blood Donors in Western China, 2005 through 2010. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e94528.
- Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamini TI, Carey W. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75:881-889.
- World Health Organization (WHO), 2009. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections. Recommendations. Available at: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf> (last access January, 2016).
- Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.
- Caspari G, Gerlick WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. Clin Lab 2007;53:335-343.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

- Hadziyannis JS, Hadziyannis AS, Dourakis S, et al. Clinical Significance of Quantitative Anti-HBc IgM assay in Acute and Chronic HBV Infection. Hepato Gastroenterol 1993;40:588-592.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog. Roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com



Elecsys Anti-HBc II

cobas®

REF			SYSTEM
09014926192	09014926503	10 x 300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHBC 2	10142
AHBC 2R	12014

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă in vitro a anticorpilor IgG și IgM anti antigenul central al virusului hepatitei B în serul și plasma umană. Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Funcționalitatea testului a fost determinată și certificată de un Organism Notificat în conformitate cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru utilizarea diagnostică și pentru screeningul donațiilor de sânge și, în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich (PEI),¹ pentru utilizarea de specimene de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența bătailor inimii).

Prezentare generală

Virusul hepatitei B (HBV) este constituit dintr-un anvelopă externă (HBsAg) și un nucleu central (HBcAg). Antigenul central al virusului hepatitic cuprinde 183-185 de aminoacizi.²

În timpul unei infecții cu HBV, în general se formează anticorpi anti HbcAg, care adesea persistă toată viața. Anticorpii Anti-HBc apar la scurt timp după debutul infecției cu HBV și în mod obișnuit pot fi detectați în ser la scurt timp după apariția HBsAg.³ Anti-HBc persistă la persoanele care s-au vindecat după infecția HBV și la purtătorii inactivi. Prin urmare, aceștia reprezintă un indicator al unei infecții HBV existente sau trecute.^{2,3,4}

În cazuri rare, o infecție cu HBV își poate urma cursul fără apariția unui nivel decelabil imunologic de anticorpi anti-HBc (de obicei la pacienții imunosuprimați). Anti-HBc nu este produs după vaccinare.⁵

Din cauza persistenței anti-HBc după infecția cu HBV, screeningul pentru Anti-HBc poate fi utilizat pentru a identifica persoanele infectate anterior.⁶

Determinarea anticorpilor anti-HBc în asociere cu alte teste pentru hepatita B permite diagnosticul și monitorizarea infecțiilor cu HBV. În absența altor markeri ai hepatitei B (persoane cu rezultat negativ la HBsAg), Anti-HBc poate reprezenta singurul indiciu cu privire la existența unei infecții cu HBV.^{3,7,8}

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 27 minute.

- Prima incubare: Pretratamentul a 24 µl din probă cu un agent reducător.
- A doua incubare: După adăugarea HBcAg, se formează un complex cu anticorpii anti-HBc din probă.
- A treia incubare: După adăugarea de anticorpi biotinilați și de anticorpi marcați cu un complex de ruteniu^{a)} specifici pentru AgHBc, împreună cu microparticule învelite în streptavidină, situsurile de legare încă libere de pe antigenele HBc sunt ocupate. Întregul complex se leagă de faza solidă prin interacțiunea dintre biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținută anterior prin calibrare.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** pack (M, R1, R2) și reactivul de pretratament (R0) sunt marcate ca AHBC 2.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R0 DTT, 1 flacon, 6.3 ml:
1,4-ditiotretitol 110 mmol/l; soluție tampon citrat 50 mmol/l.
- R1 HBcAg, 1 flacon, 15.8 ml:
HBcAg (E. coli, ADNr) > 25 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- R2 Anti-HBcAg-Ab~biotină; anti-HBcAg-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 15.8 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-HBc (șoarece) 700 ng/ml; anticorp monoclonal anti-HBc (șoarece) marcat cu complex de ruteniu 200 ng/ml; soluție tampon fosfat 100 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- AHBC 2 Cal1 Calibrator negativ 1, 2 flacoane de 1.0 ml fiecare:
Ser uman, conservant.
- AHBC 2 Cal2 Calibrator pozitiv 2, 2 flacoane de 1.0 ml fiecare:
Anti-HBc (uman) > 8 UI/ml OMS^{b)} în ser uman; conservant.

b) Unități internaționale OMS

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

H319 Provoacă iritație severă la nivelul ochilor.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P280 Purtați mănuși de protecție/ ochelari de protecție/ mască de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P337 + P313 Dacă iritația la nivelul pielii persistă: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Elecsys Anti-HBc II



Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu conțin HBsAg (numai AHBC 2 Cal1) și anticorpi anti-HCV și anti-HIV.

Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Serul conținând anti-HBc (AHBC 2 Cal2) a fost inactivat folosind β-propiolactonă și radiații UV.

Cu toate acestea, întrucât nicio inactivare sau nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{9,10}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manipularea reactivilor

Reactivii (M, R0, R1, R2) din kit sunt gata de utilizare și sunt furnizați în pachete **cobas e pack**.

Calibratori:

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Efectuați **o singură** procedură de calibrare per flacon.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e pack vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea cobas e pack :	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere, la 2-8 °C	16 săptămâni
în analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea probelor

Pot fi utilizate speciamele colectate de la pacienți în viață, donatori de sânge sau organe individuale, donatori de țesut sau celule, inclusiv probele de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate. Performanța pentru utilizarea speciamele de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența băților inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.¹¹ Nu au fost observate diferențe calitative ale speciamele simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori cadaverici comparativ cu cele de la donatori în viață.

Principii: Valoarea medie a speciamele cadaverice comparativ cu speciamele de la donatori în viață într-un interval de recuperare de 75-125 %.

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, Na-heparină, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA și plasmă-citrat de sodiu.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Repartizarea corectă a probelor pozitive și negative. Probe cu ICO (indice de cutoff) > 1.0: recuperare ± 20%; probe cu ICO ≤ 1.0: recuperare ± 0.20.

Stabilitate:

Pentru pacienți în viață și probe de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate: Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 5 ori. Pentru probele recoltate post-mortem: Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C. Probele pot fi congelate de 3 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare.

Atenție: Important în special pentru testul Elecsys Anti-HBc II: Centrifugați cu grijă probele decongelate, probele care conțin sedimente și probele pentru determinări repetate, înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys Anti-HBc II nu a fost stabilită folosind alte lichide corporale în afară de ser și plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 04927931190, PreciControl Anti-HBc II, 16 x 1.3 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
 - [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așteptați **cobas e pack** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e pack**.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform cu standardul OMS pentru materialul de referință anti-HBc (cod NIBSC 95/522).

Elecsys Anti-HBc II

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind AHBC 2 Cal1, AHBC 2 Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când kitul de reactiv a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 8 săptămâni, atunci când utilizați același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când utilizați același **cobas e** pack în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBc II.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat cutoff-ul, pe baza măsurătorilor AHBC 2 Cal1 și AHBC 2 Cal2.

Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv sau nereactiv și, de asemenea, sub forma unui indice de cutoff (semnal probă/cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare/acțiuni ulterioare
COI > 1.0	Nereactiv	Negativ pentru anti-HBc, nu sunt necesare teste suplimentare.
COI ≤ 1.0	Reactiv	Toate probele inițial reactive trebuie retestate în duplicat utilizând testul Elecsys Anti-HBc II.

Rezultatul retestării	Interpretare
Una sau ambele retestări duplicat au un COI ≤ 1.0.	Repetat reactiv
Ambele retestări duplicat au un COI > 1.0.	Negativ pentru anti-HBc

Retestarea probelor cu un indice cutoff inițial ≤ 1.0 poate fi efectuată automat (consultați secțiunea „**cobas e** flows”).

cobas e flows

cobas e flows sunt proceduri programate în sistem pentru a permite o secvență complet automată a măsurătorilor și calcularea combinațiilor de teste pentru a efectua algoritmi de decizie.

Un **cobas e** flow este disponibil pentru a efectua automat o repetare a măsurătorilor în duplicat pentru probele cu un indice cutoff inițial ≤ 1.0. Vor fi raportate ambele subrezultate și mesajul global al rezultatelor.

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1129 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl

Compus	Concentrație testată
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7 g/dl
IgG	≤ 7 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1 g/dl

Criteriu: Probe cu ICO > 1.0: recuperare ± 20%; probe cu ICO ≤ 1.0: recuperare ± 0.20.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei B. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.036 mg/l
Peginterferon alfa-2b	≤ 0.036 mg/l
Lamivudină	≤ 300 mg/l
Adefovir	≤ 10 mg/l
Entecavir	≤ 1 mg/l
Telbivudină	≤ 600 mg/l
Tenofovir	≤ 245 mg/l

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Limita de detecție: ≤ 0.8 UI OMS/ml

Sensibilitatea declarată a fost determinată prin citirea concentrației anticorpilor anti-HBc corespunzătoare semnalului valorii cutoff din curbele standard obținute prin diluțiile în serie ale materialului de referință al OMS anti-HBc în ser uman fără HBV.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	ICO medie	Repetabilitatea ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
		SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	2.13	0.032	1.5	0.037	1.7
SU, slab pozitiv	0.920	0.017	1.9	0.029	3.1
SU, pozitiv	0.005	0.0001	1.2	0.0001	2.2
PC ^{f)} Anti-HBc II 1	2.41	0.029	1.2	0.044	1.8
PC Anti-HBc II 2	0.640	0.009	1.3	0.018	2.8

c) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

d) Precizie intermediară = precizie între procesări

Elecsys Anti-HBc II

cobas®

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

309 probe conținând substanțe cu potențial de interferență au fost testate cu probele incluse în testul Elecsys Anti-HBc II:

- care conțin anticorpi anti HAV, HCV, HIV, HSV, Rubeolă, CMV, EBV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum
- pozitiv pentru E. coli
- după vaccinarea împotriva HAV și HBV
- afecțiuni hepatice induse non-viral
- boli autoimune (ANA și SLE)

Nu au fost identificate rezultate fals reactive cu testul Elecsys Anti-HBc II (după repetare), rezultând o specificitate de 100 %. 81 de probe au fost identificate ca pozitive în mod congruent cu Elecsys Anti-HBc II și cu un test Anti-HBc disponibil comercial. 1 probă a fost identificată ca neconcludentă și a fost exclusă din calcul.

Sensibilitatea clinică

Din 793 de probe de la pacienți infectați cu HBV în diferite stadii ale bolii, 793 au fost depistate ca fiind repetat reactive cu testul Elecsys Anti-HBc II. Sensibilitatea testului Elecsys Anti-HBc II în acest studiu a fost de 100 %.

Stadiul bolii	N	Reactiv
Infecție cu HBV cronică sau acută (anti-HBc pozitiv, HBsAg pozitiv)	568	568
Infecție cu HBV trecută (anti-HBc pozitiv, HBsAg negativ, anti-HBs pozitiv, anti-HBe negativ)	56	56
Infecție cu HBV trecută sau recuperată (anti-HBc pozitiv, HBsAg negativ, anti-HBs negativ, anti-HBe pozitiv)	9	9
Infecție cu HBV trecută sau recuperată (anti-HBc pozitiv, HBsAg negativ, anti-HBs pozitiv, anti-HBe pozitiv)	160	160

Sensibilitatea de seroconversie

Sensibilitatea de seroconversie a testului Elecsys Anti-HBc II a fost dovedită prin testarea a 10 panouri de seroconversie disponibile comercial. S-a demonstrat că testul Elecsys Anti-HBc II este sensibil pentru detecția timpurie a infecției, în conformitate cu alte teste anti-HBc și cu markeri serologici HBV suplimentari.

Specificitatea clinică

Au fost testate în total 20101 probe de la donatori de sânge, rutină de diagnostic, femei însărcinate și pacienți cu dializă, în 7 locații din Europa, cu testul Elecsys Anti-HBc II.

Specificitatea rezultată în studiu, pe o bază reactivă repetată (RR) a fost de 99.93 % la donatorii de sânge (ser), intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.84-99.97 %.

Specificitatea la donatorii de sânge (plasmă) a fost de 99.88 %, intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.78-99.94 %.

Specificitatea la pacienții din cadrul rutinei de diagnostic sau spitalizați a fost de 100 % (interval de încredere 95 % (bilateral): 99.60-100 %), la pacienții dializați 99.31 % (interval de încredere 95 % (bilateral): 98.23-99.81 %) și la femeile însărcinate 100 % (interval de încredere 95 % (bilateral): 99.62-100 %).

Cohortă	N	Specificitate, IR*	ÎI 95 %**, IR	Specificitate, RR***	ÎI 95 %, RR
Donatori de sânge (ser)	8163	99.93 %	99.84-99.97 %	99.93 %	99.84-99.97 %
Donatori de sânge (plasmă EDTA)	9162	99.88 %	99.78-99.94 %	99.88 %	99.78-99.94 %
Rutină de diagnostic / pacienți spitalizați	997	100 %	99.60-100 %	100 %	99.60-100 %
Pacienți dializați	779	99.13 %	97.99-99.72 %	99.31 %	98.23-99.81 %

Cohortă	N	Specificitate, IR*	ÎI 95 %**, IR	Specificitate, RR***	ÎI 95 %, RR
Femei însărcinate	1000	100 %	99.62-100 %	100 %	99.62-100 %

* IR = inițial reactiv

** ÎI = interval de încredere

*** RR = repetat reactiv

Referințe

- Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.
- Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamini TI, Carey W. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75:881-889.
- Caspari G, Gerlick WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. Clin Lab 2007;53:335-343.
- WHO. Hepatitis B. WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2:Hepatitis B. Available at: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_who_cds_csr_lyo_2002_2.pdf, accessed February 2012.
- Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. Arch Virol 2010;155:149-158.
- Guidelines for vaccinating kidney dialysis patients and patients with chronic kidney disease. Summarized from recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). December 2012. http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/Vaccinating_Dialysis_Patients_and_Patients_dec2012.pdf
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.rocke.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul titlului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2023, Roche Diagnostics

Elecsys Anti-HBc II

cobas®

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



REF			SYSTEM
07026838190	07026838500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHBE	10033

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea calitativă „in vitro” a anticorpilor umani anti-antigenul e al virusului hepatitei B (HBeAg) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Performanța testului a fost stabilită și certificată de către un Organism Notificat în concordanță cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru uz diagnostic și pentru testarea donațiilor de sânge.

Prezentare generală

Virusul hepatitei B (HBV) se transmite prin expunerea percutanată sau a mucoaselor la sânge infectat sau la diferite fluide corporale inclusiv salivă, lichid menstrual, vaginal sau seminal.¹ Majoritatea pacienților adulți se recuperează complet după infecția HBV, dar până la 10 % dintre cazuri devin purtători asimptomatici sau dezvoltă hepatită cronică, care poate duce la ciroză și/sau cancer de ficat.^{2,3} În ciuda imunizării, HBV este încă prevalent în întreaga lume, cu aproximativ 250 de milioane de pacienți infectați cronic și un risc major pentru siguranța transfuziilor sanguine, în special în țările puternic endemice.^{4,5}

Diagnosticarea serologică a infecției HBV presupune detectarea antigenilor și/sau anticorpilor specifici HBV pentru identificarea diferitelor faze ale infecției HBV, cu scopul de a stabili dacă un pacient are infecție HBV acută sau cronică, este susceptibil la infecție sau este imun la HBV ca urmare a unei infecții anterioare sau a vaccinării.^{6,7} Unii dintre acești markeri HBV sunt utilizați de rutină și pentru screeningul pacienților sau al donatorilor.⁷

Antigenul e al virusului hepatitei B (HBeAg) este un produs al genei pre-C/C care a fost depistată în hepatocite în timpul proliferării virusului hepatitei B (HBV) și este un instrument important de diagnosticare pentru a determina starea infecțiilor HBV în curs de desfășurare. Detectarea HBeAg este în general asociată cu prezența unor cantități mari de virus deoarece acesta este un surrogat al replicării virale.^{8,9} În timpul infecțiilor HBV acute, HBeAg poate fi detectat în ser la scurt timp după antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) și, de obicei, dispare înainte de HBsAg, când nivelurile de alanin aminotransferază (ALT) ajung la maxim, fiind urmat de prezența anticorpului corespunzător (anti-HBe).^{8,9,10} De obicei, HBeAg poate fi detectat când replicarea virală este crescută; prezența acestuia timp de mai mult de 10 săptămâni reprezintă un indicator al unei infecții persistente. Seroconversia HBeAg în anti-HBe sugerează sfârșitul replicării virale active și, prin urmare, este asociată cu vindecarea clinică (autolimitată) sau remisii (boala cronică).^{6,8,9,11} Infecțiile HBV pot apărea fără HBeAg detectabil, din cauza infecției cu variante HBV care conțin mutații codon stop pre-core; deși virusul nu mai poate produce HBeAg, activitatea bolii continuă, iar anti-HBe poate fi prezent.^{8,12,13}

Astfel, testul anti-HBe este semnificativ în asociere cu testul HBeAg pentru monitorizarea evoluției infecției cu HBV și a efectului tratamentului pentru hepatita B cronică.^{6,8,9,11} Testul Elecsys Anti-HBe folosește HBeAg recombinant și anticorpi anti-HBe monoclonali pentru a detecta anti-HBe.

Principiul testului

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- prima incubare: Anticorpii anti-HBe din probă (21 µl) se leagă de HBeAg adăugat.
- a 2-a incubare: După adăugarea de anticorpi biotilați și de anticorpi marcați cu un complex de ruteniu^{a)} specifici pentru HBeAg, împreună cu microparticule învelite în streptavidină, siturile de legare încă libere de pe antigenii HBe sunt ocupate. Întregul complex se leagă apoi de faza solidă prin interacțiunea între biotină și streptavidină.

- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținută anterior prin calibrare.

a) Complex tris(2,2-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivi - soluții de lucru

Pachetul **cobas e** (M, R1, R2) este etichetat ca AHBE.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 12.4 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 HBeAg, 1 flacon, 21.9 ml:
HBeAg (E. coli, ADN^r) > 7 ng/ml; HEPES^{b)} soluție tampon 36 mmol/l, pH 7.4; conservant.
- R2 Anticorp anti-HBeAg~biotină; anticorp anti-HBeAg~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 13.9 ml:
Anticorp monoclonal biotinitat anti-HBe (șoarece) > 0.8 mg/ml; anticorp monoclonal anti-HBe (șoarece) marcat cu un complex de ruteniu > 0.2 mg/l; soluție tampon HEPES 36 mmol/l, pH 7.4; conservant.

b) HEPES = acid etan-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazină] sulfonic

AHBE Cal1 Calibrator negativ 1, 1 flacon de 1.0 ml:
Ser uman, conservant.

AHBE Cal2 Calibrator pozitiv 2, 1 flacon de 1.0 ml:
anti-HBe (uman) aproximativ 3 UI/ml în ser uman;
conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):

hidroclorură de 2 -metil-2 H-izotiazol-3 -onă

EUH 208 Poate provoca reacții alergice.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Soluția de calibrare negativă (AHBE Cal1) a fost preparată exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă antigen HBs sau anticorpi anti-HCV și HIV.

Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Soluția de calibrare pozitivă (AHBE Cal2) conținând anticorpi anti-HBe a fost testată pentru infecțiile cu HIV și virusul hepatitei C. Rezultatele au fost negative. Serul conținând anticorpi anti-HBe a fost inactivat folosind β-propiolactonă și radiații UV.

Cu toate acestea, întrucât nicio inactivare sau nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{14,15}

Elecsys Anti-HBe

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizat și sunt furnizați în pachete **cobas e**.

Calibratori

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Cu excepția cazului în care întregul volum este necesar pentru calibrarea analizatoarelor, transferați alicotele calibratorilor gata de utilizat în flacoane goale cu capac aplicat (fiolă CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe aceste flacoane suplimentare. Depozitați alicotele pentru utilizarea ulterioară la 2-8 °C.

Efectuați **doar o singură** procedură de calibrare per alicotă.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea pachetului cobas e :	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere la 2-8 °C	16 săptămâni
în analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciemenle din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, Na-heparină, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA și plasmă-citrat de sodiu.

Criteriu: Probe cu ICO (indice de cutoff) > 1.0: recuperare ± 20%; probe cu ICO ≤ 1.0: recuperare ± 0.20.

Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 6 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare.

Centrifugați probele care conțin sedimente, probele înghețate și probele pentru determinări repetate, înainte de efectuarea testului. Pot fi utilizate probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys Anti-HBe nu a fost determinată folosind probe post-mortem sau alte lichide corporale decât ser și plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

- 2 x 4 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11876384122, PreciControl Anti-HBe, pentru 16 x 1.3 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- Echipament general de laborator

Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurii
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform primului Standard internațional OMS pentru antigenul e anti-virusul hepatitei B (anti-HBe), codul 129095/12 al Institutului Paul-Ehrlich, Langen (Germania).

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind AHBE Cal1, AHBE Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testul PreciControl Anti-HBe sunt în afara limitelor specificate

Intervalul pentru semnalele de electrochemiluminiscență (număr) pentru calibratori:

Calibrator negativ (AHBE Cal1): 300000-1500000

Calibrator pozitiv (AHBE Cal2): 1000-6000

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBe.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Elecsys Anti-HBe

Calcul

Analizorul calculează automat cutoff-ul, luând în considerare determinările pentru AHBE Cal1 și AHBE Cal2. Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv sau nonreactiv și de asemenea sub forma unui indice de cutoff (semnal probă/cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare/acțiuni ulterioare
ICO > 1.0	Nereactiv	Negativ pentru anticorpi anti-HBe, nu sunt necesare teste suplimentare.
ICO ≤ 1.0	Reactiv	Pozitiv pentru anti-HBe.

Limitări - interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1129 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 1.24 mmol/l sau ≤ 2000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 410 nmol/l sau ≤ 100 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 2400 UI/ml
Albumină	≤ 7.0 g/dl
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl

Principii: Probe cu ICO > 1.0: recuperare ± 20 %; probe cu ICO ≤ 1.0: recuperare ± 0.20.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică > 5 mg/zi), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei B. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18
Peginterferon alfa-2b	≤ 0.08
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 1
Telbivudină	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analitelor, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Limita de detecție: < 0.2 UI/ml

Sensibilitatea declarată a fost determinată prin citirea concentrației anticorpilor anti-HBe corespunzătoare semnalului valorii cutoff din curbele standard obținute prin diluțiile seriate ale materialului de referință al OMS anti-HBe în ser uman fără hepatită B.

Valori așteptate

Anticorpii anti-HBe au putut fi detectați în probele de la 210 (83.7%) din 251 persoane cu infecții cronice sau în antecedente cu HBV. 14 (1.4 %) din 1000 probe de la donatori de sânge selectați aleator au fost reactive pentru anticorpii anti-HBe.

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de funcționalitate

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitatea ^{c)}		Precizie intermediară ^{d)}	
Probă	ICO medie	SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{e)} , negativ	1.12	0.015	1.3	0.017	1.5
SU, slab pozitiv	0.891	0.010	1.1	0.014	1.5
SU, pozitiv	0.313	0.005	1.7	0.007	2.3
PC ^{f)} Anti-HBe 1	1.48	0.020	1.3	0.021	1.4
PC Anti-HBe 2	0.640	0.008	1.2	0.010	1.5

c) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

d) Precizie intermediară = precizie în laborator

e) SU = ser uman

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

Nu au fost remarcate reacții încrucișate cu HAV, HCV, HIV* 1+2, HTLV**, CMV**, EBV, HSV, E. coli, Toxoplasma gondii, Rubella și Treponema pallidum.

Au fost efectuate determinări pe fiecare din patogenii menționați mai sus folosind ≥ 8 probe de ser sau plasmă care au fost pozitive pentru anticorpi împotriva patogenilor menționați mai sus sau autoanticorpilor reținuți (LES, AMA).

* 1 din 16 probe au fost echivoce.

** 1 din 20 probe au fost echivoce.

Sensibilitatea clinică

Probele de la pacienți în diferite stadii ale infecției cu HBV și de la pacienți dintr-un grup cu prevalență mare (pozitivi la HBsAg și/sau anticorpi anti-HBc) au fost investigate folosind testul Elecsys Anti-HBe și diferite teste de comparație. Toate probele care au prezentat determinări discrepante au fost în vecinătatea cutoff-ului.

Probe de la pacienți	Număr testate	Testul Elecsys Anti-HBe pozitiv / negativ	Testele de comparație Anti-HBe pozitive / negative	Neconcordant
Infecție VHB în antecedente	192	173 / 19	154 / 38	19
Infecție HBV cronică	59	37 / 22	36 / 23	1

Elecsys Anti-HBe

cobas®

Probe de la pacienți	Număr testate	Testul Elecsys Anti-HBe pozitiv / negativ	Testele de comparație Anti-HBe pozitive / negative	Neconcordant
Grup cu prevalență înaltă	153	77 / 76	75 / 78	2

Specificitatea clinică

Pentru determinarea specificității au fost folosite probele de la donatorii de sânge care nu au fost selectați și de la pacienții spitalizați.

Grup	Număr testate	Confirmat pozitiv	Elecsys Anti-HBe reactiv	Specificitate* %	Specificitate** %
Donatori de sânge	1000	12	13	99.9	100

* Probe confirmate pozitive (adică confirmate cu alt test anti-HBe și rezultate pozitive anti-HBc și anti-HBs) nu au fost luate în considerare pentru calcularea specificității %.

** Nu au fost luate în considerare probele confirmate pozitive și o probă cu serologie HBV neclară pentru calcularea specificității %.

204 din 242 probe de la pacienți spitalizați, femei însărcinate și pacienți dializați (fără simptome de infecție cu HBV existentă) au fost negative cu testul Elecsys Anti-HBe; cu un test de comparație numerele au fost 202 din 242. 38 probe au fost pozitive cu ambele teste. Două probe au fost negative cu testul Elecsys Anti-HBe, pozitive cu testul de comparație și pozitive la anticorpii anti-HBc.

Referințe

- World Health Organization (WHO), 2015. Hepatitis B. Fact sheet N°204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- Kim do Y, Han KH. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. Liver Cancer. 2012;1(1):2-14.
- Liang TJ. Hepatitis B: The Virus and Disease. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):13-21.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-1555.
- Song Y, Bian Y, Petzold M, et al. Prevalence and Trend of Major Transfusion-Transmissible Infections among Blood Donors in Western China, 2005 through 2010. PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e94528.
- Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamini TI, Carey W. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75:881-889.
- World Health Organization (WHO), 2009. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections. Recommendations. Available at: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf> (last access January, 2016).
- Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.
- Turgeon ML. Immunology & Serology in Laboratory Medicine, 2013 5th edition, Elsevier Health Sciences, Missouri, USA. Chapter 23.
- Liaw YF. HBeAg seroconversion as an important end point in the treatment of chronic hepatitis B. Hepatol Int 2009;3:425-433.
- Negro F. Management of chronic hepatitis B: an update. Swiss Med Wkly 2011;141:w13264.
- Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. Liver Int 2009;29(S1):1-8.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

15 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum după reconstituire sau omogenizare
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Elecsys Anti-HBs II

cobas®

REF



SYSTEM

08498610190

08498610500

300

cobas e 402

cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
A-HBS 2	10179

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă „in vitro” a anticorpilor umani anti-antigen de suprafață al virusului hepatitei B (HBsAg) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Performanța testului a fost stabilită și certificată de către un Organism Notificat în conformitate cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru utilizarea pentru diagnostic și pentru testarea donărilor de sânge și, în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich (PEI),¹ pentru utilizarea de specimene de sânge prelevate de la cadavre (specimene colectate post-mortem, în absența bătailor inimii).

Prezentare generală

Anti-HBs este un anticorp specific (în general IgG) care este direcționat împotriva antigenului de suprafață al virusului hepatitei B (HBsAg).^{2,3} Anti-HBs poate fi detectat la câteva săptămâni după dispariția antigenului de suprafață al hepatitei B.^{4,5} Anti-HBs poate fi eliberat în organism după o hepatită B sau după vaccinarea împotriva hepatitei B.^{4,5} Anticorpii se formează împotriva determinantului a al HBsAg, care este comun tuturor subtipurilor, și împotriva determinantilor specifici diferitelor subtipuri.^{2,6,7}

Testele anti-HBs sunt utilizate în contextul vaccinării împotriva hepatitei B pentru a verifica necesitatea revaccinării sau succesul vaccinării.^{3,5,8} În plus, testele anti-HBs sunt utilizate pentru a monitoriza evoluția bolii după infecția acută cu virusul hepatitei B.⁴

Testul Elecsys Anti-HBs II utilizează un amestec de antigeni purificați din serul uman (subtipul HBsAg ad) și subtipul HBsAg ay recombinant din celule CHO (ovarul de hamster chinezesc).

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: Anti-HBs în probă (24 µl), antigenul HBs biotinitat (ad/ay) și antigenul HBs (ad/ay) marcat cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas** link.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** (M, R1, R2) este etichetat ca A-HBS 2.

M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 13.2 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.

R1 HBsAg-biotină, 1 flacon, 16.7 ml:
Antigen HBs biotinitat (ad/ay) uman/recombinant, > 0.5 mg/l; MES^{b)} soluție tampon 85 mmol/l, pH 6.5; conservant.

R2 HBsAg~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 15.8 ml:
Antigen HBs (ad/ay) uman/recombinant, marcat cu un complex de ruteniu > 0.3 mg/l; soluție tampon MES 85 mmol/l, pH 6.5; conservant.

b) MES = acid 2-morfolino-etansulfonic

A-HBSII Cal1 Calibrator 1, 1 flacon de 1.3 ml:
Anti-HBs (uman) în ser uman; conservant.

A-HBSII Cal2 Calibrator 2, 1 flacon de 1.3 ml:
Anti-HBs (uman) în ser uman; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

P261 Evitați inhalarea prafului/ aburului/ gazului/ norului de vapori/ vaporilor/ substanței pulverizate.

P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.

P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Soluțiile de calibrare (A-HBSII Cal1 și A-HBSII Cal2) au fost preparate exclusiv din sângele donatorilor testați individual și care nu prezintă HBsAg sau anticorpi anti-HCV și HIV.

Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Materia primă pentru HBsAg folosită a fost inactivată înainte de marcarea cu biotină sau ruteniu prin încălzire la 60 °C timp de 15 ore. Suplimentar, orice particule virale rămase au fost îndepărtate prin ultracentrifugare.

Elecsys Anti-HBs II

Cu toate acestea, întrucât nicio inactivare sau nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{9,10}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizat și sunt furnizați în pachete **cobas e**.

Calibratori

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Cu excepția cazului în care întregul volum este necesar pentru calibrarea analizorului, transferați alicotele calibratorilor gata de utilizare în flacoane goale cu capac aplicat (CalSet Vials). Aplicați etichetele furnizate pe aceste flacoane suplimentare. Depozitați alicotele pentru utilizarea ulterioară la 2-8 °C.

Efectuați o singură procedură de calibrare per alicotă.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați pachetul **cobas e vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea pachetului cobas e :	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere la 2-8 °C	16 săptămâni
în analizoare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea probelor

Pot fi utilizate speciamele colectate de la pacienți în viață, donatori de sânge sau organe individuale, donatori de țesut sau celule, inclusiv probele de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate. Performanța pentru utilizarea speciamele de sânge de la cadavre (specimene colectate post-mortem, în absența băților inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Paul-Erich-Institut¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.¹¹ Nu au fost observate diferențe calitative ale speciamele simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori post-mortem comparativ cu cele de la donatori în viață.

Criteriu: Valoarea medie a speciamele post-mortem comparativ cu speciamele de la donatori în viață într-un interval de recuperare de 75-125 %.

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă K₂-EDTA și plasmă K₃-EDTA.

Criteriu: Pantă 1.00 ± 0.15 + intercept 0 ± 2 UI/l + bias de 10 UI/l: ≤ 30 %.

Stabilitate:

Pentru pacienți în viață și probe de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate: Stabil timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 3 luni la -20 °C (± 5 °C). Probele pot fi congelate de 5 ori. Pentru probele recoltate post-mortem: Stabil timp de 3 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C. Probele pot fi congelate de 3 ori.

Pentru plasma tratată cu heparină de litiu, cu heparină de litiu gel sau cu heparină de sodiu, valorile constatate au fost în medie cu până la 20 % mai scăzute decât cele obținute în ser. Pentru plasma tratată cu citrat de sodiu,

valorile găsite au fost în medie cu până la 30 % mai scăzute decât cele obținute cu ser.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare.

Centrifugați probele care conțin sedimente și probele înghețate înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys Anti-HBs II nu a fost determinată folosind alte lichide corporale în afară de ser și plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

- 2 x 6 etichete pentru flacoane

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 11876317122, PreciControl Anti-HBs, 16 x 1.3 ml
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flacoane goale cu capac aplicat
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**
- Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e 402** și **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
 - [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeurilor
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului.

Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați pachetul **cobas e** rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea pachetului **cobas e**.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Calibrarea

Trasabilitatea: Această metodă a fost standardizată conform primului Standard de Referință OMS 1977.

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea A-HBSII Cal1 și A-HBSII Cal2.

Elecsys Anti-HBs II

cobas®

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind A-HBSII Cal1, A-HBSII Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când kitul de reactiv a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 28 zile atunci când folosiți același **cobas e** pack pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HBs.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per pachet **cobas e** și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analizat a fiecărei probe în UI/l.

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare
< 10 UI/l	Nereactiv	Negativ pentru anti-HBs
≥ 10 UI/l	Reactiv	Pozitiv pentru anti-HBs

Notă: Datorită diversității anticorpilor, valoarea măsurată a anticorpilor anti-HBs poate varia în funcție de metoda de testare utilizată. Rezultatele obținute dintr-o singură probă folosind teste de la diferiți producători pot astfel să difere cu un factor de până la 4 (sau chiar un factor de 10, în cazuri rare). Dacă procedura de testare folosită în timpul monitorizării protecției prin vaccinare suferă modificări, atunci valorile anticorpilor anti-HBs obținute după schimbarea la noua metodă trebuie confirmate prin măsurarea în paralel cu ambele metode. Strategiile de vaccinare la anumite grupuri de risc sunt bazate pe concentrația anticorpilor anti-HBs măsurată. Recomandările respective sunt date prin ghiduri de practică naționale sau locale.

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 513 μmol/l sau ≤ 30 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 1500 mg/dl
Biotină	≤ 4912 nmol/l sau ≤ 1200 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7.0 g/dl
IgG	≤ 7.0 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1.0 g/dl

Criteriu: Recuperarea pentru probe de la Limita de detecție la 10 UI/l: ≤ ± 2 UI/l, și probele > 10 UI/l: ≤ ± 20 % din valoarea inițială.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei B. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată mg/l
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18
Peginterferon alfa-2b	≤ 1.6
Lamivudină	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 10
Tenofovir	≤ 245
Telbivudină	≤ 600

Datorită efectului hook la doze mari^{c)}, rezultatele din concentrațiile de anti-HBs de > 200000 UI/l se pot afla sub limita superioară a intervalului de măsurare de 1000 UI/l. În cazuri rare, un efect hook la doze mari pentru concentrații anti-HBs < 200000 UI/l nu poate fi exclus. Prin urmare, în cazul unui rezultat neașteptat de scăzut, proba trebuie diluată 1:100 (consultați capitolul „Diluția”) și testată din nou.

În puține cazuri poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi anti-streptavidină sau anti-ruteniu. Testul conține aditivi care minimizează aceste efecte.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

c) Efectul hook la doze mari: O probă cu o concentrație reală situată în mod evident peste intervalul de măsurare, dar cu rezultat în intervalul de măsurare.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

2-1000 UI/l (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 2 UI/l. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 1000 UI/l (sau până la 100000 UI/l pentru probele diluate de 100 de ori).

Diluție

Proble de concentrații anti-HBs care depășesc intervalul de măsurare pot fi diluate cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:100 (fie automat de către analizoare fie manual). Concentrația probei diluate trebuie să fie > 10 UI/l.

După diluția manuală, înmulțiți rezultatul cu factorul de diluție.

După diluția efectuată de analizor, softul ia automat diluția în considerare atunci când calculează concentrația probei.

Diluția manuală poate fi de asemenea realizată folosind ser uman negativ.

Notă: Anticorpii anti-antigenul HBsAg sunt eterogeni. În unele cazuri izolate aceasta poate duce la un comportament non-liniar al diluției.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitatea ^{d)}		Precizie inter-mediară ^{e)}	
Probă	Media UI/l	SD UI/l	CV %	SD UI/l	CV %
Ser uman 1	8.15	0.377	4.6	0.566	6.9
Ser uman 2	11.7	0.502	4.3	0.810	6.9
Ser uman 3	102	1.84	1.8	4.02	3.9
Ser uman 4	579	14.1	2.4	22.6	3.9

Elecsys Anti-HBs II

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801

		Repetabilitatea ^{d)}		Precizie inter-mediară ^{e)}	
Probă	Media UI/I	SD UI/I	CV %	SD UI/I	CV %
Ser uman 5	964	15.3	1.6	44.3	4.6
PC ^{f)} Anti-HBs 1	< 2.0	-	-	-	-
PC Anti-HBs 2	103	1.65	1.6	3.74	3.6

d) Repetabilitatea = precizie în timpul aceluiași ciclu de lucru

e) Precizie intermediară = precizie între procesări

f) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

Nu au fost remarcate reacții încrucișate cu HAV, HCV, HEV, CMV, EBV, HIV, rușeola, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, artrita reumatoidă, răspunsul autoimun sau boala hepatică alcoolică.

Au fost efectuate determinări pe fiecare din patogenii menționați mai sus folosind ≥ 8 probe de ser sau plasmă care au fost pozitive pentru anticorpi împotriva patogenilor menționați mai sus.

Sensibilitate relativă

Performanța testului Elecsys Anti-HBs II a fost evaluată prin testarea unui număr total de 669 de probe în două locații de studiu diferite. Au fost măsurate 296 de probe de la persoane vaccinate și 373 de probe de la pacienți recuperați după o infecție cu virusul hepatitei B cu testul Elecsys Anti-HBs II și cu un alt test anti-HBs complet automatizat disponibil în comerț. Probele neconcordanțe au fost testate cu teste suplimentare anti-HBs pentru a obține un consens.

Caracterizarea probelor	N	Reactiv cu Elecsys Anti-HBs II	Reactiv cu testul de comparație Anti-HBs	Sensibilitate %
Anti-HBs pozitiv: persoanele vaccinate	296	296	296	100
Anti-HBs pozitiv: de la o persoană recuperată după hepatita B	373	373	373	100
Total	669	669	669	100

Specificitate relativă

Performanța testului Elecsys Anti-HBs II a fost evaluată prin testarea a 2673 de probe de la donatori de sânge negative pentru anti-HBs la două locații de studiu diferite și 1623 de probe negative anti-HBs din rutina de laborator în trei locații diferite de studiu. Probele neconcordanțe au fost testate cu teste suplimentare anti-HBs pentru a obține un consens.

Caracterizarea probelor	N	Fals pozitiv cu Elecsys Anti-HBs II	Specificitate %
Anti-HBs negativ: donatori de sânge	2673	6	99.78
Anti-HBs negativ: probe de rutină	1623	9	99.45

Referințe

- 1 Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- 2 Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- 3 WHO. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2009;84:405-420.
- 4 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. Lancet 2009;373:582-592.

- 5 Caspari G, Gerlich WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. Clin Lab 2007;53:335-343.
- 6 Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. Vaccine 2005;23:2409-2423.
- 7 Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and therapeutic potential. Pathol Biol 2010;58:288-295.
- 8 Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamimi TI, Carey WD. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med 2008;75:881-889.
- 9 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 10 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 11 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
➔	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Elecsys Anti-HCV II

cobas®

REF			SYSTEM
08837058192	08837058503	16 x 300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
AHCV 2	10189
AHCV 2R	12010

Scopul utilizării

Testul Elecsys Anti-HCV II este un test de diagnostic in vitro pentru detectarea calitativă a anticorpilor împotriva virusului hepatitei C (HCV) în serul și plasma umană.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie cobas e.

Aprobarea de reglementare

Acest test a fost marcat CE în conformitate cu Directiva 98/79/CE. Funcționalitatea testului a fost determinată și certificată de un Organism Notificat în conformitate cu Specificațiile tehnice generale (CTS) pentru utilizarea diagnostică și pentru screeningul donațiilor de sânge și, în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich (PEI),¹ pentru utilizarea de specimene de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența bătailor inimii).

Prezentare generală

Virusul hepatitei C (HCV), identificat pentru prima dată în 1989, este un membru al familiei Flaviviridae și are un singur genom ARN monocatenar de sens pozitiv, ce codifică 3 proteine structurale (nucleu, înveliș 1 și 2) și 7 proteine nestructurale (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).^{2,3,4,5} Până în prezent, au fost identificate 90 de subtipuri, care au fost clasificate în 8 genotipuri.⁶ La nivel global, genotipul 1 este cel mai comun, acesta fiind responsabil pentru 46% din toate infecțiile, urmat de genotipul 3 (22%) și genotipurile 2 și 4 (13% fiecare).⁷

Seroprevalența globală totală a anticorpilor anti-HCV (indicând expunerea anterioară la HCV) a fost estimată la 1.6%, ceea ce corespunde cu aproximativ 115 milioane de infecții anterioare.⁷ Prevalența pozitivității ARN HCV care indică infecția HCV activă a fost calculată la 1%, corespunzătoare cu 71.1 milioane de infecții viremice.⁸ Apar anual 1.7 milioane de infecții noi.⁹ Prevalența infecției HCV prezintă o variație semnificativă la nivel mondial. Cele mai afectate regiuni sunt Europa de Est, Africa de Nord și Asia Centrală, cea mai ridicată rată a infecției fiind identificată în țările cu un istoric anterior sau actual de infecții, ca urmare a activității unui medic sau a tratamentului medical.

Transmiterea HCV are loc prin expunerea percutanată la sânge, produse din sânge sau organe de la o persoană infectată. În țările dezvoltate, unde programele de screening al donatorilor de sânge se desfășoară de mai mulți ani, principalul mod de transmitere HCV este prin utilizarea medicamentelor intravenoase. În țările mai puțin dezvoltate, principalele căi de transmitere sunt reprezentate de tratamentul medical cu echipamente nesterilizate sau sânge netestat.^{5,8,9}

Infecția cu HCV poate duce la inflamații hepatice acute și cronice (hepatită). Aproximativ 70-85% din infecțiile cu HCV evoluează și devin boli cronice, deși acest lucru variază în funcție de sexul, vârsta, grupul etnic și statusul imun al pacientului.^{2,3,4,5,9} În infecția acută, perioada medie de incubare este de 6-7 săptămâni și 70-85% din pacienți nu prezintă niciun simptom; pentru restul, sunt observate simptome nespecifice și icter în această perioadă. Simptomele durează timp de mai multe săptămâni înainte de rezolvarea spontană, care are loc la 15-30% din pacienți.^{2,3,4,5,9,10} Pacienții care dezvoltă o infecție HCV cronică prezintă o probabilitate mult mai mică de a prezenta simptome, dar pot dezvolta complicații pe termen lung. Dacă nu este tratată, 20% din pacienți dezvoltă ciroză hepatică, iar la o fracțiune din aceștia evoluează și devine carcinom hepatocelular (HCC). Anual, 400000 de pacienți mor din cauza infecției cu HCV.^{5,11,12}

Terapiile de combinație a antiviralelor cu acțiune directă (AAD) avansate, cu eficiență ridicată, vindecă mai mult de 95% din pacienții tratați.¹²

Infecția cu HCV poate fi detectată prin măsurarea cantității de alanin aminotransferazei (ALT), imunoglobulinelor specifice HCV (anti-HCV), a cantității de ARN HCV și/sau a antigenilor virali din probele de ser sau plasmă ale pacienților. De asemenea, acest lucru poate indica dacă infecția

este acută sau cronică.^{5,11,13} Ghidurile internaționale recomandă screening inițial prin testare anti-HCV. Este recomandat ca un rezultat pozitiv să fie monitorizat prin măsurarea cantității de ARN HCV sau a antigenului HCV ca markeri ai infecției active.^{3,14,15,16} Testul Elecsys Anti-HCV II este un test de generația a treia.^{17,18} Testul Elecsys Anti-HCV II folosește peptide și proteine recombinante care reprezintă antigeni HCV core, NS3 și NS4 pentru determinarea anticorpilor anti-HCV.

Metoda de măsurare

Principiul „sandwich”. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 30 μ l de probă, un reactiv care conține antigeni HCV specifici biotinilați și un reactiv care conține antigeni HCV specifici etichetați cu un complex de ruteniu^{a)} reacționează și formează un complex de tip „sandwich”.
- a 2-a incubare: După adăugarea microparticulelor învelite în streptavidină, complexul se leagă de faza solidă prin interacțiunea biotinei cu streptavidina.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt măsurate automat de soft prin compararea semnalului electrochemiluminiscent obținut de la produsul de reacție al probei cu semnalul valorii cut-off obținut anterior prin calibrare.

a) Complex tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

cobas e pack (M, R1, R2) este etichetat ca AHCV 2.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 14.1 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Antigeni specifici HCV-biotină, 1 flacon, 14.8 ml:
Antigeni specifici HCV biotinilați, soluție tampon HEPES^{b)}, pH 7.4; conservant.
- R2 Antigeni specifici HCV-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 14.8 ml:
Antigeni specifici HCV marcați cu complex de ruteniu ≥ 0.3 mg/l, soluție tampon HEPES, pH 7.4; conservant.

b) HEPES = acid [4-(2-hidroxietil)-piperazină]-etan sulfonic

- AHCV 2 Cal1 Calibrator negativ 1, 2 flacoane de 1.3 ml fiecare:
Ser uman, negativ pentru anticorpi anti-HCV; conservant.
- AHCV 2 Cal2 Calibrator pozitiv 2, 2 flacoane de 1.3 ml fiecare:
Ser uman pozitiv pentru anticorpi anti-HCV Ab; conservant.
Nereactiv pentru HBsAg, anti-HIV 1/2.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro.

Luăți măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Eliminarea tuturor deșeurilor trebuie să se facă respectând normele în vigoare.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

Elecsys Anti-HCV II



H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

H319 Provoacă iritație severă la nivelul ochilor.

Prevenire:

P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.

P280 Purtați mănuși de protecție/ ochelari de protecție/ mască de protecție.

Răspuns:

P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P337 + P313 Dacă iritația la nivelul pielii persistă: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.

P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Toate produsele de origine umană trebuie considerate potențial infectante.

Toate produsele derivate din sânge uman sunt preparate exclusiv din sângele donatorilor testați separat și care nu prezintă HBsAg sau anticorpi anti-HCV (doar AHCv 2 Cal1) și anti-HIV.

Metodele de testare au utilizat teste aprobate de Administrația de Control al Alimentelor și Medicamentelor (FDA) sau conforme cu Directiva Europeană 98/79/CE, Anexa II, Lista A.

Serul conținând anti-HCV (AHCv 2 Cal2) a fost inactivat folosind β-propiolactonă și radiații UV.

Cu toate acestea, întrucât nicio inactivare sau nicio metodă de testare nu poate exclude cu certitudine absolută riscul potențial infectant, produsul trebuie manipulat cu aceeași atenție ca și un specimen de la pacient. În cazul expunerii, trebuie urmate directivele autorităților de sănătate responsabile.^{19,20}

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Testul Elecsys Anti-HCV II prezintă sensibilitate la diluții mari. Evitați orice contaminare încrucișată a probei în timpul fazei preanalitice.

Manipularea reactivilor

Punga trebuie să rămână sigilată până imediat înainte de utilizare.

Reactivii (M, R1, R2) din kit sunt gata de utilizare și sunt furnizați în pachete **cobas e** pack.

Calibratori:

Calibratorii sunt gata de utilizat și sunt furnizați în flacoane compatibile cu sistemul.

Efectuați o singură procedură de calibrare per flacon.

Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitatea cobas e pack:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizare	31 zile

Stabilitatea calibratorilor:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
după deschidere, la 2-8 °C	8 săptămâni
în analizare, la 20-25 °C	de unică folosință

Depozitați calibratorii **vertical** pentru a preîntâmpina aderarea soluției calibratorului la capacul aplicat.

Recoltarea și pregătirea probelor

Pot fi utilizate speciamele colectate de la pacienți în viață, donatori de sânge sau organe individuale, donatori de țesut sau celule, inclusiv probele de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate. Performanța pentru utilizarea speciamele de sânge cadaverice (specimene colectate post-mortem, în absența băților inimii) a fost stabilită în conformitate cu recomandarea Institutului Paul Ehrlich¹ pe probe obținute în interval de 24 ore de la deces.²¹ Nu au fost observate diferențe calitative ale speciamele simple (nereactive) sau îmbogățite (reactive) de la donatori cadaverici comparativ cu cele de la donatori în viață.

Principii: Valoarea medie a speciamele cadaverice comparativ cu speciamele de la donatori în viață într-un interval de recuperare de 75-125 %.

Numai speciamele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină, Na-heparină, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPDA, CPD, CP2D și citrat de sodiu.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Alocarea corectă a probelor pozitive și negative într-o marjă de recuperare de 80-120% din valoarea serică pentru probele pozitive și în intervalul ±0.2 ICO pentru probele negative.

Stabilitate:

Pentru pacienți în viață și probe de la donatori obținute în timp ce inima donatorului încă mai bate: Stabile timp de 7 zile la 20-25 °C, 14 zile la 2-8 °C, 3 luni la -20 °C (±5 °C). Probele pot fi congelate de 6 ori. Pentru probele recoltate post-mortem: Stabile timp de 3 zile la 20-25 °C, 7 zile la 2-8 °C. Probele pot fi congelate de 3 ori.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete sau sistemele de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile de la toți producătorii. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului tubului/sistemului de recoltare. Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Performanța testului Elecsys Anti-HCV II nu a fost determinată folosind alte lichide corporale în afară de ser și plasmă.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- [REF] 03290379190, PreciControl Anti-HCV, 16 x 1.3 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- [REF] 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazine x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri

Elecsys Anti-HCV II

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Test

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului. Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibratori:

Poziționați calibratorii în zona pentru probe.

Introduceți prin citirea codului de bare toate informațiile necesare pentru calibrarea testului.

Calibrarea

Nu există standarde acceptate internațional pentru anti-HCV.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactivi folosind AHCV 2 Cal1, AHCV 2 Cal2 și reactiv proaspăt (adică sunt cel mult 24 ore de când **cobas e** pack a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 12 săptămâni, atunci când utilizați același lot de reactivi
- după 28 zile, atunci când utilizați același **cobas e** pack în analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele testului de control al calității sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității, utilizați PreciControl Anti-HCV.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat cutoff-ul, luând în considerare determinările pentru AHCV 2 Cal1 și AHCV 2 Cal2.

Rezultatul unei probe este exprimat ca reactiv, la limită sau nonreactiv și de asemenea sub forma unui indice cutoff (semnal probă-cutoff).

Interpretarea rezultatelor

Rezultatul numeric	Mesaj rezultat	Interpretare/acțiuni ulterioare
ICO ^{c)} < 0.9	Nereactiv	Negativ pentru anti-HCV, nu sunt necesare teste suplimentare.
ICO ≥ 0.9 la < 1.0	La limită	Toate probele inițial reactive sau la limită trebuie testate din nou în duplicat utilizând testul Elecsys Anti-HCV II.
ICO ≥ 1.0	Reactiv	

c) ICO = Indice cutoff

Rezultatul retestării	Rezultatul final/interpretarea	Etapele următoare
Una sau ambele retestări duplicat au un ICO ≥ 0.9.	Repetat reactiv	Confirmare prin metode suplimentare (de ex. imunoblot sau detectarea ARN-ului HCV). Dacă una sau ambele determinări rămân la limită se recomandă testarea unei probe complementare.
Ambele retestări duplicat au un ICO < 0.9.	Negativ pentru anti-HCV	Nu mai sunt necesare teste suplimentare.

Redeterminarea probelor cu un indice cutoff inițial ≥ 0.9 poate fi efectuată automat (consultați secțiunea „cobas e flows”).

cobas e flows

cobas e flows sunt proceduri programate în sistem pentru a permite o secvență complet automată a măsurătorilor și calcularea combinațiilor de teste pentru a efectua algoritmi de decizie.

Un **cobas e** flow este disponibil pentru a efectua automat o repetare a măsurătorilor în duplicat pentru probele cu un indice cutoff inițial ≥ 0.9. Vor fi raportate ambele subrezultate și mesajul global al rezultatelor.

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	≤ 1129 μmol/l sau ≤ 66 mg/dl
Hemoglobină	≤ 0.621 mmol/l sau ≤ 1000 mg/dl
Intralipid	≤ 2000 mg/dl
Biotină	≤ 172 nmol/l sau ≤ 42 ng/ml
Factori reumatoizi	≤ 1200 UI/ml
Albumină	≤ 7 g/dl
IgG	≤ 7 g/dl
IgA	≤ 1.6 g/dl
IgM	≤ 1 g/dl

Criteriu: Probele cu ICO ≥ 1.0: recuperare ±20%; probele cu ICO < 1.0: recuperare ICO ±0.2.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale utilizate în tratarea hepatitei C. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18 mg/l
Interferon alfa	20 UI/l
Ribavirină	1200 mg/l

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

Au fost efectuate studii pentru a analiza efectul hook la doze mari. Din 765 probe pozitive nu a fost găsit niciun rezultat fals-negativ. Apariția efectului hook la doze mari nu poate fi exclusă complet.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Elecsys Anti-HCV II

Din cauza intervalului mare de timp de la infectare la seroconversie, putem avea rezultate negative la testarea anticorpilor anti-HCV la scurt timp după infectare. Dacă este suspectată infecția acută cu virusul hepatitei C, determinarea ARN-ului HCV prin reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptaza (RT-PCR de ex. testul cobas HCV pentru utilizarea în sistemele cobas 6800/8800) poate aduce dovezi privind infecția cu HCV.

Detectarea anticorpilor anti-HCV indică prezența unei infecții prezente sau anterioare cu HCV, dar nu diferențiază între infecție acută, cronică sau remisă. Este recunoscut în comunitatea științifică faptul că metodele disponibile în prezent pentru detectarea anticorpilor anti-HCV nu sunt suficient de sensibile pentru a detecta toate unitățile de sânge potențial infecțioase sau posibilele cauze de infecție cu HCV. Concentrația anticorpilor poate fi sub limita de detecție a acestui test sau anticorpii pacientului pot să nu reacționeze cu antigenii folosiți în acest test. În plus, rezultatele nespecifice nu pot fi eliminate cu testul Elecsys Anti-HCV II.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile (n = 84). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
		Repetabilitate ^{d)}		Precizie intermediară ^{e)}	
Probă	Medie ICO	SD ICO	CV %	SD ICO	CV %
SU ^{f)} , negativ	0.035	0.0005	1.4	0.0005	1.5
SU, negativ	0.885	0.012	1.3	0.016	1.8
SU, slab pozitiv	1.12	0.016	1.4	0.025	2.3
SU, slab pozitiv	1.36	0.014	1.0	0.018	1.3
SU, pozitiv	7.66	0.089	1.2	0.146	1.9
PC ^{g)} Anti-HCV 1	0.045	0.0007	1.5	0.001	2.3
PC Anti-HCV 2	3.46	0.088	2.5	0.235	6.8

d) Repetabilitate = precizie în cadrul aceluiași ciclu de funcționare

e) Precizie intermediară = precizie în cadrul laboratorului

f) SU = ser uman

g) PC = PreciControl

Specificitatea analitică

1037 probe conținând substanțe cu potențial de interferență sau care au fost derivate din grupe cu risc crescut au fost testate cu speciamele incluse în testul Elecsys Anti-HCV II:

- conținând anticorpi anti-HBV, HAV, HEV, EBV, CMV, HSV, HIV, VZV, parvovirus, oreion, Dengue, virusul encefalitei de căpușă (TBEV), rubeolă, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum
- conținând autoanticorpi și titruri crescute de factor reumatoid, anticorpi IgG, IgM sau IgA
- pozitiv pentru HBsAg și E. coli
- după vaccinarea împotriva HBV și a gripei
- afecțiuni hepatice non-virale
- boală hepatică alcoolică
- grup cu risc crescut: hemofiliici, homosexuali și persoane dependente de droguri intravenoase

	N	Reactiv Elecsys Anti-HCV II	Pozitiv sau echivoc la imunoblot	Negativ prin imunoblot
Specimene conținând substanțe cu potențial de interferență	1037	59	58 pozitive	1 ^{h)}

h) Pacienți cu EBV IgM pozitiv: 1 din 69 de probe

Sensibilitatea clinică

Dintre 765 probe de la pacienți infectați cu HCV în diferite stadii ale bolii și infectați cu diferite genotipuri HCV (tipurile 1, 2, 3, 4, 5 și 6), toate au fost reactive la testul Elecsys Anti-HCV II.

Grup	N	Reactiv
Persoane infectate cu HCV în diferite stadii ale bolii	224	224
Genotipuri HCV (tipurile 1, 2, 3, 4, 5, 6)	541	541

În studiul de mai sus s-a constatat că sensibilitatea testului a fost de 100%. Limita inferioară de încredere la 95 % a fost 99.61 %.

Sensibilitatea de seroconversie

Sensibilitatea de seroconversie a testului Elecsys Anti-HCV II a fost dovedită prin testarea a 60 paneluri de seroconversie comerciale. Elecsys Anti-HCV II a detectat mai multe rezultate pozitive decât toate celelalte teste anti-HCV înregistrate încercate și a fost mai sensibil la recunoașterea infecțiilor timpurii cu HCV decât Elecsys Anti-HCV și alte teste de screening anti-HCV înregistrate.

Specificitatea clinică

Într-un grup de donatori de sânge europeni selectați aleator, specificitatea testului Elecsys Anti-HCV II a fost de 99.85% (RRⁱ⁾). Intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.73-99.93 %.

Specificitatea diagnostică a testului Elecsys Anti-HCV II într-un grup de pacienți spitalizați a fost de 99.66 %. Intervalul de încredere 95 % (bilateral) a fost 99.41-99.82 %.

	N	Elecsys Anti-HCV II IR ⁱ⁾ ICO ≥ 1	Elecsys Anti-HCV II RR ^{j)} ICO ≥ 1	Pozitiv sau echivoc la imunoblot și/sau ARN HCV
Donatori de sânge europeni	6850	15	15	2 confirmați pozitiv, 3 echivoc
Pacienți spitalizați	3922	153 ^{j)}	152 ^{k)}	128 confirmați pozitiv, 8 echivoc
Pacienți dializați	731	19	18	12 confirmați pozitiv
Femei însărcinate	629	3	3	2 confirmați pozitiv

i) IR = inițial reactiv

j) 4 probe (pozitive) au fost excluse din calculație din cauza „qns” pentru testul imunoblot; qns = cantitate insuficientă

k) 4 probe (pozitive) au fost excluse din calcul din cauza „qns” pentru testul imunoblot

l) RR = repetat reactiv

Referințe

- Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- Knipe D and Howley P (2013). Fields Virology, Wolters Kluwer.
- Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Prim 2017;3:17006.
- Ahmad J. Hepatitis C. BMJ 358:j2861.

Elecsys Anti-HCV II

cobas®

- 5 Mauss S, Berg T, Rockstroh J, et al. (2018). Hepatology. A Clinical Textbook. Ninth Edition. Available at: <https://www.hepatologytextbook.com> Last accessed: Jan 2020.
- 6 Smith D, Bukh J, Kuiken C, et al. (2019). A web resource to manage the classification and genotype and subtype assignments of hepatitis C virus. https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
- 7 Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Hepatology 2014;61:S45-S57.
- 8 Razzawi H. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:161-176
- 9 World Health Organization (2020). Hepatitis C factsheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> Last accessed Feb 2021.
- 10 Kamal SM. Acute Hepatitis C: A Systematic Review. Am J Gastroenterol 2008;103:1283-1297.
- 11 Hoofnagle J H. Course and outcome of hepatitis C. Hepatology 2002;36:S21-29.
- 12 Pietschmann T and Brown RJP. Hepatitis C Virus. Trends in Microbiology 2020;27(4):379-380.
- 13 Dufour DR. Diagnosis and Monitoring of Hepatic Injury. II. Recommendations for Use of Laboratory Tests in Screening, Diagnosis, and Monitoring. Clin Chem 2000;46:2050-2068.
- 14 European Association for the Study of the Liver (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV Infection: An Update of Guidance for Clinicians and Laboratorians. MMWR 2013;62(18):362-365.
- 16 AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available: <http://hcvguidelines.org>
- 17 Couroucé A-M. Development of Screening and Confirmation Tests for Antibodies to Hepatitis C Virus. In: Reesink HW (ed.): Hepatitis C Virus. Curr Stud Hematol Blood Transf 1998;62:64-75.
- 18 Vernelen K, Claeys H, Verhaert H, et al. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. The Lancet 1994;343(8901):853.
- 19 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 20 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 21 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care acestea sunt disponibile în țara dvs.).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator



GTIN

Volum pentru reconstituire

Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2023, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



REF			SYSTEM
07026935190	07026935500	300	cobas e 402 cobas e 801

Română

Informații despre sistem

Denumire scurtă	ACN (număr de cod aplicație)
ATPO	10066

Scopul utilizării

Test imunologic pentru determinarea cantitativă in vitro a anticorpilor anti-tiroperoxidază în serul și plasma umane. Determinarea anti-TPO este utilizată ca adjuvant în diagnosticarea afecțiunilor tiroidiene autoimune.

Metoda imunochimică cu electrochemiluminiscență „ECLIA” este destinată pentru a fi folosită pe analizoarele de imunologie **cobas e**.

Prezentare generală

Peroxidaza specifică tiroidei (TPO) este sintetizată în reticulul endoplasmatic, unde este adunată în forma sa nativă și supusă glicolizării centrale, înainte de a fi transportată în membrana plasmatică apicală a tirocitelor.^{1,2}

În sinergie cu tiroglobulina (Tg), această enzimă deține o funcție esențială în iodurarea L-tirozinei și combinația chimică a moniodotirozinei și diiodotirozinei care rezultă pentru a forma hormonii tiroidieni T4, T3 și rT3.³

TPO este un potențial autoantigen. Titrurile serice crescute de anticorpi de TPO se găsesc în câteva forme de tiroidită cauzate de autoimunitate.^{4,5} TPO a fost identificat ca antigenul cauzator în 1985, când studiile au demonstrat că antisero uman care reacționează la „antigenul microzomal” a precipitat TPO preparat din țesut tiroidian cu boala lui Graves.^{6,7} În sens clinic, cei doi termeni, anti-TPO și anticorp microzomal, pot fi utilizați ca sinonime; există totuși diferențe în ceea ce privește metodele de testare.

Titrurile crescute anti-TPO se găsesc în până la 90 % din pacienții cu tiroidită Hashimoto cronică. În boala lui Graves, 70 % dintre pacienți prezintă un titru crescut.^{4,8,9} Deși sensibilitatea procedurii poate fi sporită prin determinarea simultană a altor anticorpi tiroidieni (anti-Tg, anticorp receptor TSH - TRAb), un rezultat negativ nu exclude posibilitatea unei afecțiuni autoimune. Magnitudinea titrului de anticorpi nu se corelează cu activitatea clinică a bolii.^{8,9,10} Titrurile inițiale crescute pot deveni negative după perioade mai lungi de boală sau în timpul remisie. În cazul în care după remisie reapar anticorpii, înseamnă că este probabilă recidivarea.¹¹

În timp ce testele obișnuite cu anticorp microzomal folosesc microzomi nepurificați pe post de preparare a antigenului, testele anti-TPO utilizează o peroxidază purificată. Cele două proceduri au o funcționalitate comparabilă în ceea ce privește sensibilitatea clinică, dar o consecvență de un lot la altul și o specificitate clinică mai mare pot fi așteptate de la testele anti-TPO, datorită calității mai bune a antigenului utilizat.

În cadrul testului Elecsys Anti-TPO se utilizează antigen recombinant și anticorpi anti-TPO policlonali.

Metoda de măsurare

Principiul competiției. Durata totală a testului: 18 minute.

- Prima incubare: 12 µl din probă sunt incubate cu anticorpi anti-TPO marcați cu un complex de ruteniu^{a)}.
- A doua incubare: După adăugarea de TPO biotinitat și microparticulelor învelite în streptavidină, anticorpii anti-TPO din probă concurează cu anticorpii anti-TPO marcați cu ruteniu pentru antigenul TPO biotinitat. Întregul complex se leagă de faza solidă prin interacțiunea dintre biotină și streptavidină.
- Amestecul de reacție este aspirat în celula de măsurare unde microparticulele sunt captate magnetic pe suprafața electrodului. Substanțele nelegate sunt apoi îndepărtate cu ProCell II M. Aplicarea unei tensiuni electrice induce apoi emisia chemiluminescență care este măsurată cu un fotomultiplicator.
- Rezultatele sunt determinate printr-o curbă de calibrare specifică instrumentului, generată prin calibrarea în 2 puncte și o curbă etalon furnizată prin **cobas link**.

a) Complex Tris(2,2'-bipiridil)ruteniu(II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivi – soluții de lucru

Pachetul **cobas e** este etichetat ca ATPO.

- M Microparticule învelite în streptavidină, 1 flacon, 13.2 ml:
Microparticule învelite în streptavidină 0.72 mg/ml; conservant.
- R1 Anti-TPO-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 18.8 ml:
Anticorp policlonal anti-TPO (ovine) marcat cu complex de ruteniu 1.0 mg/l; soluție tampon TRIS 100 mmol/l, pH 7.2; conservant.
- R2 TPO-biotină, 1 flacon, 19.7 ml:
TPO biotinitat (recombinant) 0.15 mg/l; soluție tampon TRIS 30 mmol/l, pH 7.0; conservant.

Precauții și avertismente

A se utiliza pentru diagnosticul in vitro pentru personalul medical de specialitate. Luați măsurile de precauție normale necesare pentru manipularea tuturor reactivilor de laborator.

Deșeuri infecțioase sau microbiene:

Avertisment: manipulați deșeurile drept materiale cu potențial de risc biologic. Eliminați deșeurile în conformitate cu instrucțiunile și procedurile de laborator acceptate.

Pericole pentru mediul înconjurător:

Aplicați toate reglementările locale relevante privind eliminarea pentru a o efectua în condiții de siguranță.

Fișa cu date de securitate poate fi pusă la dispoziția utilizatorului de specialitate, la cerere.

Acest kit conține componente clasificate în felul următor, în conformitate cu Regulamentul nr. 1272/2008 (CE):



Avertisment

- H317 Poate provoca o reacție alergică a pielii.

Prevenire:

- P261 Nu inhalați ceața sau vaporii.
- P272 Nu scoateți îmbrăcămintea de lucru contaminată în afara locului de muncă.
- P280 Purtați mănuși de protecție.

Răspuns:

- P333 + P313 În caz de iritare a pielii sau de erupție cutanată: Solicitați asistență/ îngrijire medicală.
- P362 + P364 Scoateți îmbrăcămintea contaminată și spălați-o înainte de reutilizare.

Eliminarea:

- P501 Eliminarea conținutului/recipientului la un centru autorizat de eliminare a deșeurilor.

Etichetele privind siguranța aplicate produsului respectă îndrumările GHS UE.

Telefon contact: toate țările: +49-621-7590

Evitați formarea de spumă în cazul tuturor reactivilor și tipurilor de probe (specimene, calibratori și controale).

Manevrarea reactivilor

Reactivii din kit au fost puși împreună într-o unitate gata de utilizat și nu pot fi separați.

Elecsys Anti-TPO



Toate informațiile necesare pentru operarea corectă sunt disponibile via **cobas** link.

Depozitare și stabilitate

A se depozita la 2-8 °C.

Nu congelați.

Depozitați **cobas e** pack **vertical** pentru a asigura disponibilitatea completă a microparticulelor în timpul amestecării automate dinainte de utilizare.

Stabilitate:	
nedeschis, la 2-8 °C	până la data expirării indicată
în analizoare	16 săptămâni

Recoltarea și pregătirea specimenelor

Numai speciimenele din lista de mai jos au fost acceptate după testare.

Serul este colectat folosind eprubete de recoltare standard sau eprubete cu gel de separare.

Plasmă Li-heparină.

Pot fi utilizate eprubete cu plasmă care conțin gel de separare.

Criteriu: Panta 0.9-1.1 + interceptare $\leq \pm 10$ UI/ml + coeficient de corelație ≥ 0.95 .

Stabil timp de 8 zile la 20-25 °C, 8 zile la 2-8 °C, 24 luni la -20 °C (± 5 °C). Congelați o singură dată.

Tipurile de probe menționate au fost testate cu o selecție de eprubete de recoltare care erau disponibile pe piață la momentul testării, adică nu au fost testate toate eprubetele disponibile, ale tuturor producătorilor. Sistemele de recoltare a probelor de la diferiți producători pot conține materiale variate care în unele cazuri pot influența rezultatele testelor. Atunci când procesați probele în eprubete primare (sisteme de recoltare a probelor), urmați instrucțiunile producătorului de eprubete.

Centrifugați probele care conțin sedimente înainte de efectuarea testului.

Nu folosiți probe inactivate la căldură.

Nu folosiți probe și controale stabilizate cu azidă.

Asigurați-vă că ați adus probele și calibratorii la temperatura de 20-25 °C înainte de utilizare.

Datorită posibilei evaporări, probele și calibratorii din analizoare trebuie analizate/măsurate în maxim 2 ore.

Materialele furnizate

Consultați secțiunea „Reactivi - soluții de lucru” pentru reactivi.

Materialele necesare (nefurnizate)

- REF 06472931190, Anti-TPO CalSet, pentru 4 x 1.5 ml
- REF 05042666191, PreciControl ThyroAB, pentru 4 x 2.0 ml
- REF 07299001190, Diluent Universal, solvent pentru probă 45.2 ml
- Echipament general de laborator
- Analizorul **cobas e**

Materiale suplimentare pentru analizoarele **cobas e** 402 și **cobas e** 801:

- REF 06908799190, ProCell II M, soluție de sistem 2 x 2 l
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l soluție de spălare a celulei de măsurare
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 cupe pentru furnizarea soluțiilor ProCell II M și CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, soluție de spălare 2 x 2 l
- REF 05694302001, Tavă pentru Assay Tip/Assay Cup, 6 magazii x 6 organizatoare x 105 vârfuri de analiză și 105 cupe de analiză, 3 saci pentru eliminare deșeuri
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 cupe adaptor pentru furnizarea soluției ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 cupă adaptor pentru furnizarea soluțiilor ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pentru Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml soluție de spălare a sistemului

Testarea

Pentru o efectuare optimă a testului, urmați instrucțiunile din acest document pentru analizorul respectiv. Consultați manualul de utilizare corespunzător pentru instrucțiuni privind testele specifice analizorului. Resuspensia microparticulelor are loc automat înainte de utilizare.

Așezați **cobas e** pack rece (depozitat la 2-8 °C) pe gestionarul de reactiv. Evitați formarea de spumă. Sistemul reglează automat temperatura reactivilor și deschiderea/închiderea **cobas e** pack.

Calibrarea

Trasabilitate: Această metodă a fost standardizată conform standardului 66/387 al NIBSC (Institutul Național pentru Standarde Biologice și Control).

Curba etalon predefinită este adaptată la analizor prin utilizarea CalSet relevant.

Frecvența calibrării: Calibrarea trebuie efectuată o singură dată per lot de reactiv folosind reactiv proaspăt (adică nu mai mult de 24 ore de când pachetul **cobas e** a fost înregistrat în analizor).

Intervalul de calibrare poate fi extins pe baza verificării acceptabile a calibrării efectuată de laborator.

Repetarea calibrării este recomandată după cum urmează:

- după 8 săptămâni atunci când folosiți același lot de reactiv
- după 7 zile atunci când folosiți același pachet **cobas e** pe analizor
- după cum este necesar: de exemplu, când rezultatele de la testarea de control sunt în afara limitelor specificate

Controlul calității

Pentru controlul calității folosiți PreciControl ThyroAB.

Pe lângă acestea, se pot folosi și alte materiale de control adecvate.

Controalele pentru diferite intervale de concentrație ar trebui procesate individual cel puțin o dată la 24 ore atunci când testul este în folosință, o dată per **cobas e** pack și după fiecare calibrare.

Intervalele și limitele de control trebuie adaptate la cerințele individuale ale fiecărui laborator. Valorile obținute trebuie să se încadreze în limitele definite. Fiecare laborator trebuie să stabilească măsuri corective de luat în cazul în care valorile se situează în afara limitelor definite.

Dacă este necesar, repetați determinările pentru probele respective.

Respectați reglementările guvernamentale aplicabile și îndrumările locale pentru controlul calității.

Calcul

Analizorul calculează automat concentrația de analit a fiecărei probe (în UI/ml sau în kUI/l).

Limitări – interferență

S-a testat efectul următoarelor substanțe endogene și a următorilor compuși farmaceutici asupra performanței testului. Interferențele au fost testate până la concentrațiile menționate și nu s-a observat niciun impact asupra rezultatelor.

Substanțe endogene

Compus	Concentrație testată
Bilirubină	$\leq 1129 \mu\text{mol/l}$ sau $\leq 66 \text{ mg/dl}$
Hemoglobină	$\leq 0.50 \text{ mmol/l}$ sau $\leq 800 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dl}$
Biotină	$\leq 40.9 \text{ nmol/l}$ sau $\leq 10 \text{ ng/ml}$
Factori reumatoizi	$\leq 1350 \text{ UI/ml}$

Criteriu: Recuperare în intervalul $\pm 10\%$ din valorile inițiale.

Nu ar trebui recoltate probe de la pacienții care primesc tratament cu doze mari de biotină (adică $> 5 \text{ mg/zi}$), timp de minim 8 ore după ultima administrare de biotină.

Substanțe farmaceutice

Testele in vitro au fost efectuate pe 16 substanțe farmaceutice de uz curent. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Au mai fost testate următoarele medicamente speciale. Nu s-a constatat nicio interferență cu testul.

Medicamente speciale

Medicament	Concentrație testată μg/ml
Iodură	0.040
Carbimazol	6.00
Metimazol	16.0
Propiltiouracil	60.0
Perclorat	400
Propranolol	48.0
Amiodaronă	40.0
Prednisolon	20.0
Hidrocortizon	40.0
Fluocortolon	20.0
Octreotidă	0.060
Levotiroxină	0.143
Liotironină	0.015

În cadrul studiilor in vitro, medicamentul itraconazol a determinat rezultate crescute ale concentrației anti-TPO la doza terapeutică zilnică.

În cazuri rare poate apărea interferența datorată titrurilor extrem de mari de anticorpi, anticorpilor specifici analiților, streptavidinei sau ruteniului. Aceste efecte sunt diminuate printr-un design de test adecvat.

În scopuri de diagnosticare, rezultatele trebuie evaluate întotdeauna împreună cu antecedentele medicale ale pacientului, cu examinarea clinică și cu alte constatări.

Limite și intervale

Intervalul de măsurare

9-600 UI/ml (definit prin limita de detecție și maximul curbei etalon). Valorile inferioare limitei de detecție sunt exprimate ca < 9 UI/ml. Valorile care depășesc intervalul de măsurare sunt exprimate ca > 600 UI/ml.

Limitele inferioare de măsurare

Limita de blank, Limita de detecție și Limita de cuantificare

Limita de blank = 8 UI/ml

Limita de detecție = 9 UI/ml

Limita de cuantificare = 15 UI/ml

Limita de Blank, Limita de Detecție și Limita de Cuantificare au fost măsurate în concordanță cu cerințele EP17-A2 ale CLSI (Institutul de standarde clinice și de laborator).

Limita de blank este valoarea de la percentila a 95-a de la $n \geq 60$ determinări pentru probe fără analit din mai multe serii independente. Limita de blank corespunde concentrației inferioare celei găsite în probele fără analit cu o probabilitate de 95 %.

Limita de detecție se calculează pe baza Limitei de blank și a deviațiilor standard ale probelor cu concentrație joasă. Limita de detecție corespunde celei mai mici concentrații de analit care poate fi detectată (valoare superioară Limitei de blank cu o probabilitate de 95 %).

Limita de cuantificare este cea mai redusă concentrație de analit care poate fi măsurată reproducibil cu o precizie intermediară cu CV de ≤ 20 %.

Diluție

Probele cu concentrații anti-TPO peste intervalul de măsurare pot fi diluate manual cu Diluent Universal. Diluția recomandată este 1:5. Concentrația probei diluate trebuie să fie ≥ 200 UI/ml. După diluție, înmulțiți rezultatele cu factorul de diluție.

Rețineți: Autoanticorpii sunt heterogeni, iar acest fapt dă naștere unor fenomene de diluție non-lineară la anumite probe individuale.

Valori așteptate

Într-un studiu detaliat efectuat cu testul Elecsys Anti-TPO, pe probe de la 208 subiecți de testare sănătoși, în 3 centre clinice din Austria și Germania, percentila superioară 95 a fost de 34 UI/ml.

Pentru informații detaliate despre intervalele de referință la copii, adolescenți și femei însărcinate, consultați broșura „Reference Intervals for Children and Adults”, English: [REF] 04640292.

Broșura conține și rezultatele unui studiu detaliat despre factorii de influență asupra parametrilor tiroidieni, efectuat pe un grup de referință de adulți, bine caracterizat. Au fost aplicate diferite criterii de includere și excludere (de ex., rezultate ecografice (volum și densitate tiroidă), precum și criterii corespunzătoare indicațiilor Academiei Naționale de Biochimie Clinică (NACB).

Fiecare laborator trebuie să investigheze transferabilitatea valorilor preconizate la propria populație de pacienți și, dacă este necesar, să determine propriile intervale de referință.

Datele specifice de performanță

Mai jos sunt prezentate date reprezentative de performanță privind analizoarele. Rezultatele obținute în laboratoare individuale pot diferi.

Precizie

Precizia a fost calculată folosind reactivii Elecsys, probe și controale într-un protocol (EP05-A3) al CLSI (Institutul pentru standarde clinice și de laborator): 2 procesări pe zi în duplicat, timp de 21 zile ($n = 84$). Au fost obținute următoarele rezultate:

Analizoarele cobas e 402 și cobas e 801					
Probă	Medie UI/ml	Repetabilitate		Precizie inter- mediară	
		SD UI/ml	CV %	SD UI/ml	CV %
Ser uman 1	14.7	1.14	7.7	1.73	11.7
Ser uman 2	37.0	1.98	5.3	2.66	7.2
Ser uman 3	553	22.3	4.0	30.6	5.5
PC ^{b)} THYRO1	27.7	1.49	5.4	2.63	9.5
PC THYRO2	72.4	3.44	4.8	4.79	6.6

b) PC = PreciControl

Compararea metodelor

a) O comparație a testului Elecsys Anti-TPO, [REF] 07026935190 (analizor cobas e 801; y) cu testul Elecsys Anti-TPO, [REF] 06368590190 (analizor cobas e 601; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe măsurate: 122

Passing/Bablok¹²

$y = 0.909x - 0.786$

$r = 0.899$

Regresie liniară

$y = 0.894x + 0.468$

$r = 0.998$

Concentrațiile probelor au fost între 9.36 și 578 UI/ml.

b) O comparație a testului Elecsys Anti-TPO, [REF] 07026935190 (analizor cobas e 402; y) cu testul Elecsys Anti-TPO, [REF] 07026935190 (analizor cobas e 801; x) a dus la următoarele corelații (UI/ml):

Numărul de probe măsurate: 120

Passing/Bablok¹²

$y = 1.02x - 0.474$

$r = 0.950$

Regresie liniară

$y = 0.999x + 0.842$

$r = 0.997$

Concentrațiile probelor au fost între 9.95 și 567 UI/ml.

Specificitatea analitică

A fost găsită o reactivitate încrucișată de 0.3 % cu autoanticorpii umani la tiroglobulină (4000 UI/ml), testată cu concentrații anti-TPO de aproximativ 50 UI/ml și 250 UI/ml.

Referințe

- Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J, et al. Human thyroperoxidase is largely retained and rapidly degraded in the endoplasmic reticulum. Its N-glycans are required for folding and intracellular trafficking. *Endocrinology* 1998;139(10):4277-4285.

Elecsys Anti-TPO

cobas®

- 2 Kuliawat R, Ramos-Castañeda J, Liu Y, et al. Intracellular trafficking of thyroid peroxidase to the cell surface. J Biol Chem 2005;280(30):27713-27718.
- 3 Suzuki K, Kawashima A, Yoshihara A, et al. Role of thyroglobulin on negative feedback autoregulation of thyroid follicular function and growth. J Endocrinol 2011;209:169-174.
- 4 Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol 2014;170(6):241-252.
- 5 McIntosh RS, Asghar MS, Weetman AP. The antibody response in human autoimmune thyroid disease. Clin Sci 1997;(92)6:529-541.
- 6 Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, et al. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. FEBS Letters 1985;190:147-152.
- 7 Portmann L, Hamada N, Heinrich G, et al. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:1001-1003.
- 8 Volpé R. Rational Use of Thyroid Function Tests. Crit Rev Clin Lab Sci 1997;34(5):405-438.
- 9 Feldt-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. Clin Chem 1996;42(1):160-163.
- 10 Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. N Eng J Med 1991;325:278-279.
- 11 Schott M, Eckstein A, Willenberg HS, et al. Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. Horm Metab Res 2007;39(1):56-61.
- 12 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să consultați manualul de utilizare al analizorului utilizat, fișele aplicației respective, informațiile despre produs și fișele de metode ale tuturor componentelor necesare (în cazul în care este disponibile în țara dumneavoastră).

În această Fișă privind metoda se utilizează întotdeauna punctul ca separator zecimal, pentru a marca linia de separație dintre partea întreagă și cea fracțională a unui numeral zecimal. Nu se utilizează separatoare pentru mii.

Orice incident grav survenit la utilizarea dispozitivului trebuie raportat producătorului și autorității competente din statul membru în care utilizatorul și/sau pacientul este stabilit.

Simboluri

Roche Diagnostics utilizează următoarele simboluri și semne suplimentare față de cele prezentate în standardul ISO 15223-1 (pentru SUA: consultați dialog.roche.com pentru definiția simbolurilor utilizate):

CONTENT	Conținutul kitului
SYSTEM	Analizoare/instrumente pe care pot fi folosiți reactivii
REAGENT	Reactiv
CALIBRATOR	Calibrator
→	Volum pentru reconstituire
GTIN	Numărul Global al Articolului Comercial

Adăugările, ștergerile sau modificările sunt indicate de o bară de modificare din margine.

© 2022, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606

