



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
“SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO”
CASERTA

Deliberazione del Direttore Generale N. 253 del 01/04/2022

Proponente: Il Direttore UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Oggetto: Adesione aziendale (ex Delibera n. 481/2021 vari lotti) alla Convenzione So.Re.Sa. S.p.A., per la fornitura di “Sistemi di Immunochimica dedicati alla Medicina Trasfusionale destinati ai CC.QQ.BB. della Regione Campania” — Aggiornamento Tecnologico lotto 2 - Ditta Roche Diagnostics S.p.A.

PUBBLICAZIONE

In pubblicazione dal 01/04/2022 e per il periodo prescritto dalla vigente normativa in materia (art.8 D.Lgs 14/2013, n.33 e smi)

ESECUTIVITA'

Atto immediatamente esecutivo

TRASMISSIONE

La trasmissione di copia della presente Deliberazione è effettuata al Collegio Sindacale e ai destinatari indicati nell'atto nelle modalità previste dalla normativa vigente. L'inoltro alle UU. OO. aziendali avverrà in forma digitale ai sensi degli artt. 22 e 45 D.gs. n° 82/2005 e s.m.i. e secondo il regolamento aziendale in materia.

UOC AFFARI GENERALI

Direttore Eduardo Chianese

ELENCO FIRMATARI

Gaetano Gubitosa - DIREZIONE GENERALE

Teresa Capobianco - UOC PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

Angela Anecchiarico - DIREZIONE SANITARIA

Amalia Carrara - DIREZIONE AMMINISTRATIVA

Per delega del Direttore della UOC AFFARI GENERALI, il funzionario Pasquale Cecere

Oggetto: Adesione aziendale (ex Delibera n. 481/2021 vari lotti) alla Convenzione So.Re.Sa. S.p.A., per la fornitura di "Sistemi di Immunochimica dedicati alla Medicina Trasfusionale destinati ai CC.QQ.BB. della Regione Campania" — Aggiornamento Tecnologico lotto 2 - Ditta Roche Diagnostics S.p.A.

IL DIRETTORE *f.f.* U.O.C. PROVVEDITORATO ED ECONOMATO

A conclusione di specifica istruttoria, descritta nella narrazione che segue e i cui atti sono custoditi presso la struttura proponente, rappresenta che ricorrono le condizioni e i presupposti giuridico-amministrativi per l'adozione del presente provvedimento, ai sensi dell'art. 2 della Legge n. 241/1990 e s.m.i. e, in qualità di responsabile del procedimento, dichiara l'insussistenza del conflitto di interessi, ai sensi dell'art. 6 bis della legge 241/90 e s.m.i.

PREMESSO CHE

- con Deliberazione del Direttore Generale n. 481 del 10/06/2021, questa AORN ha aderito alla Convenzione stipulata dalla So.Re.Sa. S.p.A. per i lotti n. 1,2 e 3 inclusi nella procedura aperta per l'affidamento della fornitura quinquennale di Sistemi di Immunochimica dedicati alla medicina Trasfusionale destinati ai CC.QQ.BB. della Regione Campania, per un importo complessivo quinquennale di 809.822,50 oltre IVA al 22%;
- che il lotto n. 2 della summenzionata Convenzione è stato aggiudicato in favore della Società Roche Diagnostics S.p.A. (CIG master 83429178E6) e ricomprende la fornitura di reagenti ed accessori, da utilizzarsi con lo strumento in noleggio "Cobas Pro Sample Supply Unit";
- con Atto di Adesione prot. n. 19558/U del 24/06/2021 (CIG derivato n. 8801942850) questa Azienda ha formalizzato l'adesione alla summenzionata Convenzione;

RILEVATO CHE

- in data 30/11/2021, è pervenuta a questa AORN una comunicazione dalla Roche Diagnostics S.p.A. (*versata in atti*) circa l'aggiornamento codice dei nuovi test "Elecsys a HBCII" ed "Elecsys Syphilis", restando invariate le condizioni economiche;
- che in data 09/03/2022, il Direttore della UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Dott.ssa Sonia Raimondi, ha rimesso per le vie brevi a questa UOC un'ulteriore comunicazione (*agli atti*), sempre a firma della Ditta Roche Diagnostics S.p.A., concernente il cambio dei codici relativamente al test "Elecsys HIC duo", restando invariate le condizioni dei prezzi in essere (**All. 1**);
- al contempo, nella suddetta nota, il precitato Direttore ha anche attestato e confermato la conformità del prodotto (**All. 2**);
- in data 10/03/2022, la scrivente UOC, con nota prot. gen. n. 7999/U ha provveduto ad informare di tali ultime circostanze la So.Re.Sa. S.p.A. (**All. 3**);

CONSIDERATO CHE

- con nota prot. SRA-0004377-2022 del 22/03/2022 la Centrale di Committenza Regionale ha autorizzato, "secondo le previsioni del Capitolato Tecnico di gara ed il parere tecnico favorevole" la proposta di aggiornamento tecnologico – alle medesime condizioni

Deliberazione del Direttore Generale

economiche contrattuali – presentato dalla Roche Diagnostics S.p.A. relativo al lotto 2 della Convenzione di cui in premessa per i test “*Elecsys a HBCII*”, “*Elecsys Syphilis*” e “*Elecsys HIV Duo*” (All.4);

PRESO ATTO CHE

- il Direttore della UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale ha confermato la conformità del prodotto, come emerge dagli atti;
- che il suddetto aggiornamento tecnologico non comporta aggravio di spesa rimanendo invariate le condizioni economiche di fornitura;

DATO ATTO CHE

- la presente proposta di deliberazione è formulata previa istruttoria ed estensione conformi alla normativa legislativa vigente in materia;

ESAMINATI

- Tutti gli atti innanzi richiamati e allegati alla presente e tutta la documentazione in atti giacente;

RITENUTO

- di prendere atto della comunicazione trasmessa in data 22/03/2022 dalla So.Re.Sa. S.p.A., relativa alla proposta di aggiornamento tecnologico – alle medesime condizioni economiche contrattuali – presentata dalla Roche Diagnostics S.p.A., per i test “*Elecsys a HBCII*”, “*Elecsys Syphilis*” e “*Elecsys HIV Duo*” nell’ambito della fornitura di prodotti di cui alla Convenzione di “Sistemi di Immunochimica dedicati alla medicina Trasfusionale destinati ai CC.QQ.BB. della Regione Campania”;
- di precisare che l’aggiornamento tecnologico comporta solo il cambio del codice repertorio, rimanendo invariati sia il codice prodotto, sia il confezionamento;
- di precisare, altresì, che l’aggiornamento tecnologico dei test in questione è a parità di condizioni economiche contrattuali e, pertanto, il presente provvedimento non comporta incrementi di spesa;
- di prendere atto, altresì, della conformità espressa in merito al suddetto aggiornamento dal Direttore della UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale;
- di incaricare la scrivente UOC di aggiornare il contratto in essere con la succitata Ditta, così da consentire alla UOC Farmacia Ospedaliera l’emissione dell’ordinativo;

ATTESTATO

- che la presente proposta di deliberazione è formulata previa istruttoria ed estensione conforme alla normativa legislativa vigente in materia e può essere pubblicata integralmente;

PROPONE

Deliberazione del Direttore Generale



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di:

I – PRENDERE ATTO della comunicazione trasmessa in data 22/03/2022 dalla So.Re.Sa. S.p.A., relativa alla proposta di aggiornamento tecnologico – alle medesime condizioni economiche contrattuali – presentata dalla Roche Diagnostics S.p.A., per i test “*Elecsys a HBCII*”, “*Elecsys Syphilis*” e “*Elecsys HIV Duo*” nell’ambito della fornitura di prodotti di cui alla Convenzione di “Sistemi di Immunochimica dedicati alla medicina Trasfusionale destinati ai CC.QQ.BB. della Regione Campania”;

II – PRECISARE che l’aggiornamento tecnologico comporta solo il cambio del codice repertorio, rimanendo invariati sia il codice prodotto, sia il confezionamento;

III – DI PRECISARE, altresì, che l’aggiornamento tecnologico dei test in questione è a parità di condizioni economiche contrattuali e, pertanto, il presente provvedimento non comporta incrementi di spesa;

IV – DI PRENDERE ATTO, altresì, della conformità espressa in merito al suddetto aggiornamento dal Direttore della UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale;

V – DI INCARICARE la scrivente UOC di aggiornare il contratto in essere con la succitata Ditta, così da consentire alla UOC Farmacia Ospedaliera l’emissione dell’ordinativo;

VI – TRASMETTERE copia della presente determinazione al Collegio Sindacale, come per legge, e alle UU.OO.CC. Farmacia Ospedaliera e Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, per quanto di rispettiva competenza;

VIII – RENDERE lo stesso atto immediatamente eseguibile, stante l’urgenza di provvedere alla fornitura in questione.

Il Funzionario Estensore
Dott.ssa Ilaria Valentino

IL DIRETTORE f.f. U.O.C.
PROVVEDITORATO ED ECONOMATO
Dott.ssa Teresa Capobianco

IL DIRETTORE GENERALE
Dr. Gaetano Gubitosa
nominato con D.P.G.R.C. n. 76 del 10/06/2020
insediatosi giusta deliberazione n. 1 del 11/06/2020

Vista la proposta di deliberazione che precede, a firma del Direttore f.f. UOC Provveditorato ed Economato Dott.ssa Teresa Capobianco

Acquisito il parere favorevole del Direttore Sanitario Dr.ssa Angela Annetichiarico e del Direttore Amministrativo Avv. Amalia Carrara sotto riportati:

Deliberazione del Direttore Generale



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

Il Direttore Sanitario Dr.ssa Angela Anecchiarico _____

Il Direttore Amministrativo Avv. Amalia Carrara _____

DELIBERA

per le causali in premessa, che qui si intendono integralmente richiamate e trascritte, di prendere atto della proposta di deliberazione che precede e, per l'effetto, di:

I – PRENDERE ATTO della comunicazione trasmessa in data 22/03/2022 dalla So.Re.Sa. S.p.A., relativa alla proposta di aggiornamento tecnologico – alle medesime condizioni economiche contrattuali – presentata dalla Roche Diagnostics S.p.A., per i test “*Elecsys a HBCII*”, “*Elecsys Syphilis*” e “*Elecsys HIV Duo*” nell’ambito della fornitura di prodotti di cui alla Convenzione di “Sistemi di Immunochimica dedicati alla medicina Trasfusionale destinati ai CC.QQ.BB. della Regione Campania”;

II – PRECISARE che l’aggiornamento tecnologico comporta solo il cambio del codice repertorio, rimanendo invariati sia il codice prodotto, sia il confezionamento;

III – DI PRECISARE, altresì, che l’aggiornamento tecnologico dei test in questione è a parità di condizioni economiche contrattuali e, pertanto, il presente provvedimento non comporta incrementi di spesa;

IV – DI PRENDERE ATTO, altresì, della conformità espressa in merito al suddetto aggiornamento dal Direttore della UOC di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale;

V – DI INCARICARE la scrivente UOC di aggiornare il contratto in essere con la succitata Ditta, così da consentire alla UOC Farmacia Ospedaliera l’emissione dell’ordinativo;

VI – TRASMETTERE copia della presente determinazione al Collegio Sindacale, come per legge, e alle UU.OO.CC. Farmacia Ospedaliera e Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, per quanto di rispettiva competenza;

VIII – RENDERE lo stesso atto immediatamente eseguibile, stante l’urgenza di provvedere alla fornitura in questione.

Il Direttore Generale
Gaetano Gubitosa

Deliberazione del Direttore Generale

Da: Contratti, Monza <monza.contratti@roche.com>
Inviato: martedì 30 novembre 2021 10:17
A: provveditorato@ospedale.caserta.it
Cc: Salvatore Anicas
Oggetto: Re: Vs. comunicazioni di cambio codici Fornitura prodotti per chimica clinica tossicologica preanalitica
Allegati: Lettera_9518002522_AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO_3685655700_CASERTA_CE.pdf; Lettera_9511000247_AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO_3685655700_CASERTA_CE.pdf; Lettera_9518002522_AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO_3685655700_CASERTA_CE.pdf; Nuovi codici_biotina wave2 - AORN CASERTA.pdf

Spett.le Cliente,

In riferimento alle ultime comunicazioni inviate (che allego), i nuovi codici sono quelli utilizzabili.

Rimaniamo a disposizione per ogni ulteriore informazione.

Cordiali saluti,
Aurora

Il giorno lun 29 nov 2021 alle ore 15:26 <provveditorato@ospedale.caserta.it> ha scritto:

Facendo seguito alle Vs. comunicazioni 2020/2021, sottoindicate, si chiede di conoscere se i codici in esse indicati sono attualmente utilizzabili. Tanto per il compimento degli atti consequenziali.

- 1) comunicazione del 18.02.2020 codice prodotto 08836736190
- 2) comunicazione del 13.05.2020 codice prodotto 07092547190
- 3) comunicazione del 05.03.2021 codice prodotto 08906556190
- 4) comunicazione del 04.11.2021 codice prodotto 11820796190 e 05200067190

Si resta in attesa di riscontro

UOC Provveditorato ed Economato

Ufficio Contratti
Finance, IT & Business Operations

Roche Diagnostics S.p.A.
V.le G.B. Stucchi, 110
20900 Monza (MB)
Fax: 039.2817670-678
monza.contratti@roche.com, www.roche.com



Spettabile
AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO
V TESCIONE
81100 CASERTA CE

Codice Cliente: 3685655700
Rif. interno SAP: 9518002522
Rif. offerta: O1026538

Oggetto: Nuove indicazioni d'uso dei biomarcatori cardiaci Elecsys®

Gent.mo Cliente,

Roche è lieta di annunciare la disponibilità di nuove indicazioni d'uso per Elecsys® NT-proBNP ed Elecsys® TnT-hs sui nuovi codici prodotto che andranno a sostituire quelli attuali.

Elecsys® NT-proBNP

Il biomarcatore cardiaco NT-proBNP, già riconosciuto marcatore Gold Standard nella gestione dello **scompenso cardiaco** per diagnosi, prognosi e monitoraggio, ora potrà essere di supporto anche nell'identificazione precoce del rischio cardiovascolare nei pazienti con **diabete mellito di tipo 2**. Inoltre, insieme alla Troponina ad alta sensibilità, è stato incluso nel **punteggio di rischio ABC di ictus** in soggetti anziani ad alto rischio di fibrillazione atriale.

I codici dei Diluenti (05192943190 e 07299001190) e del PreciControl (04917049190) rimangono invariati. I lotti già in commercio di PreciControl Cardiac II e di Diluente Universal/ Diluente Universal 2 possono essere utilizzati con i nuovi test Elecsys proBNP II e proBNP II STAT.

Elecsys® TnT-hs

Il biomarcatore Troponina T hs è usato come aiuto nella diagnosi differenziale di sindrome coronarica acuta, per la stratificazione del rischio nei pazienti che ne soffrono, per la selezione di terapie ed interventi. Con le nuove indicazioni d'uso le sue potenzialità si estendono e potrà essere utilizzato come: supporto per il **rule-in/out precoce** per le sindromi coronariche acute; indicatore del **rischio perioperatorio** di importanti eventi cardiaci avversi (MACE) e aiuto nella diagnosi di lesioni miocardiche in interventi chirurgici non-cardiaci; supporto nella stratificazione del **rischio** di sviluppare a lungo termine una **malattia cardiovascolare** in **individui asintomatici**.

I codici dei Diluenti (03609987190 e 07299010190) e del PreciControl (05095107190) rimangono invariati. I lotti già in commercio di PreciControl Troponina (PCTN) e di Diluente MultiAssay possono essere utilizzati con i nuovi test Elecsys Troponina T hs/Troponina T hs STAT.

Per le ragioni sopra esposte, riportiamo qui di seguito i prodotti, **presenti sul Vostro contratto**, oggetto di tali cambiamenti.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
08836736190	Elecsys proBNP II V2 (Cobas e411, e601, e602)	100 det.	W01021301	0

A Voi riservato al prezzo di € 833,77, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09315268190	Elecsys proBNP II V2.1 (Cobas e411, e601, e602)	100 det.	W01021301	0

A Voi riservato al prezzo di € **833,77**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Roche Diagnostics S.p.A.
- società unipersonale

Sede Legale: 20900 Monza MB
Viale G.B. Stucchi, 110
Capitale sociale EUR 18.060.000 i.v.
C.F./P.IVA/Registro Imprese Milano -
Monza/Brianza - Lodi 10181220152

Contracts Management

Tel. 0392817227
Numero verde 800-650651
Fax +039/2817670 - 039/2817678
www.roche.it
aurora_maria.saffioti@contractors.roche.com

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
08884234190	Elecsys proBNP II CS V2 (Cobas e411, e601, e602)	4 x 1 ml	W0102152204	0

A Voi riservato al prezzo di € 0, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09315292190	Elecsys proBNP II CS V2.1 (Cobas e411, e601, e602)	4 x 1 ml	W0102152204	0

A Voi riservato al prezzo di € 0, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

IMPORTANTE:

I reagenti con estensione delle indicazioni d'uso e i relativi calibratori sono identici per formulazione, specifiche del prodotto e caratteristiche di prestazione ai reagenti e calibratori precedenti senza estensione delle destinazioni d'uso. Le uniche differenze sono gli usi previsti aggiuntivi nelle metodiche, il codice articolo e gli ACN, introdotti per ragioni tecniche.

Per approfondimenti, fare riferimento alle relative metodiche.

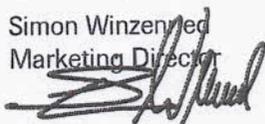
Prima di passare al nuovo codice, Vi raccomandiamo di verificare l'aggiornamento dei sistemi cobas e 411 alla versione DB 4.16. Per tutti gli altri sistemi analitici cobas e, è sufficiente scaricare la nuova metodica da cobas link.

Ulteriori informazioni sulle performance dei test sono contenute negli inserti di prodotto, consultabili e/o scaricabili dal sito internet <https://dialog.roche.com>

Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimento, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo, al numero verde 800610619.

Cordiali saluti,
Roche Diagnostics S.p.A

Simon Winzenried
Marketing Director



Matteo Garofalo
Contracts Office Manager



* Codice Repertorio: In base a quanto previsto dal Decreto Legge del Ministero Della Salute del 23 Dicembre 2013, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 06/05/2014, per i prodotti offerti si ricade nell'articolo 10 comma 6 del D.Lgs. 332/2000 per i quali i Fabbricanti e i Mandatari non stabiliti in Italia provvedono alla registrazione solo per i dispositivi dell'allegato II del suddetto D.Lgs. e per gli autodiagnostici. I prodotti oggetto dell'offerta non ricadono nell'allegato II della Direttiva 98/79/CE di conseguenza il codice di repertorio non risulta applicabile per i prodotti offerti.



Spettabile
AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO
V TESCIONE
81100 CASERTA CE
**c.a. Responsabile Laboratorio Analisi
Provveditorato**

Codice Cliente: 3685655700
Rif. interno SAP: 9511000247
Rif. offerta: O1034621 - Gara Immuno Soresa Lotto 2

Oggetto: Disponibilità nuovi test Elecsys con aumentata soglia alla potenziale interferenza da biotina

Gent.mo Cliente,

Roche Diagnostics è lieta di annunciare la disponibilità dei seguenti test Elecsys con aumentata soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Di seguito la tabella riassuntiva delle nuove soglie riportate da sempre nei relativi inserti di prodotto per i test aggiornati:

Test	Nuova Soglia
Elecsys beta-CROSSLAPS	1200 ng/mL
Elecsys PTH (1-84)	1200 ng/mL
Elecsys Testosterone II	3600 ng/mL
Elecsys CA 72-4	1200 ng/mL
Elecsys Calcitonina	1200 ng/mL
Elecsys FSH	1200 ng/mL
Elecsys FT3 III	1200 ng/mL
Elecsys a-HBC II	1200 ng/mL
Elecsys Syphilis	1200 ng/mL

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche in quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

Per le ragioni sopra esposte, riportiamo qui di seguito i prodotti, presenti sul Vostro contratto, oggetto di tali cambiamenti.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07026790190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	1512616

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09014926190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	2143592

A Voi riservato al prezzo di **€ 235,28**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Roche Diagnostics S.p.A.
- società unipersonale

Sede Legale: 20900 Monza MB
Viale G.B. Stucchi, 110
Capitale sociale EUR 18.060.000 i.v.
C.F./P.IVA/Registro Imprese Milano -
Monza/Brianza - Lodi 10181220152

Contracts Management

Tel. 039 2817227
Numero verde 800-650651
Fax +039/2817670 - 039/2817678
www.roche.it
aurora_maria.saffioti@contractors.r
oche.com

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07251378190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09015051190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

A Voi riservato al prezzo di € **235,28**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

IMPORTANTE: I valori di riferimento sono rimasti invariati e la correlazione tra il nuovo metodo e l'attuale è eccellente.

Attenzione:

- Per i parametri **CA 72-4, Calcitonina, FSH e FT3 III**, i **calibratori** attualmente in commercio **non sono compatibili** con i nuovi reagenti Elecsys sopra elencati: per poterli utilizzare è indispensabile ordinare i nuovi calibratori. Prima di iniziare la conversione, assicurarsi di avere la disponibilità dei nuovi codici di calibratori per i reagenti di cui sopra.
- Per tutti gli altri parametri (beta-CROSSLAPS, PTH, Testosterone, a-HBC e Syphilis), calibratori, controlli e diluenti rimangono invariati.

Prima di passare al nuovo codice, Vi raccomandiamo di verificare l'aggiornamento dei sistemi cobas e 411 alla versione DB 4.16.

Per tutti gli altri sistemi analitici cobas e, è sufficiente scaricare la nuova metodica da cobas link.

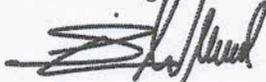
Ulteriori informazioni sulle performance dei test sono contenute negli inserti di prodotto, consultabili e/o scaricabili dal sito internet <https://dialog.roche.com>

Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimento, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo, al numero verde 800610619.

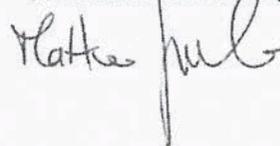
Cordiali saluti,

Roche Diagnostics S.p.A

Simon Winzenried
Marketing Director



Matteo Garofalo
Contracts Office Manager





Spettabile
AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO
V TESCIONE
81100 CASERTA CE
**c.a. Responsabile Laboratorio Analisi
Provveditorato**

Codice Cliente: 3685655700
Rif. interno SAP: 9518002522
Rif. offerta: O1026538

Oggetto: Disponibilità nuovi test Elecsys con aumentata soglia alla potenziale interferenza da biotina

Gent.mo Cliente,

Roche Diagnostics è lieta di annunciare la disponibilità dei seguenti test Elecsys con aumentata soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Di seguito la tabella riassuntiva delle nuove soglie riportate da sempre nei relativi inserti di prodotto per i test aggiornati:

Test	Nuova Soglia
Elecsys beta-CROSSLAPS	1200 ng/mL
Elecsys PTH (1-84)	1200 ng/mL
Elecsys Testosterone II	3600 ng/mL
Elecsys CA 72-4	1200 ng/mL
Elecsys Calcitonina	1200 ng/mL
Elecsys FSH	1200 ng/mL
Elecsys FT3 III	1200 ng/mL
Elecsys a-HBC II	1200 ng/mL
Elecsys Syphilis	1200 ng/mL

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche in quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

Per le ragioni sopra esposte, riportiamo qui di seguito i prodotti, presenti sul Vostro contratto, oggetto di tali cambiamenti.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
05200067190	Elecsys Testosterone II (e411, e601, e602)	100 det.	W0102050110	0

A Voi riservato al prezzo di € 109,6, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
08946353190	Elecsys Testosterone II (e411, e601, e602)	100 det.	W0102050110	0

A Voi riservato al prezzo di **€ 109,6**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Roche Diagnostics S.p.A.
- società unipersonale

Sede Legale: 20900 Monza MB
Viale G.B. Stucchi, 110
Capitale sociale EUR 18.060.000 i.v.
C.F./P.IVA/Registro Imprese Milano -
Monza/Brianza - Lodi 10181220152

Contracts Management

Tel. 039 2817227
Numero verde 800-650651
Fax +039/2817670 - 039/2817678
www.roche.it
aurora_maria.saffioti@contractors.r
oche.com

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
11775863122	Elecsys FSH (e411, e601, e602)	100 det.	W0102050104	0

A Voi riservato al prezzo di € 165, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
08932352190	Elecsys FSH (e411, e601, e602)	100 det.	W0102050104	0

A Voi riservato al prezzo di € **165**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
03032680122	Elecsys FSH CalSet II (tutti i moduli e)	4 x 1.0 mL	W0102152208	0

A Voi riservato al prezzo di € 0, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
08932417190	Elecsys FSH CalSet II (tutti i moduli e)	4 x 1.0 mL	W0102152208	0

A Voi riservato al prezzo di € **0**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
06437206190	Elecsys FT3 III (e411, e601, e602)	200 det.	W01020401	0

A Voi riservato al prezzo di € 168, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09005803190	Elecsys FT3 III (e411, e601, e602)	200 det.	W01020401	0

A Voi riservato al prezzo di € **168**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
06437222190	Elecsys FT3 III CalSet (tutti i moduli e)	4 x 1.0 mL	W0102152208	0

A Voi riservato al prezzo di € 0, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09077871190	Elecsys FT3 III CalSet (tutti i moduli e)	4 x 1.0 mL	W0102152208	0

A Voi riservato al prezzo di € **0**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

IMPORTANTE: I valori di riferimento sono rimasti invariati e la correlazione tra il nuovo metodo e l'attuale è eccellente.

Attenzione:

- Per i parametri **CA 72-4, Calcitonina, FSH e FT3 III**, i **calibratori** attualmente in commercio **non sono compatibili** con i nuovi reagenti Elecsys sopra elencati: per poterli utilizzare è indispensabile ordinare i nuovi calibratori. Prima di iniziare la conversione, assicurarsi di avere la disponibilità dei nuovi codici di calibratori per i reagenti di cui sopra.

* Codice Repertorio: In base a quanto previsto dal Decreto Legge del Ministero Della Salute del 23 Dicembre 2013, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 06/05/2014, per i prodotti offerti si ricade nell'articolo 10 comma 6 del D.Lgs. 332/2000 per i quali i Fabbricanti e i Mandatari non stabiliti in Italia provvedono alla registrazione solo per i dispositivi dell'allegato II del suddetto D.Lgs. e per gli autodiagnostici. I prodotti oggetto dell'offerta non ricadono nell'allegato II della Direttiva 98/79/CE, di conseguenza il codice di repertorio non risulta applicabile per i prodotti offerti.

- Per tutti gli altri parametri (beta-CROSSLAPS, PTH, Testosterone, a-HBC e Syphilis), calibratori, controlli e diluenti rimangono invariati.

Prima di passare al nuovo codice, Vi raccomandiamo di verificare l'aggiornamento dei sistemi cobas e 411 alla versione DB 4.16.

Per tutti gli altri sistemi analitici cobas e, è sufficiente scaricare la nuova metodica da cobas link.

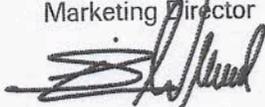
Ulteriori informazioni sulle performance dei test sono contenute negli inserti di prodotto, consultabili e/o scaricabili dal sito internet <https://dialog.roche.com>

Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimento, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo, al numero verde 800610619.

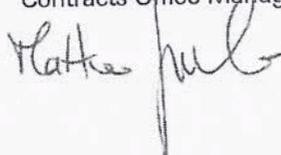
Cordiali saluti,

Roche Diagnostics S.p.A

Simon Winzenried
Marketing Director



Matteo Garofalo
Contracts Office Manager





Monza, 05/03/2021

AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO
V TESCIONE
81100 CASERTA CE

c.a. Provveditorato
Responsabile Laboratorio Analisi

Riferimento contratto: 9518002522

Codice cliente: 3685655700

Oggetto: Disponibilità Nuovi test Elecsys con aumentata soglia alla potenziale interferenza da Biotina

Gent.mo Cliente,

Roche Diagnostics è lieta di annunciare la disponibilità dei seguenti test Elecsys con aumentata soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Di seguito la tabella riassuntiva delle nuove soglie riportate da sempre nei relativi inserti di prodotto per i test aggiornati:

Test	Nuova soglia
Elecsys GDF-15	2500 ng/mL
Elecsys HCG STAT	3500 ng/mL
Elecsys HIV combi PT	1200 ng/mL
Elecsys HIV duo	1200 ng/mL
Elecsys IL 6	1200 ng/mL
Elecsys ProGRP	1200 ng/mL
Elecsys S100	1200 ng/mL
Elecsys T3	1200 ng/mL
Elecsys T4	1200 ng/mL
Elecsys TG G2	1200 ng/mL

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

Per le ragioni sopra esposte, riportiamo qui di seguito i prodotti presenti sul Vostro contratto oggetto di tali cambiamenti.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	Cod Rep
06445900190	Elecsys TG G2 CS (cobas e411, e601, e602, e801)	2x2x1 ml	W0102152208	0

A Voi riservato al prezzo di 0,00 € , è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	Cod Rep
08991405190	Elecsys TG G2 CS (cobas e411, e601, e602, e801)	2x2x1 ml	W0102152208	0

A Voi riservato al prezzo di 0,00 € , trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1

Roche Diagnostics S.p.A.
- società unipersonale

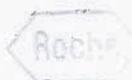
Sede Legale: 20900 Monza MB
Viale G.B. Stucchi, 110
Capitale sociale EUR 18.060.000 i.v.
C.F./P. IVA / Registro Imprese
Monza e Brianza 10181220152

FINANCE IT & BUSINESS
OPERATIONS CONTRACTS OFFICE

Tel. +39 039/2817227
Fax +039/2817670 - 039/2817678
www.roche.it
aurora_maria.saffioti@contractors.roche.com

Al Direttore UOC Prom.
Si invia per opportune
conoscenze, con permesso
la copia del prodotto
9/3/22

ALLEGATO N. 2



Monza, 08 marzo 2022

Spettabile
AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO
V TESCIONE
81100, CASERTA

Codice Cliente: 3685655700

Rif. fornitura: Gara Immuno So.Re.Sa Lotto 2 - off. n. G20066/O1034621

Oggetto: Disponibilità nuovi test Elecsys con aumentata soglia alla potenziale interferenza da biotina

Gent.mo Cliente,

Roche Diagnostics è lieta di annunciare la disponibilità del seguente test Elecsys con aumentata soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Di seguito la tabella riassuntiva della nuova soglia riportata da sempre nel relativo inserto di prodotto per il test aggiornato:

Test	Nuova soglia
Elecsys HIV duo	1200 ng/mL

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

Per le ragioni sopra esposte, il Seguento codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RNDM
07229542190	Elecsys HIV duo (cobas e801)	300 det.	W0105030404	1528734

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RNDM
08836973190	Elecsys HIV duo (cobas e801)	300 det.	W0105030404	2038787

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

ATTENZIONE: Calibratori, controlli e diluenti rimangono invariati

IMPORTANTE: I valori di riferimento sono rimasti invariati e la correlazione tra il nuovo metodo e l'attuale è eccellente.

Ulteriori informazioni sulle performance dei test sono contenute negli inserti di prodotto, consultabili e/o scaricabili dal sito internet <https://dialog.roche.com>

Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimento, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo, al numero verde 800610619.

Cordiali saluti,

Roche Diagnostics S.p.A

Simon Winzenried
Marketing Director

Matteo Garofalo
Contracts Office Manager



Spettabile
AZIENDA OSP S ANNA SAN SEBASTIANO
V TESCIONE
81100 CASERTA CE
**c.a. Responsabile Laboratorio Analisi
Provveditorato**

Codice Cliente: 3685655700
Rif. interno SAP: 9511000247
Rif. offerta: O1034621 - Gara Immuno Soresa Lotto 2

Oggetto: Disponibilità nuovi test Elecsys con aumentata soglia alla potenziale interferenza da biotina

Gent.mo Cliente,

Roche Diagnostics è lieta di annunciare la disponibilità dei seguenti test Elecsys con aumentata soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Di seguito la tabella riassuntiva delle nuove soglie riportate da sempre nei relativi inserti di prodotto per i test aggiornati:

Test	Nuova Soglia
Elecsys beta-CROSSLAPS	1200 ng/mL
Elecsys PTH (1-84)	1200 ng/mL
Elecsys Testosterone II	3600 ng/mL
Elecsys CA 72-4	1200 ng/mL
Elecsys Calcitonina	1200 ng/mL
Elecsys FSH	1200 ng/mL
Elecsys FT3 III	1200 ng/mL
Elecsys a-HBC II	1200 ng/mL
Elecsys Syphilis	1200 ng/mL

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche in quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

Per le ragioni sopra esposte, riportiamo qui di seguito i prodotti, presenti sul Vostro contratto, oggetto di tali cambiamenti.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07026790190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	1512616

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09014926190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	2143592

A Voi riservato al prezzo di € **235,28**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Roche Diagnostics S.p.A.
- società unipersonale

Sede Legale: 20900 Monza MB
Viale G.B. Stucchi, 110
Capitale sociale EUR 18.060.000 i.v.
C.F./P.IVA/Registro Imprese Milano -
Monza/Brianza - Lodi 10181220152

Contracts Management

Tel. 039 2817227
Numero verde 800-650651
Fax +039/2817670 - 039/2817678
www.roche.it
aurora_maria.saffiotti@contractors.r
oche.com

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07251378190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09015051190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

A Voi riservato al prezzo di **€ 235,28**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

IMPORTANTE: I valori di riferimento sono rimasti invariati e la correlazione tra il nuovo metodo e l'attuale è eccellente.

Attenzione:

- Per i parametri **CA 72-4, Calcitonina, FSH e FT3 III**, i **calibratori** attualmente in commercio **non sono compatibili** con i nuovi reagenti Elecsys sopra elencati: per poterli utilizzare è indispensabile ordinare i nuovi calibratori. Prima di iniziare la conversione, assicurarsi di avere la disponibilità dei nuovi codici di calibratori per i reagenti di cui sopra.
- Per tutti gli altri parametri (beta-CROSSLAPS, PTH, Testosterone, a-HBC e Syphilis), calibratori, controlli e diluenti rimangono invariati.

Prima di passare al nuovo codice, Vi raccomandiamo di verificare l'aggiornamento dei sistemi cobas e 411 alla versione DB 4.16.

Per tutti gli altri sistemi analitici cobas e, è sufficiente scaricare la nuova metodica da cobas link.

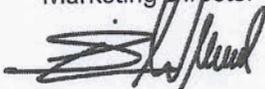
Ulteriori informazioni sulle performance dei test sono contenute negli inserti di prodotto, consultabili e/o scaricabili dal sito internet <https://dialog.roche.com>

Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimento, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo, al numero verde 800610619.

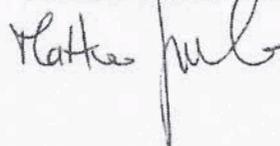
Cordiali saluti,

Roche Diagnostics S.p.A

Simon Winzenried
Marketing Director



Matteo Garofalo
Contracts Office Manager



* Codice Repertorio: In base a quanto previsto dal Decreto Legge del Ministero Della Salute del 23 Dicembre 2013, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 06/05/2014, per i prodotti offerti si ricade nell'articolo 10 comma 6 del D.Lgs. 332/2000 per i quali i Fabbricanti e i Mandatari non stabiliti in Italia provvedono alla registrazione solo per i dispositivi dell'allegato II del suddetto D.Lgs. e per gli autodiagnostici. I prodotti oggetto dell'offerta non ricadono nell'allegato II della Direttiva 98/79/CE, di conseguenza il codice di repertorio non risulta applicabile per i prodotti offerti.



REGIONE CAMPANIA
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE
E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE
"SANT'ANNA E SAN SEBASTIANO"
CASERTA

ALLEGATO N. 3

Spett.le SO.RE.SA. Spa.

A.O.O. UOC Affari Generali - Ufficio Protocollo Generale
Protocollo: 0007999/U Data: 10/03/2022 08:39
Ufficio: UFFICIO PROTOCOLLO
Classifica:

e, p.c. alla UOC Immunoematologia e centro Trasfusionale
Dott.ssa Sonia Raimondi



Oggetto: Adesione Aziendale Convenzione So.re.sa per la fornitura quinquennale di sistemi di Immunochimica per Medicina Trasfusionale (lotti nn. 1-2-3) ex Delibera D.G. 481/2021- richiesta lotto n.2.

In riferimento all'adesione in oggetto, concernente tra l'altro il lotto n.2 aggiudicato alla ditta Roche Diagnostic Spa si rappresenta quanto segue:

- in data 30/11/2021 è pervenuta a questa AORN comunicazione circa l'aggiornamento codice dei nuovi test "Elecsys a- HBCIP" e "Elecsys Syphilis", restando invariate le condizioni economiche;
- in data 09/03/2022 il Direttore della UOC Immunoematologia e Centro Trasfusionale, che legge per conoscenza, ha rimesso per le vie brevi a questa UOC un'ulteriore comunicazione- sempre a firma della Ditta Roche, concernente il cambio die codici relativamente al test "Elecsys HIV duo", restando invariate le condizioni dei prezzi in essere.

Tanto rappresentato al fine di consentire a questa AORN di predisporre il conseguente provvedimento di presa d'atto, si chiede di conoscere se codesta Società, ha formalizzato gli aggiornamenti proposti trattandosi di fornitura derivante da gara centralizzata.

UOC Provveditorato - Economato
Dott.ssa Teresa Capobianco

provveditorato@ospedalecasertapec.it

Da: posta-certificata@pec.aruba.it
Inviato: giovedì 10 marzo 2022 14:13
A: provveditorato@ospedalecasertapec.it
Oggetto: CONSEGNA: Adesione Aziendale Convenzione SO.RE.SA. per la fornitura quinquennale di sistemi di Immunoistochimica per Medicina Trasfusionale lotti nn.1- 2 - 3.
Allegati: daticert.xml; postacert.eml (488 KB)
Firmato da: posta-certificata@pec.aruba.it

Ricevuta di avvenuta consegna

Il giorno 10/03/2022 alle ore 14:13:20 (+0100) il messaggio "Adesione Aziendale Convenzione SO.RE.SA. per la fornitura quinquennale di sistemi di Immunoistochimica per Medicina Trasfusionale lotti nn.1- 2 - 3." proveniente da "provveditorato@ospedalecasertapec.it" ed indirizzato a "soresa@pec.soresa.it" è stato consegnato nella casella di destinazione.
Identificativo messaggio: opec296.20220310141318.07200.469.1.64@pec.aruba.it

**SRA-0004377-2022- AUTORIZZAZIONE AGGIORNAMENTO TECNOLOGICO-
Sistemi per Immunochimica dedicati alla Medicina Trasfusionale destinati ai CQB della
Regione Campania RIF Roche Diagnostics S.p.A.**

ALLEGATO N. 4

Da arealegale@pec.soresa.it <arealegale@pec.soresa.it>
A asnapoli1centro@pec.asna1centro.it <asnapoli1centro@pec.asna1centro.it>,
direzionegenerale@pec.asnapoli2nord.it <direzionegenerale@pec.asnapoli2nord.it>,
protocollo@pec.asnapoli2nord.it <protocollo@pec.asnapoli2nord.it>,
protocollo@pec.asnapoli3sud.it <protocollo@pec.asnapoli3sud.it>,
direzionegenerale@pec.aslcampania.it <direzionegenerale@pec.aslcampania.it>,
protocollo@pec.aslcampania.it <protocollo@pec.aslcampania.it>,
direzione.generale@pec.aslavellino.it <direzione.generale@pec.aslavellino.it>,
direzione.generale@pec.aslbenevento.it <direzione.generale@pec.aslbenevento.it>,
direzionegenerale@pec.istitutotumori.na.it <direzionegenerale@pec.istitutotumori.na.it>,
aocardarelli@pec.it <aocardarelli@pec.it>,
aomoscati@cert.aosgmoscati.av.it <aomoscati@cert.aosgmoscati.av.it>,
info@pec.sangiovannieruggi.it <info@pec.sangiovannieruggi.it>,
protocollo@pec.ao-rummo.it <protocollo@pec.ao-rummo.it>,
ospedalideicolli@pec.it <ospedalideicolli@pec.it>,
santobonopausilipon@pec.it <santobonopausilipon@pec.it>,
direzionegenerale@ospedalecasertapec.it <direzionegenerale@ospedalecasertapec.it>,
contract.diagnostics@roche.legalmail.it <contract.diagnostics@roche.legalmail.it>,
protocollo.policliniconapoli.it@pec.it <protocollo.policliniconapoli.it@pec.it>,
direzione.generale@policliniconapoli.it <direzione.generale@policliniconapoli.it>,
protocollogenerale@pec.aslsalerno.it <protocollogenerale@pec.aslsalerno.it>,
'Mail per contract.diagnostics@roche.legalmail' <contract.diagnostics@roche.legalmail.it>,
Provveditorato Asl Benevento <area.provveditorato@aslbenevento1.it>,
provveditorato@aslsalerno.it <provveditorato@aslsalerno.it>,
Provveditorato AORN Caserta <provveditorato@ospedale.caserta.it>,
provveditorato@pec.ao-rummo.it <provveditorato@pec.ao-rummo.it>,
provveditorato@pec.aslavellino.it <provveditorato@pec.aslavellino.it>,
servizio.provveditorato@pec.aslcampania.it <servizio.provveditorato@pec.aslcampania.it>,
provveditorato@pec.asnapoli2nord.it <provveditorato@pec.asnapoli2nord.it>,
sabs@pec.asnapoli3sud.it <sabs@pec.asnapoli3sud.it>,
abse.aocardarelli@pec.it <abse.aocardarelli@pec.it>,
provveditorato.ospedalideicolli@pec.it <provveditorato.ospedalideicolli@pec.it>,
provveditorato.santobono@pec.it <provveditorato.santobono@pec.it>,
provveditorato.economato@pec.sangiovannieruggi.it <provveditorato.economato@pec.sangiovannieruggi.it>,
segreteriaprovveditorato@cert.aosgmoscati.av.it <segreteriaprovveditorato@cert.aosgmoscati.av.it>,
contract.diagnostics@roche.legalmail.it <contract.diagnostics@roche.legalmail.it>

Data martedì 22 marzo 2022 - 10:39

Con la presente si trasmette la nota SRA-0004377-2022 del 22/03/2022 con i relativi allegati.

Distinti saluti.



Direzione Affari Legali

Centro Direzionale Isola F/9

Complesso Esedra

80143 - Napoli

Tel 081.2128174

Fax 0817500012

*ME Delt. me
Valeriano
- atti da
me
22/03/2022*

AUTORIZZAZIONE_AGGIORNAMENTO_TECNOLOGICO_ROCHE.pdf

Lettera_9511000247_SO_RE_SA_SPA_CENTRO_DIREZIONALE_3688104728_NAP
OLI_NA.pdf

RELAZIONE TECNICA.pdf

RELAZIONE

TECNICA

RELAZIONE

TECNICA

RELAZIONE

TECNICA

RELAZIONE



ALLEGATO N. 4

Ai Sig.ri Direttori Generali
Ai Sig.ri Provveditori
AA.SS.LL., AA.OO., AA.OO.UU.,
IRCSS
a mezzo pec

e p.c.
Roche Diagnostics S.p.A.
a mezzo pec: contract.diagnostics@roche.legalmail.it

Oggetto: Autorizzazione aggiornamento tecnologico- Sistemi per Immunochimica dedicati alla Medicina Trasfusionale destinati ai CQB della Regione Campania"- Convenzione Rep. 27/21, lotto 2

Con riferimento alla Convenzione in oggetto

vista la richiesta di aggiornamento tecnologico presentata dalla società Roche Diagnostics S.p.A. ed acquisita al protocollo interno con n. SRA-0003897-2022 del 10/03/2022

si autorizza, secondo le previsioni del Capitolato Tecnico di gara e il parere tecnico favorevole, la proposta di aggiornamento tecnologico in allegato, alle medesime condizioni economiche contrattuali.

In allegato:

- richiesta di aggiornamento tecnologico;
- relazione tecnica.

Distinti saluti.

Avv. Fabio Aprea
Direttore Affari Legali

So.Re.Sa. S.p.A.
Il Responsabile per l'esecuzione dei contratti
Avv. Gianmarco Massa

Spettabile
 SO RE SA SPA CENTRO DIREZIONALE
 TORRE SAVERIO ISOLA C1
 80143 NAPOLI NA
**c.a. Responsabile Laboratorio Analisi
 Proveditorato**

Codice Cliente: 3688104728
Rif. interno SAP: 9511000247
Rif. offerta: O1034621 - Gara Immuno Soresa Lotto 2

Oggetto: Disponibilità nuovi test Elecsys con aumentata soglia alla potenziale interferenza da biotina

Gent.mo Cliente,

Roche Diagnostics è lieta di annunciare la disponibilità dei seguenti test Elecsys con aumentata soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Di seguito la tabella riassuntiva delle nuove soglie riportate da sempre nei relativi inserti di prodotto per i test aggiornati:

Test	Nuova Soglia
Elecsys beta-CROSSLAPS	1200 ng/mL
Elecsys PTH (1-84)	1200 ng/mL
Elecsys Testosterone II	3600 ng/mL
Elecsys CA 72-4	1200 ng/mL
Elecsys Calcitonina	1200 ng/mL
Elecsys FSH	1200 ng/mL
Elecsys FT3 III	1200 ng/mL
Elecsys a-HBC II	1200 ng/mL
Elecsys Syphilis	1200 ng/mL

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche in quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

Per le ragioni sopra esposte, riportiamo qui di seguito i prodotti, presenti sul Vostro contratto, oggetto di tali cambiamenti.

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07026790190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	1512616

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09014926190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	2143592

A Voi riservato al prezzo di **€ 235,28**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

Roche Diagnostics S.p.A.
 - società unipersonale

Sede Legale: 20900 Monza MB
 Viale G.B. Stucchi, 110
 Capitale sociale EUR 18.060.000 i.v.
 C.F./P.IVA/Registro Imprese Milano -
 Monza/Brianza - Lodi 10181220152

Contracts Management

Tel. 039 2817227
 Numero verde 800-650651
 Fax +039/2817670 - 039/2817678
 www.roche.it
 aurora_mana.saffiotti@contractors.roche.com

Il seguente codice:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07251378190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

A Voi riservato al prezzo di € 235,28, è stato sostituito con il seguente:

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09015051190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

A Voi riservato al prezzo di € **235,28**, trattandosi di un cambio di codice con rapporto di sostituzione 1:1.

IMPORTANTE: I valori di riferimento sono rimasti invariati e la correlazione tra il nuovo metodo e l'attuale è eccellente.

Attenzione:

- Per i parametri **CA 72-4, Calcitonina, FSH e FT3 III**, i **calibratori** attualmente in commercio **non sono compatibili** con i nuovi reagenti Elecsys sopra elencati: per poterli utilizzare è indispensabile ordinare i nuovi calibratori. Prima di iniziare la conversione, assicurarsi di avere la disponibilità dei nuovi codici di calibratori per i reagenti di cui sopra.
- Per tutti gli altri parametri (beta-CROSSLAPS, PTH, Testosterone, a-HBC e Syphilis), calibratori, controlli e diluenti rimangono invariati.

Prima di passare al nuovo codice, Vi raccomandiamo di verificare l'aggiornamento dei sistemi cobas e 411 alla versione DB 4.16.

Per tutti gli altri sistemi analitici cobas e, è sufficiente scaricare la nuova metodica da cobas link.

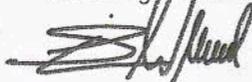
Ulteriori informazioni sulle performance dei test sono contenute negli inserti di prodotto, consultabili e/o scaricabili dal sito internet <https://dialog.roche.com>

Per qualsiasi ulteriore informazione o chiarimento, La invitiamo a chiamare il nostro supporto applicativo, al numero verde 800610619.

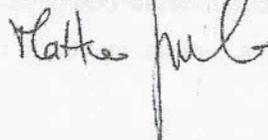
Cordiali saluti,

Roche Diagnostics S.p.A

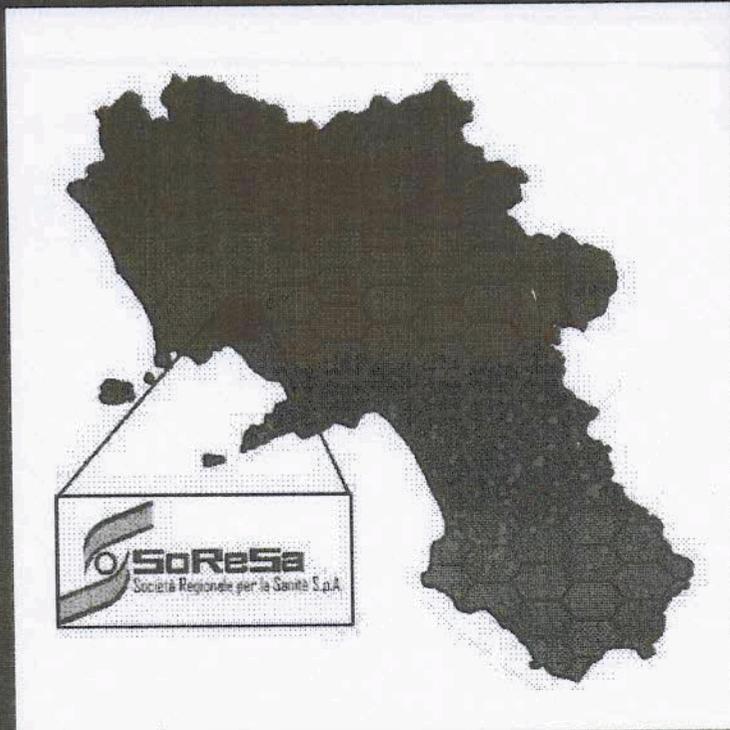
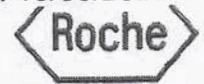
Simon Winzenried
Marketing Director



Matteo Garofalo
Contracts Office Manager



* Codice Repertorio: In base a quanto previsto dal Decreto Legge del Ministero Della Salute del 23 Dicembre 2013, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale del 06/05/2014, per i prodotti offerti si ricade nell'articolo 10 comma 6 del D.Lgs. 332/2000 per i quali i Fabbricanti e i Mandatari non stabiliti in Italia provvedono alla registrazione solo per i dispositivi dell'allegato II del suddetto D.Lgs. e per gli autodiagnostici. I prodotti oggetto dell'offerta non ricadono nell'allegato II della Direttiva 98/79/CE, di conseguenza il codice di repertorio non risulta applicabile per i prodotti offerti.



**RELAZIONE TECNICA E
SCHEDE TECNICHE**

**DISPONIBILITÀ NUOVI TEST ELECSYS CON
AUMENTATA SOGLIA ALLA POTENZIALE
INTERFERENZA DA BIOTINA**

A-HBC II - SYPHILIS - HIV DUO

TENDER TECHNICAL SPECIALIST TEAM



INDICE

IL GRUPPO ROCHE.....	3
NUOVI PRODOTTI	8



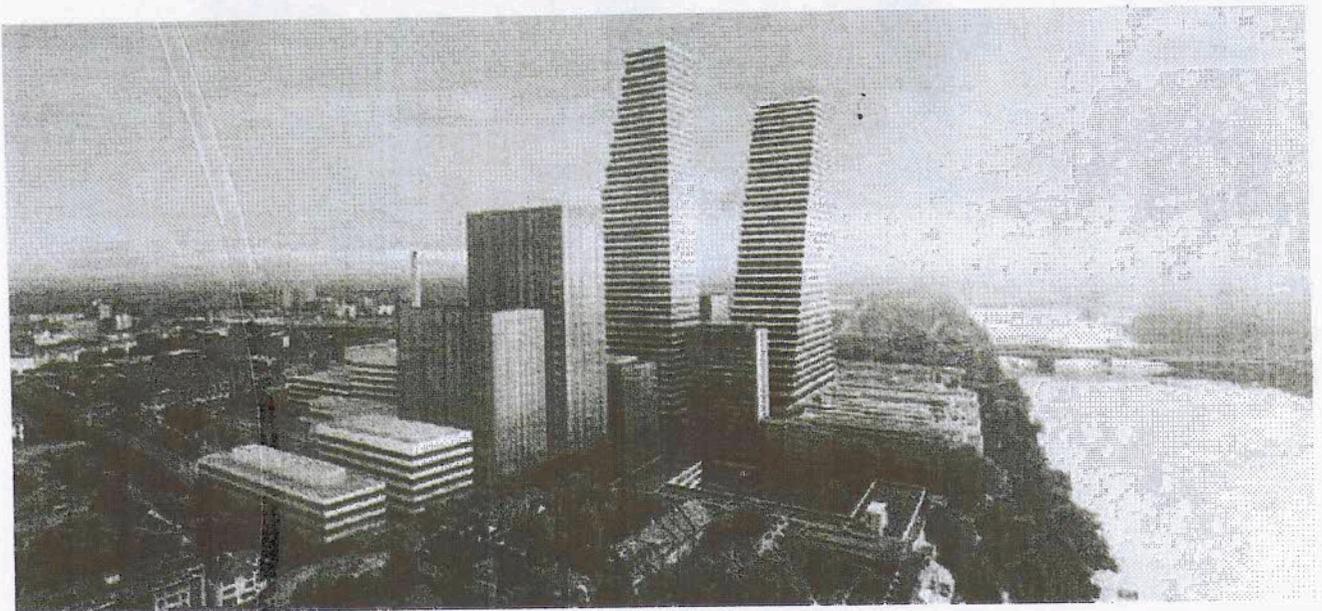


IL GRUPPO ROCHE

Roche è la più grande azienda di biotecnologie al mondo, orientata alla ricerca e con una visione pionieristica nel campo della salute, con un portfolio diversificato di medicinali in oncologia, immunologia, malattie infettive e sistema nervoso centrale. **Roche è anche leader mondiale nella diagnostica in vitro, nella diagnostica oncologica su tessuti ed è all'avanguardia nella gestione del diabete.**

Da oltre 125 Roche contribuisce a far progredire la storia della medicina, a migliorare lo standard di cura e a promuovere un sistema sanitario più sostenibile. La combinazione delle competenze e dell'expertise maturate sia in ambito farmaceutico sia diagnostico, nonché il crescente impegno nella comprensione del valore dei dati sanitari per una migliore gestione delle sfide sanitarie odierne e future, consentono a Roche, attraverso tutte le espressioni del Gruppo (Farmaceutica, Diagnostica, Diabetes Care, Flatiron Health e Foundation Medicine), di essere **l'unica realtà del settore salute che**, integrando farmaci, soluzioni diagnostiche, servizi e dati (a livello biologico, genomico, clinico, economico - organizzativo e sociale), **abbraccia l'intero percorso del paziente**: dallo screening e dalla prevenzione, alla diagnosi, alla prognosi, alla terapia fino al suo monitoraggio.

L'azienda è costantemente impegnata a favorire un accesso all'innovazione il più ampio ed equo possibile. L'unione di una solida expertise diagnostica e farmaceutica all'interno di una stessa organizzazione ha portato il Gruppo ad essere pioniere nella gestione personalizzata della patologia, ovvero un approccio più efficace ed efficiente grazie allo sviluppo di trattamenti che mirano alla biologia che sta alla base della malattia e di soluzioni diagnostiche che aiutano i medici ad identificare le terapie più appropriate per ogni paziente.

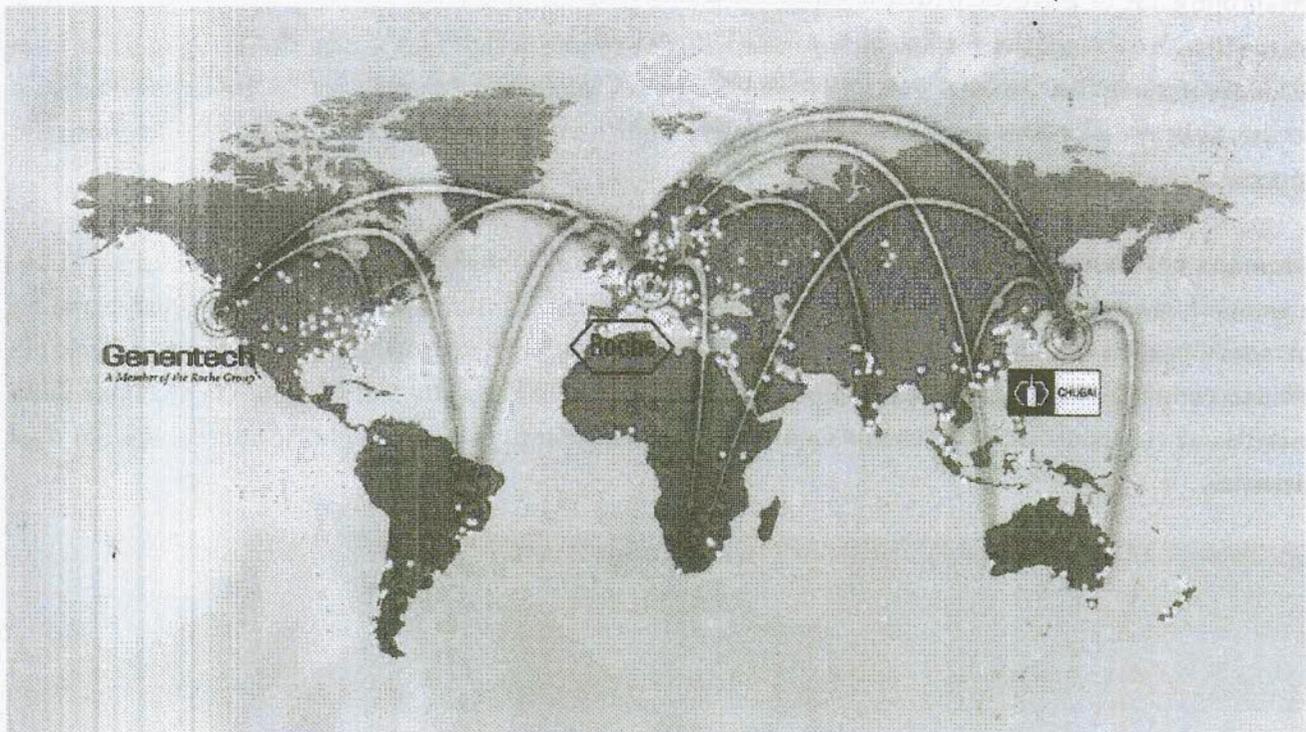




Da anni, inoltre, il Gruppo è in cima alle classifiche mondiali per investimenti in Ricerca e Sviluppo, ambito in cui ogni anno investe circa il 20% del proprio fatturato a livello globale.

L'impegno di Roche si caratterizza inoltre da un approccio sostenibile a lungo termine nella generazione di valore per i propri stakeholder, siano essi clienti, pazienti e, più in generale, la società. A riconoscimento di questo impegno, **nel 2020 per il dodicesimo anno consecutivo il Gruppo Roche si è classificato fra le aziende più sostenibili del settore Healthcare nell'indice globale di sostenibilità del Dow Jones (DJSI).**

Ogni giorno, le oltre 100.000 persone che lavorano in Roche si impegnano con coraggio e passione per cercare le risposte più efficaci alle nuove sfide nella medicina, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita delle persone ridefinendo i percorsi diagnostici e terapeutici del prossimo futuro.

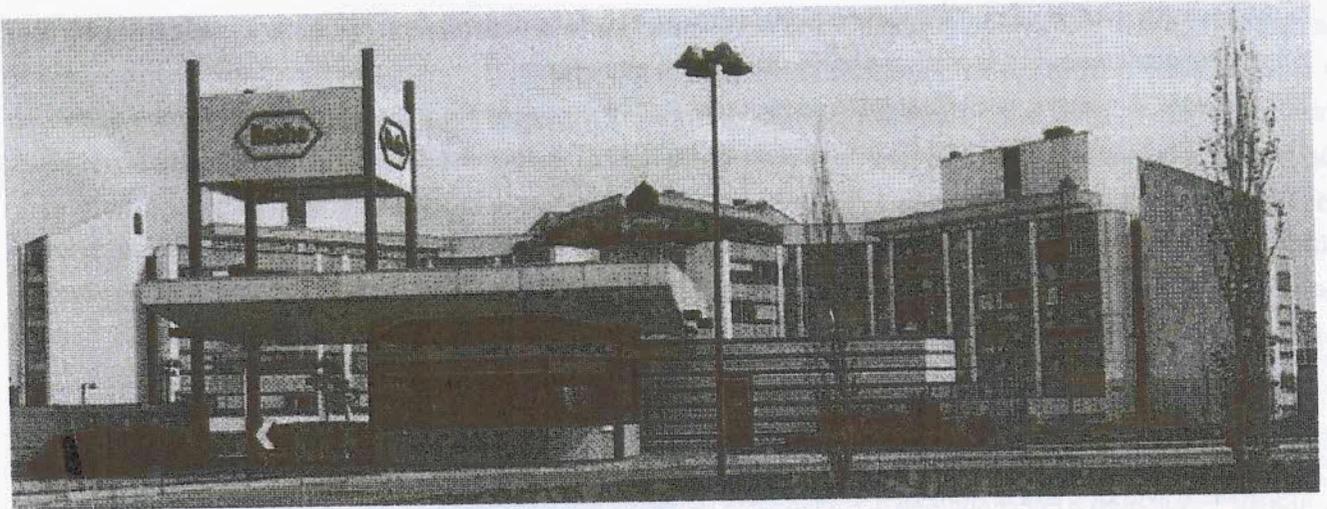


Il Gruppo Roche ha sede centrale a Basilea, in Svizzera, ed è attivo in oltre 100 Paesi. Genentech, negli Stati Uniti, è una società interamente controllata del Gruppo. Roche è l'azionista di maggioranza di Chugai Pharmaceutical, Giappone.



Roche Italia

estraneo al corso



Il Gruppo Roche è presente in Italia dal 1897. Oggi è attivo con le sue diverse competenze, quella farmaceutica rappresentata da Roche S.p.A. e quella Diagnostica, rappresentata da Roche Diagnostics S.p.A. e da Roche Diabetes Care Italy S.p.A.

Roche S.p.A. è la divisione farmaceutica del gruppo multinazionale. Leader nell'area della salute, Roche fa della ricerca scientifica il motore della sua lunga storia di azienda innovatrice della salute, per portare soluzioni terapeutiche all'avanguardia in grado di migliorare la salute, la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti, contribuendo così a trasformare il futuro della medicina.

Per ulteriori informazioni www.roche.it.

Roche Diagnostics S.p.A. grazie all'attività svolta da più di 400 collaboratori tra dipendenti e agenti, fornisce un ampissimo range di prodotti e servizi innovativi rivolti a ricercatori, medici, pazienti, ospedali e laboratori, soluzioni diagnostiche che offrono significativi benefici ai pazienti e ai professionisti sanitari **lungo tutto il percorso di salute**: dall'individuazione della predisposizione genetica a una determinata patologia alla sua identificazione precoce; dalla prevenzione della malattia alla diagnosi e alla scelta terapeutica, fino al monitoraggio dei trattamenti farmacologici. L'Azienda garantisce altresì un supporto di post-vendita altamente specializzato ai propri clienti in Italia, Bosnia, Croazia, Romania, Slovenia e Svizzera italiana attraverso il Regional Customer Support Center (RCSC), ospitato presso l'affiliata italiana. Per ulteriori informazioni www.roche.it/it/diagnostics.

Roche Diabetes Care è pioniere nello sviluppo di sistemi di monitoraggio della glicemia e leader mondiale nell'offerta di sistemi e servizi per la gestione del diabete con un portfolio di prodotti Accu-Chek che spaziano dal monitoraggio della glicemia alla gestione dei dati, fino all'erogazione dell'insulina. Roche Diabetes Care in Italia conta quasi 100 persone www.roche.it/it/diabetes-care.

Roche Diagnostics

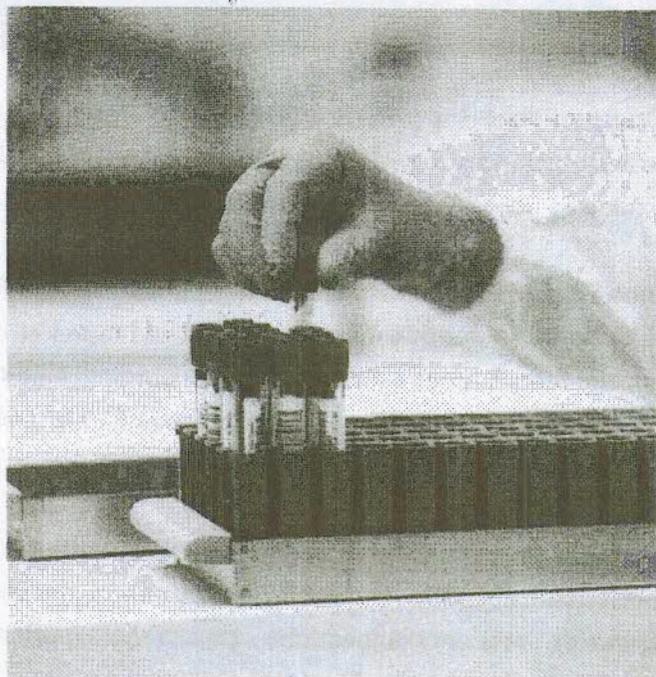
La diagnostica svolge un ruolo di primo piano nel supportare le organizzazioni sanitarie nella lotta contro le malattie e nell'affrontare sfide sanitarie sempre più complesse.

Consapevole di questo, la divisione Diagnostics di Roche è impegnata a sviluppare e integrare soluzioni diagnostiche in grado di fornire un prezioso contributo per trasformare il modo in cui le malattie possono essere prevenute, diagnosticate e monitorate, offrendo un ampio portfolio che include soluzioni di diagnostica molecolare, di chimica clinica e immunochimica, diagnostica tissutale, point of care, next generation sequencing, soluzioni per l'automazione del laboratorio e sistemi digitali pensati per supportare il processo decisionale clinico.

Il core business di Roche Diagnostics è la scoperta, lo sviluppo e la produzione di test in vitro per la diagnosi di patologie afferenti a diverse aree fra cui Cardiologia, Oncologia, Ematologia, Malattie Infettive, Infiammatorie, Metaboliche, Sistema Nervoso Centrale, Epatologia, Endocrinologia, Pneumologia, Salute della Donna.

Un ampio menù di test in vitro e diverse soluzioni strumentali permettono a Roche Diagnostics di soddisfare le esigenze dei diversi laboratori.

Con le sue soluzioni integrate e di diagnostica decentralizzata, Roche Diagnostics si impegna a connettere i network sanitari in tutti i diversi setting, dal laboratorio centrale al point of care, garantendo che informazioni accurate siano disponibili quando e dove sono necessarie.



L' impegno nella Digital Healthcare: trasformare la complessità in opportunità.

I progressi della scienza e della tecnologia di questi ultimi anni stanno trasformando il mondo dell'Healthcare in modo significativo e ad un ritmo senza precedenti, introducendo nuovi livelli di complessità che possono impattare sull'efficacia ed efficienza dell'assistenza sanitaria, facendo così emergere nuovi bisogni. La volontà di essere partner del Sistema Sanitario nel rispondere a queste nuove esigenze è alla base dell'impegno di Roche Diagnostics nello sviluppo di servizi e soluzioni digitali a supporto dell'attività clinico-diagnostica e del processo decisionale clinico.



Ogni soluzione viene pensata e sviluppata secondo quattro principi volti a rispondere ad alcune delle principali sfide che sta affrontando il mondo della Sanità:

- Ridurre la complessità
- Fare di più con meno
- Innalzare il valore delle decisioni clinico-terapeutiche
- Migliorare i risultati

Su questi quattro principi si basano, ad esempio, i Sistemi di Clinical Decision Support (CDS), soluzioni digitali di Roche Diagnostics pensate per supportare il processo decisionale clinico.

Inoltre, Roche Diagnostics crede fortemente nell'importanza del **partenariato pubblico-privato**, un modello virtuoso in grado di porre al centro il percorso del paziente, mettendo a disposizione le competenze dei propri professionisti anche in termini di **consulenza**, spaziando dall'analisi di organizzazioni e processi, fino alla progettazione di micro e macro strutture, garantendo sia la sostenibilità che il raggiungimento di elevati livelli performance.

Certificazioni

Roche Diagnostics vuole essere un'**azienda innovativa**, in grado di meritare la continua fiducia dei propri partner. Svolge la propria missione in modo responsabile ed etico, impegnandosi per uno sviluppo sostenibile, nel rispetto delle esigenze dell'individuo, della società e dell'ambiente.

Come azienda leader nel settore della salute, Roche Diagnostics commercializza soluzioni innovative ad elevato livello qualitativo, in grado di far fronte alle molteplici esigenze cliniche, al fine di migliorare la salute e la qualità della vita delle persone.

Oltre alla **certificazione UNI EN ISO 9001:2015**, Roche Diagnostics S.p.A. è in possesso della **certificazione UNI CEI EN ISO 13485:2016**. Essa, in conformità con le indicazioni di casa madre, garantisce il totale rispetto dei requisiti regolatori attinenti ai dispositivi medici e medico-diagnostici in vitro.





NUOVI PRODOTTI

Di seguito riportiamo la descrizione e i codici dei prodotti recentemente introdotti i quali si caratterizzano principalmente per l'innalzamento della soglia di tolleranza alla potenziale interferenza da Biotina.

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09014926190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	2143592

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
09015051190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RNDM
08836973190	Elecsys HIV duo (cobas e801)	300 det.	W0105030404	2038787

Tutti i prodotti sopraindicati non risentono da interferenze da Biotina al di sotto di una soglia di 1200 ng/mL.

Concentrazioni superiori a 1200 ng/mL non sono mai state osservate in nessun paziente, neanche quelli sottoposti a terapia con elevate dosi di biotina.

I prodotti sopraindicati sostituiscono i seguenti Kit

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07026790190	Elecsys a-HBC II (e801, e402)	300 det.	W0105020208	1512616

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RDM*
07251378190	Elecsys Syphilis (e801, e402)	300 det.	W0105010302	0

Codice	Descrizione	Conf.	CND	RNDM
07229542190	Elecsys HIV duo (cobas e801)	300 det.	W0105030404	1528734

In allegato le schede tecniche dei nuovi e dei vecchi prodotti



Doing now what patients need next

Roche Diagnostics S.p.A.

Società unipersonale

V.le G.B. Stucchi, 110 I-20900 Monza (MB) Italy

P.I.10181220152

Roche Diagnostics S.p.A.

Procuratore

Procuratore

REF			SYSTEM
07026790190	07026790500	300	cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)
AHBC 2	10142

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione qualitativa *in vitro* degli anticorpi IgG ed IgM diretti contro l'antigene *core* dell'epatite B nel siero e nel plasma umani.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sull'immunoanalizzatore **cobas e 801**.

Approvazione normativa

Questo test ha ottenuto la certificazione del marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Le prestazioni del test sono state stabilite e certificate da un Organismo Notificato in base alle specifiche tecniche comuni (Common Technical Specifications – CTS) per uso diagnostico e per screening di donazioni di sangue nonché, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich (PEI),¹ per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente).

Sommaro

Il virus dell'epatite B (HBV) è costituito da un involucro esterno (HBsAg) e da un nucleo (*core*) interno (HBcAg). L'antigene *core* dell'epatite comprende 183-185 aminoacidi.²

Durante un'infezione da HBV vengono, generalmente, prodotti anticorpi diretti contro l'HBcAg, che spesso persistono per tutta la vita. L'anti-HBc compare poco dopo l'infezione da HBV e può, in genere, essere rilevato nel siero appena dopo la comparsa dell'HBsAg.³ L'anti-HBc persiste nei soggetti guariti da un'infezione da HBV e nei portatori inattivi; è, quindi, un indicatore di un'infezione da HBV in corso o pregressa.^{2,3,4}

In rari casi, un'infezione da HBV può anche trascorrere senza la comparsa di anti-HBc immunologicamente rilevabile (generalmente nei pazienti immunosoppressi). L'anti-HBc non viene prodotto dopo una vaccinazione.⁵

A causa della persistenza dell'anti-HBc in seguito ad un'infezione da HBV, lo screening per l'anti-HBc può essere impiegato per identificare i soggetti precedentemente infetti.⁶

La determinazione dell'anti-HBc, in associazione con altri test per l'epatite B, permette la diagnosi ed il monitoraggio dell'infezione da HBV. In assenza di altri marcatori dell'epatite B (individui negativi per HBsAg), l'anti-HBc può essere l'unica indicazione dell'esistenza di un'infezione da HBV.^{3,7,8}

Principio del test

Principio di competizione. Durata complessiva del test: 27 minuti.

- 1^a incubazione: pretrattamento di 24 µL di campione con agente riducente.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di HBcAg, si forma un complesso con gli anticorpi anti-HBc nel campione.
- 3^a incubazione: dopo l'aggiunta di anticorpi biotinilati e di anticorpi marcati con un complesso di rutenio^{a)} specifici anti-HBcAg nonché di microparticelle rivestite di streptavidina, vengono occupati i siti di legame ancora liberi degli antigeni dell'HBc, ed il complesso totale si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal prodotto di reazione del campione con quello del valore di cut-off, ottenuto precedentemente mediante calibrazione.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e pack** (M, R0, R1, R2) è contrassegnato con AHBC 2.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 12,4 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R0 DTT, 1 flacone, 6.3 mL: 1,4-ditiotreitolo 110 mmol/L; tampone citrato 50 mmol/L.
- R1 HBcAg, 1 flacone, 15.8 mL: HBcAg (*E. coli*, rDNA) > 25 ng/mL; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.
- R2 Anticorpi anti-HBcAg-biotina; anticorpi anti-HBcAg-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 15.8 mL: anticorpo (murino) monoclonale biotinilato anti-HBc 700 ng/mL; anticorpo (murino) monoclonale anti-HBc marcato con un complesso di rutenio 200 ng/mL; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

AHBC 2 Cal1 Calibratore negativo 1, 1 flacone da 1.0 mL: siero umano, conservante.

AHBC 2 Cal2 Calibratore positivo 2, 1 flacone da 1.0 mL: anti-HBc (umano) > 8 IU OMS^{b)}/mL, in siero umano; conservante.

b) Unità internazionali dell'OMS

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H319 Provoca grave irritazione oculare.

Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P280 Indossare guanti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P337 + P313 Se l'irritazione degli occhi persiste, consultare un medico.

P362 + P364 Togliere di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

Elecsys Anti-HBc II

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo.

Per la preparazione di tutti i prodotti derivati da sangue umano viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg (solo AHBC 2 Cal1) e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV.

Per i metodi di dosaggio sono stati impiegati test approvati dall'FDA o rilasciati in conformità con la Direttiva Europea 98/79/CE, Allegato II, Lista A.

Il siero contenente anti-HBc (AHBC 2 Cal2) è stato inattivato impiegando β -propiolattone e raggi ultravioletti.

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di inattivazione o di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. Nel caso di una esposizione, si deve procedere secondo le specifiche indicazioni sanitarie.^{9,10}

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi della confezione (M, R0, R1, R2), forniti nel **cobas e pack**, sono pronti all'uso.

Calibratori

I calibratori forniti sono pronti all'uso e contenuti in flaconi compatibili con il sistema.

Se, per la calibrazione sull'analizzatore, non è necessario l'intero volume, trasferire aliquote dei calibratori pronti all'uso in flaconi vuoti con chiusura a scatto (CalSet Vials). Incollare le etichette fornite nella confezione sui rispettivi flaconi. Conservare le aliquote a 2-8 °C per impieghi successivi.

Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack** in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del cobas e pack :	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sull'analizzatore cobas e 801	16 settimane

Stabilità dei calibratori:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
dopo l'apertura a 2-8 °C	16 settimane
sull'analizzatore cobas e 801 a 20-25 °C	per 1 impiego unico

Conservare i calibratori in **posizione verticale** per evitare l'adesione del liquido di calibrazione nel tappo con chiusura a scatto.

Prelievo e preparazione dei campioni

È possibile utilizzare i campioni prelevati da pazienti viventi, da donatori di sangue o da donatori di singoli organi, tessuti o cellule, inclusi i campioni prelevati da donatori al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo.

La performance per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente) è stata stabilita, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich,¹ con campioni ottenuti entro 24 ore dalla morte.¹¹ Non sono state osservate delle differenze qualitative tra i campioni non diluiti (non reattivi) o addizionati (reattivi), prelevati da donatori cadaverici, e quelli prelevati da donatori viventi.

Criterio di valutazione: valore medio dei campioni cadaverici rispetto a quelli prelevati da donatori viventi entro un recupero del 75-125 %.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, sodio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA e citrato di sodio.

È possibile impiegare provette per plasma che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: assegnazione corretta dei campioni positivi e negativi. Campioni con un ICO (indice di cutoff) > 1.0: recupero \pm 20 %; campioni con un ICO \leq 1.0: recupero \pm 0.20.

Stabilità

Per i campioni prelevati da pazienti viventi e quelli prelevati da donatori ottenuti al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo: stabilità: 7 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 3 mesi a -20 °C (\pm 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

Per i campioni cadaverici, la stabilità è: 3 giorni a 20-25 °C, 7 giorni a 2-8 °C. I campioni possono essere congelati 3 volte.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni o sistemi disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette / dei sistemi per il prelievo di campioni.

Attenzione: particolarmente importante per il test Elecsys Anti-HBc II. I campioni scongelati, quelli contenenti precipitati e quelli che vanno misurati ripetutamente devono essere centrifugati con cura prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Non sono state determinate le prestazioni del test Elecsys Anti-HBc II con fluidi corporei diversi da siero o plasma.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi - soluzioni pronte all'uso".

- 2 x 4 etichette per flaconi

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 04927931190, PreciControl Anti-HBc II, 16 x 1.3 mL
 - [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto
 - Normale attrezzatura da laboratorio
 - Analizzatore **cobas e 801**
- Altri materiali per l'analizzatore **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Elecsys Anti-HBc II

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibratori

Collocare i calibratori nelle posizioni dedicate per i campioni.

Leggere nello strumento tutti i dati necessari per la calibrazione del test.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il materiale di riferimento standard dell'OMS per l'anti-HBc, (codice NIBSC: 95/522).

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reagenti con AHBC 2 Cal1, AHBC 2 Cal2 e reagente fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione della confezione dei reagenti sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 8 settimane se si utilizza lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si utilizza lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza, ad esempio se i risultati di un controllo di qualità non rientrano nei limiti definiti

Intervallo dei segnali elettrochemiluminescenti (*counts*) per i calibratori:
calibratore negativo (AHBC 2 Cal1): 100000-700000
calibratore positivo (AHBC 2 Cal2): 100-3000

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Anti-HBc II.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico del cutoff in base alla misura di AHBC 2 Cal1 e di AHBC 2 Cal2.

Il risultato di un campione viene indicato come reattivo o come non reattivo nonché come indice di cutoff (segnale campione/cutoff).

Interpretazione dei risultati

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO > 1.0	Non reattivo	Negativo per anti-HBc, non deve più essere testato.
ICO ≤ 1.0	Reattivo	Tutti i campioni inizialmente reattivi devono essere ripetuti in duplicato con il test Elecsys Anti-HBc II.

Risultato del test di ripetizione	Interpretazione
Uno o entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO ≤ 1.0.	Ripetutamente reattivo

Risultato del test di ripetizione	Interpretazione
Entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO > 1.0.	Negativo per anti-HBc

La ripetizione dei test dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≤ 1.0 può essere eseguita automaticamente (vedere la sezione "cobas e flow").

cobas e flow

I **cobas e flow** sono procedure programmate nel sistema per consentire una sequenza completamente automatizzata di misure ed il calcolo delle combinazioni di test per eseguire gli algoritmi decisionali.

Un **cobas e flow** è disponibile per eseguire automaticamente la ripetizione delle misure in duplicato dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≤ 1.0. Saranno riportati sia i risultati iniziali che il messaggio relativo al risultato finale.

Limiti del metodo - interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤1129 μmol/L oppure ≤66 mg/dL
Emoglobina	≤0.621 mmol/L oppure ≤1000 mg/dL
Intralipid	≤2000 mg/dL
Biotina	≤123 nmol/L oppure ≤30 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤1200 IU/mL
Albumina	≤7 g/dL
IgG	≤7 g/dL
IgA	≤1.6 g/dL
IgM	≤1 g/dL

Criterio di valutazione: campioni con un ICO > 1.0: recupero ± 20 %; campioni con un ICO ≤ 1.0: recupero ± 0.20.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina (>5 mg/die), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci speciali impiegati nella terapia dell'epatite B. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Farmaci speciali

Farmaco	Concentrazione testata
Peginterferone alfa-2a	≤0.036 mg/L
Peginterferone alfa-2b	≤0.036 mg/L
Lamivudina	≤300 mg/L
Adefovir	≤10 mg/L
Entecavir	≤1 mg/L
Telbivudina	≤600 mg/L
Tenofovir	≤245 mg/L

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Limiti ed intervalli

Limite di sensibilità: ≤0.8 IU OMS/mL

Elecsys Anti-HBc II

Per la determinazione della sensibilità indicata, la concentrazione di anti-HBc corrispondente al segnale di misura del valore di cutoff è stata letta dalle curve standard ottenute da una serie di diluizioni del materiale di riferimento per l'anti-HBc dell'OMS nel siero umano privo di HBV.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sull'analizzatore. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, campioni e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità ^{c)}		Precisione intermedia ^{d)}	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
SU ^{e)} , negativo	2.36	0.024	1.0	0.037	1.6
SU, leggerm. positivo	0.867	0.012	1.4	0.021	2.5
SU, positivo	0.027	0.001	2.5	0.001	4.2
PC ^{f)} Anti-HBc II 1	2.41	0.026	1.1	0.036	1.5
PC Anti-HBc II 2	0.611	0.009	1.4	0.020	3.3

c) Ripetibilità = precisione nella serie

d) Precisione intermedia = precisione fra le serie

e) SU = siero umano

f) PC = PreciControl

Specificità analitica

Sono stati testati, con il test Elecsys Anti-HBc II, 309 campioni contenenti sostanze potenzialmente interferenti; questo gruppo comprendeva campioni:

- contenenti anticorpi contro HAV, HCV, HIV, HSV, rosolia, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*
- positivi per *E. coli*
- dopo vaccinazione contro l'HAV e l'HEV
- epatopatie di origine non virale
- malattie autoimmuni (ANA e LES)

Con il test Elecsys Anti-HBc II (dopo ripetizione), non è stato riscontrato alcun risultato falsamente reattivo, il che significa una specificità del 100%. 81 campioni sono stati identificati come congruentemente positivi con il test Elecsys Anti-HBc II e un test per l'anti-HBc disponibile in commercio. 1 campione è risultato indeterminato ed è stato escluso dal calcolo.

Sensibilità clinica

Dei 793 campioni prelevati da pazienti infetti da HBV in differenti stadi della malattia, 793 sono risultati ripetutamente reattivi con il test Elecsys Anti-HBc II. In questo studio, la sensibilità del test Elecsys Anti-HBc II è risultata pari al 100%.

Stadio della malattia	N	Reattivi
Infezione da HBV cronica o acuta (positivi per anti-HBc, positivi per HBsAg)	568	568
Infezione da HBV passata (positivi per anti-HBc, negativi per HBsAg, positivi per anti-HBs, negativi per anti-HBe)	56	56
Infezione da HBV passata o guarita (positivi per anti-HBc, negativi per HBsAg, negativi per anti-HBs, positivi per anti-HBe)	9	9
Infezione da HBV passata o guarita (positivi per anti-HBc, negativi per HBsAg, positivi per anti-HBs, positivi per anti-HBe)	160	160

Sensibilità per la sieroconversione

La sensibilità per la sieroconversione del test Elecsys Anti-HBc II è stata esaminata misurando 10 panels di sieroconversione disponibili in commercio. È stato mostrato che il test Elecsys Anti-HBc II è sensibile nel rilevamento precoce dell'infezione, in linea con altri test per l'anti-HBc e ulteriori marcatori sierologici per l'HBV.

Specificità clinica

Complessivamente 20101 campioni prelevati da donatori di sangue, nella routine diagnostica, da donne in gravidanza e pazienti dializzati, sono stati testati in 7 luoghi europei con il test Elecsys Anti-HBc II.

Dallo studio è risultata una specificità, basata sui valori ripetutamente reattivi (RR), pari al 99.93% nei donatori di sangue (siero), e l'intervallo di confidenza al 95% (bilaterale) era del 99.84-99.97%.

La specificità nei donatori di sangue (plasma) è risultata pari al 99.88%, e l'intervallo di confidenza al 95% (bilaterale) era del 99.78-99.94%.

La specificità nei pazienti della routine diagnostica / ospedalizzati è risultata pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% (bilaterale): 99.60-100%), nei pazienti dializzati pari al 99.31% (intervallo di confidenza al 95% (bilaterale): 98.23-99.81%) e nelle donne in gravidanza pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% (bilaterale): 99.62-100%).

Coorte	N	Specificità, IR*	IC** al 95%, IR	Specificità, RR***	IC al 95%, RR
Donatori di sangue (siero)	8163	99.93 %	99.84-99.97 %	99.93 %	99.84-99.97 %
Donatori di sangue (plasma con EDTA)	9162	99.88 %	99.78-99.94 %	99.88 %	99.78-99.94 %
Pazienti della routine diagnostica / ospedalizzati	997	100 %	99.60-100 %	100 %	99.60-100 %
Pazienti dializzati	779	99.13 %	97.99-99.72 %	99.31 %	98.23-99.81 %
Donne in gravidanza	1000	100 %	99.62-100 %	100 %	99.62-100 %

* IR = inizialmente reattivi

** IC = intervallo di confidenza

*** RR = ripetutamente reattivi

Letteratura

- 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 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
- 4 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.
- 5 Caspari G, Gerlick WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection - proper selection and standardized interpretation. *Clin Lab* 2007;53:335-343.
- 6 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.
- 7 Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Arch Virol* 2010;155:149-158.
- 8 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_dec20-12.pdf
- 9 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

Elecsys Anti-HBc II



- 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reagente
	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2021, Roche Diagnostics

 0123

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



REF		Σ	SYSTEM
09014926190	09014926500	300	cobas e 402 cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)
AHBC 2	10142

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione qualitativa *in vitro* degli anticorpi IgG ed IgM diretti contro l'antigene *core* dell'epatite B nel siero e nel plasma umani.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettoChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori **cobas e**.

Approvazione normativa

Questo test ha ottenuto la certificazione del marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Le prestazioni del test sono state stabilite e certificate da un Organismo Notificato in base alle specifiche tecniche comuni (*Common Technical Specifications – CTS*) per uso diagnostico e per screening di donazioni di sangue nonché, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich (PEI),¹ per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente).

Sommario

Il virus dell'epatite B (HBV) è costituito da un involucro esterno (HBsAg) e da un nucleo (*core*) interno (HBcAg). L'antigene *core* dell'epatite comprende 183-185 aminoacidi.²

Durante un'infezione da HBV vengono, generalmente, prodotti anticorpi diretti contro l'HBcAg, che spesso persistono per tutta la vita. L'anti-HBc compare poco dopo l'infezione da HBV e può, in genere, essere rilevato nel siero appena dopo la comparsa dell'HBsAg.³ L'anti-HBc persiste nei soggetti guariti da un'infezione da HBV e nei portatori inattivi; è, quindi, un indicatore di un'infezione da HBV in corso o pregressa.^{2,3,4}

In rari casi, un'infezione da HBV può anche trascorrere senza la comparsa di anti-HBc immunologicamente rilevabile (generalmente nei pazienti immunosoppressi). L'anti-HBc non viene prodotto dopo una vaccinazione.⁵

A causa della persistenza dell'anti-HBc in seguito ad un'infezione da HBV, lo screening per l'anti-HBc può essere impiegato per identificare i soggetti precedentemente infetti.⁶

La determinazione dell'anti-HBc, in associazione con altri test per l'epatite B, permette la diagnosi ed il monitoraggio dell'infezione da HBV. In assenza di altri marcatori dell'epatite B (individui negativi per HBsAg), l'anti-HBc può essere l'unica indicazione dell'esistenza di un'infezione da HBV.^{3,7,8}

Principio del test

Principio di competizione. Durata complessiva del test: 27 minuti.

- 1^a incubazione: pretrattamento di 24 µL di campione con agente riducente.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di HBcAg, si forma un complesso con gli anticorpi anti-HBc nel campione.
- 3^a incubazione: dopo l'aggiunta di anticorpi biotinilati e di anticorpi marcati con un complesso di rutenio^{a)} specifici anti-HBcAg nonché di microparticelle rivestite di streptavidina, vengono occupati i siti di legame ancora liberi degli antigeni dell'HBc, ed il complesso totale si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal prodotto di reazione del campione con quello del valore di cutoff, ottenuto precedentemente mediante calibrazione.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il **cobas e** pack (M, R1, R2) ed il reagente di pretrattamento (R0) sono contrassegnati con AHBC 2.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 12.4 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R0 DTT, 1 fialone, 6.3 mL: 1,4-ditiotreitolo 110 mmol/L; tampone citrato 50 mmol/L.
- R1 HBcAg, 1 fialone, 15.8 mL: HBcAg (E. coli, rDNA) > 25 ng/mL; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.
- R2 Anticorpi anti-HBcAg-biotina; anticorpi anti-HBcAg-Ru(bpy)₃²⁺, 1 fialone, 15.8 mL: anticorpo (murino) monoclonale biotinilato anti-HBc 700 ng/mL; anticorpo (murino) monoclonale anti-HBc marcato con un complesso di rutenio 200 ng/mL, tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

AHBC 2 Cal1 Calibratore negativo 1, 1 fialone da 1.0 mL: siero umano; conservante.

AHBC 2 Cal2 Calibratore positivo 2, 1 fialone da 1.0 mL: Anti-HBc (umano) > 8 OMS IU/mL^{b)} in siero umano; conservante.

b) Unità internazionali dell'OMS

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H319 Provoca grave irritazione oculare.

Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P280 Indossare guanti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P337 + P313 Se l'irritazione degli occhi persiste, consultare un medico.

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

Elecsys Anti-HBc II

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo.

Per la preparazione di tutti i prodotti derivati da sangue umano viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg (solo AHBC 2 Cal1) e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV.

Per i metodi di dosaggio sono stati impiegati test approvati dall'FDA o rilasciati in conformità con la Direttiva Europea 98/79/CE, Allegato II, Lista A.

Il siero contenente anti-HBc (AHBC 2 Cal2) è stato inattivato impiegando β -propiolattone e raggi ultravioletti.

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di inattivazione o di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. Nel caso di una esposizione, si deve procedere secondo le specifiche indicazioni sanitarie.^{9,10}

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi della confezione (M, R0, R1, R2), forniti nel **cobas e pack**, sono pronti all'uso.

Calibratori:

I calibratori forniti sono pronti all'uso e contenuti in flaconi compatibili con il sistema.

Se, per la calibrazione sull'analizzatore, non è necessario l'intero volume, trasferire le aliquote dei calibratori pronti all'uso in flaconi vuoti con chiusura a scatto (CalSet Vials). Applicare le etichette fornite nella confezione a questi flaconi aggiuntivi. Conservare le aliquote a 2-8 °C per impieghi successivi.

Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack** in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del cobas e pack :	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Stabilità dei calibratori:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
dopo l'apertura a 2-8 °C	16 settimane
sugli analizzatori a 20-25 °C	per 1 impiego unico

Conservare i calibratori in **posizione verticale** per evitare l'adesione del liquido di calibrazione nel tappo con chiusura a scatto.

Prelievo e preparazione dei campioni

È possibile utilizzare i campioni prelevati da pazienti viventi, da donatori di sangue o da donatori di singoli organi, tessuti o cellule, inclusi i campioni prelevati da donatori al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo.

La performance per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente) è stata stabilita, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich,¹ con campioni ottenuti entro 24 ore dalla morte.¹¹ Non sono state osservate delle differenze qualitative tra i campioni non diluiti (non reattivi) o addizionati (reattivi), prelevati da donatori cadaverici, e quelli prelevati da donatori viventi.

Criterio di valutazione: valore medio dei campioni cadaverici rispetto a quelli prelevati da donatori viventi entro un recupero del 75-125 %.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, sodio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA e citrato di sodio.

È possibile impiegare provette per plasma che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: assegnazione corretta dei campioni positivi e negativi. Campioni con un ICO (indice di cutoff) > 1.0: recupero \pm 20 %; campioni con un ICO \leq 1.0: recupero \pm 0.20.

Stabilità

Per i campioni prelevati da pazienti viventi e quelli prelevati da donatori ottenuti al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo: stabilità: 7 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 3 mesi a -20 °C (\pm 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

Per i campioni cadaverici, la stabilità è: 3 giorni a 20-25 °C, 7 giorni a 2-8 °C. I campioni possono essere congelati 3 volte.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni o sistemi disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette / dei sistemi per il prelievo di campioni.

Attenzione: particolarmente importante per il test Elecsys Anti-HBc II. I campioni scongelati, quelli contenenti precipitati e quelli che vanno misurati ripetutamente devono essere centrifugati con cura prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Non sono state determinate le prestazioni del test Elecsys Anti-HBc II con fluidi corporei diversi da siero o plasma.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi - soluzioni pronte all'uso".

- 2 x 4 etichette per flaconi

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 04927931190, PreciControl Anti-HBc II, 16 x 1.3 mL
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e**
- Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit

Elecsys Anti-HBc II

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e pack** refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e pack** avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibratori

Collocare i calibratori nelle posizioni dedicate per i campioni.

Leggere nello strumento tutti i dati necessari per la calibrazione del test.

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il materiale di riferimento standard dell'OMS per l'anti-HBc, (codice NIBSC: 95/522).

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reagente con AHBC 2 Cal1, AHBC 2 Cal2 e reagente fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione della confezione del reagente sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 8 settimane, se si utilizza lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e pack** sull'analizzatore
- all'occorrenza, ad esempio se i risultati di un controllo di qualità non rientrano nei limiti definiti

Intervallo dei segnali elettrochemiluminescenti (*counts*) per i calibratori:
calibratore negativo (AHBC 2 Cal1): 100000-700000
calibratore positivo (AHBC 2 Cal2): 100-3000

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Anti-HBc II.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e pack** e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico del cutoff in base alla misura di AHBC 2 Cal1 e di AHBC 2 Cal2.

Il risultato di un campione viene indicato come reattivo o come non reattivo nonché come indice di cutoff (segnale campione/cutoff).

Interpretazione dei risultati

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO > 1.0	Non reattivo	Negativo per anti-HBc, non deve più essere testato.
ICO ≤ 1.0	Reattivo	Tutti i campioni inizialmente reattivi devono essere ripetuti in duplicato con il test Elecsys Anti-HBc II.

Risultato del test di ripetizione	Interpretazione
Uno o entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO ≤ 1.0.	Ripetutamente reattivo
Entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO > 1.0.	Negativo per anti-HBc

La ripetizione dei test dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≤ 1.0 può essere eseguita automaticamente (vedere la sezione "cobas e flow").

cobas e flow

I **cobas e flow** sono procedure programmate nel sistema per consentire una sequenza completamente automatizzata di misure ed il calcolo delle combinazioni di test per eseguire gli algoritmi decisionali.

Un **cobas e flow** è disponibile per eseguire automaticamente la ripetizione delle misure in duplicato dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≤ 1.0. Saranno riportati sia i risultati iniziali che il messaggio relativo al risultato finale.

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤ 1129 µmol/L oppure ≤ 66 mg/dL
Emoglobina	≤ 0.621 mmol/L oppure ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L oppure ≤ 1200 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤ 1200 IU/mL
Albumina	≤ 7 g/dL
IgG	≤ 7 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1 g/dL

Criterio di valutazione: campioni con un ICO > 1.0: recupero ± 20 %; campioni con un ICO ≤ 1.0: recupero ± 20.

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Inoltre, sono stati testati i seguenti farmaci speciali impiegati nella terapia dell'epatite B. Non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

Farmaci speciali

Farmaco	Concentrazione testata
Peginterferone alfa-2a	≤ 0.036 mg/L
Peginterferone alfa-2b	≤ 0.036 mg/L
Lamivudina	≤ 300 mg/L
Adefovir	≤ 10 mg/L
Entecavir	≤ 1 mg/L
Telbivudina	≤ 600 mg/L
Tenofovir	≤ 245 mg/L

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Limiti ed intervalli

Limite di sensibilità: ≤ 0.8 IU OMS/mL

Elecsys Anti-HBc II

Per la determinazione della sensibilità indicata, la concentrazione di anti-HBc corrispondente al segnale di misura del valore di cutoff è stata letta dalle curve standard ottenute da una serie di diluizioni del materiale di riferimento per l'anti-HBc dell'OMS nel siero umano privo di HBV.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, campioni e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità ^{c)}		Precisione intermedia ^{d)}	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
SU ^{e)} , negativo	2.13	0.032	1.5	0.037	1.7
SU, leggermente positivo	0.920	0.017	1.9	0.029	3.1
SU, positivo	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) Ripetibilità = precisione nella serie

d) Precisione intermedia = precisione fra le serie

e) SU = siero umano

f) PC = PreciControl

Specificità analitica

Sono stati testati, con il test Elecsys Anti-HBc II, 309 campioni contenenti sostanze potenzialmente interferenti; questo gruppo comprendeva campioni:

- contenenti anticorpi contro HAV, HCV, HIV, HSV, rosolia, CMV, EBV, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*
- positivi per *E. coli*
- dopo vaccinazione contro l'HAV e l'HBV
- epatopatie di origine non virale
- malattie autoimmuni (ANA e LES)

Con il test Elecsys Anti-HBc II (dopo ripetizione), non è stato riscontrato alcun risultato falsamente reattivo, il che significa una specificità del 100 %. 81 campioni sono stati identificati come congruentemente positivi con il test Elecsys Anti-HBc II e un test per l'anti-HBc disponibile in commercio. 1 campione è risultato indeterminato ed è stato escluso dal calcolo.

Sensibilità clinica

Dei 793 campioni prelevati da pazienti infetti da HBV in differenti stadi della malattia, 793 sono risultati ripetutamente reattivi con il test Elecsys Anti-HBc II. In questo studio, la sensibilità del test Elecsys Anti-HBc II è risultata pari al 100 %.

Stadio della malattia	N	Reattivi
Infezione da HBV cronica o acuta (positivi per anti-HBc, positivi per HBsAg)	568	568
Infezione da HBV passata (positivi per anti-HBc, negativi per HBsAg, positivi per anti-HBs, negativi per anti-HBe)	56	56
Infezione da HBV passata o guarita (positivi per anti-HBc, negativi per HBsAg, negativi per anti-HBs, positivi per anti-HBe)	9	9
Infezione da HBV passata o guarita (positivi per anti-HBc, negativi per HBsAg, positivi per anti-HBs, positivi per anti-HBe)	160	160

Sensibilità per la sieroconversione

La sensibilità per la sieroconversione del test Elecsys Anti-HBc II è stata esaminata misurando 10 panels di sieroconversione disponibili in commercio. È stato mostrato che il test Elecsys Anti-HBc II è sensibile nel rilevamento precoce dell'infezione, in linea con altri test per l'anti-HBc e ulteriori marcatori sierologici per l'HBV.

Specificità clinica

Complessivamente 20101 campioni prelevati da donatori di sangue, nella routine diagnostica, da donne in gravidanza e pazienti dializzati, sono stati testati in 7 luoghi europei con il test Elecsys Anti-HBc II.

Dallo studio è risultata una specificità, basata sui valori ripetutamente reattivi (RR), pari al 99.93 % nei donatori di sangue (siero), e l'intervallo di confidenza al 95 % (bilaterale) era del 99.84-99.97 %.

La specificità nei donatori di sangue (plasma) è risultata pari al 99.88 %, e l'intervallo di confidenza al 95 % (bilaterale) era del 99.78-99.94 %.

La specificità nei pazienti della routine diagnostica / ospedalizzati è risultata pari al 100 % (intervallo di confidenza al 95 % (bilaterale): 99.60-100 %), nei pazienti dializzati pari al 99.31 % (intervallo di confidenza al 95 % (bilaterale): 98.23-99.81 %) e nelle donne in gravidanza pari al 100 % (intervallo di confidenza al 95 % (bilaterale): 99.62-100 %).

Corte	N	Specificità, IR*	IC** al 95 %, IR	Specificità, RR***	IC al 95 %, RR
Donatori di sangue (siero)	8163	99.93 %	99.84-99.97 %	99.93 %	99.84-99.97 %
Donatori di sangue (plasma con EDTA)	9162	99.88 %	99.78-99.94 %	99.88 %	99.78-99.94 %
Pazienti della routine diagnostica / ospedalizzati	997	100 %	99.60-100 %	100 %	99.60-100 %
Pazienti dializzati	779	99.31 %	97.99-99.72 %	99.31 %	98.23-99.81 %
Donne in gravidanza	1000	100 %	99.62-100 %	100 %	99.62-100 %

* IR = inizialmente reattivi

** IC = intervallo di confidenza

*** RR = ripetutamente reattivi

Letteratura

- 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_dec20-12.pdf
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.

Elecsys Anti-HBc II



- 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog. Roche.com):

CONTENT	Contenuto della confezione
SYSTEM	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
REAGENT	Reagente
CALIBRATOR	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
GTIN	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.
© 2021, Roche Diagnostics

 0123



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



REF			SYSTEM
07251378190	07251378500	300	cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)
SYPHILIS	10074

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione qualitativa *in vitro* degli anticorpi totali diretti contro il *Treponema pallidum* nel siero e nel plasma umani. Il test è destinato all'uso come aiuto nella diagnosi dell'infezione da sifilide.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettoChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sull'immunoanalizzatore cobas e 801.

Quadro normativo

Questo test ha ottenuto la certificazione del marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Sono state definite le prestazioni del test per uso diagnostico e per lo screening delle donazioni di sangue e in conformità alle raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich (PEI),¹ per l'uso dei campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente).

Sommaro

La sifilide è causata dal batterio intracellulare spirocheta gram-negativo *Treponema pallidum* (TP) sottospecie *pallidum*.²

La sifilide si trasmette principalmente per via sessuale, tuttavia può essere trasmessa anche dalla madre al feto durante la gravidanza o durante il parto. Nel 2008 l'incidenza dell'infezione a livello globale era di 10.6 milioni circa, mentre il numero totale delle infezioni nello stesso anno era stimato a 36.4 milioni.³ Negli USA, il tasso di infezione a livello nazionale è aumentato a 6.3 casi per 100000 persone, ovvero il tasso più alto dal 1994.⁴ Anche alcuni paesi europei hanno assistito ad un incremento del tasso di infezione^{5,6} e forti epidemie locali.⁷ Si stima che ogni anno, a livello globale, siano interessate ca. 2 milioni di gravidanze.⁸

La sifilide congenita continua ad essere comune nei paesi in via di sviluppo, dove molte donne non ricevono cure prenatali o lo schema non include lo screening per la sifilide.⁹ Fino all'80 % delle gestanti affette da sifilide hanno esiti negativi della gravidanza.⁸ L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che tutte le donne siano testate in occasione della loro prima visita prenatale ed una seconda volta nel terzo trimestre di gravidanza.⁸ In caso di positività, viene raccomandato anche il trattamento dei partner.

Tipicamente, i sintomi della sifilide incominciano con un'ulcera indolore presso il sito d'ingresso nell'organismo (sifilide primaria), seguita da un rash diffuso man mano che i batteri si diffondono (sifilide secondaria). Successivamente vi è un periodo latente (asintomatico) prolungato. Ad un certo punto si manifesta la sifilide terziaria, caratterizzata dallo sviluppo di lesioni cutanee granulomatose, neurosifilide e/o sifilide cardiovascolare (potenzialmente fatale).¹⁰

È la risposta immunitaria contro *T. pallidum* a scatenare lo sviluppo delle lesioni.¹⁰ La risposta anticorpale è diretta non solo contro gli antigeni specifici del *T. pallidum* (anticorpi treponemici), ma vengono generati anche anticorpi diretti contro antigeni non specifici (anticorpi non treponemici), ad esempio antigeni rilasciati durante il danneggiamento cellulare provocato dall'organismo. Per la diagnosi della sifilide esistono quindi test sia per gli anticorpi treponemici che per gli anticorpi non treponemici.²

I test per gli anticorpi non treponemici rilevano anticorpi anti-lecitina, anti-colesterolo e anti-cardiolipina, presenti in molti pazienti affetti da sifilide.² I test per gli anticorpi treponemici rilevano gli anticorpi diretti contro gli antigeni del *T. pallidum*, quali TpN47, TpN17 e TpN15, per la determinazione delle IgM ed IgG.² Un risultato positivo ottenuto con il test per gli anticorpi treponemici indica un'esposizione a *T. pallidum*, ma non discrimina tra sifilide trattata e non trattata. I test per gli anticorpi non treponemici sono utili per distinguere tra sifilide trattata e non trattata e vengono anche impiegati per monitorare la progressione della malattia e la risposta alla terapia.

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: 6 µL di campione, antigeni ricombinanti biotinilati specifici del TP e antigeni ricombinanti specifici del TP, marcati con un complesso di rutenio^{a)}, reagiscono formando un complesso sandwich.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal prodotto di reazione del campione con quello del valore di cutoff, ottenuto precedentemente mediante calibrazione.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il cobas e pack (M, R1, R2) è contrassegnato con SYPHILIS.

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 14.1 mL:
microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Antigeni ricombinanti specifici del TP (*E. coli*)-biotina, 1 fialone, 19.7 mL:
antigeni ricombinanti biotinilati specifici del TP (*E. coli*) 0.7 mg/L;
tampone MES^{b)} 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Antigeni ricombinanti specifici del TP (*E. coli*)-Ru(bpy)₃²⁺, 1 fialone, 19.7 mL:
antigeni ricombinanti specifici del TP marcati con un complesso di rutenio 0.7 mg/L; tampone MES 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.

b) MES = acido 2-morfolino-etansolfonico

- SYPHILIS Cal1 Calibratore negativo 1 (liofilizzato), 1 fialone per 1.0 mL:
siero umano, non reattivo per anticorpi anti-TP;
conservante.
- SYPHILIS Cal2 Calibratore positivo 2 (liofilizzato), 1 fialone per 1.0 mL:
siero umano, reattivo per anticorpi anti-TP; conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

- H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.
- H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Prevenzione:

- P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.
- P273 Non disperdere nell'ambiente.

P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo. Per la preparazione di tutti i prodotti derivati da sangue umano viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV. Per i metodi di dosaggio sono stati impiegati test approvati dall'FDA o rilasciati in conformità con la Direttiva Europea 98/79/CE, Allegato II, Lista A.

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. Nel caso di una esposizione, si deve procedere secondo le specifiche indicazioni sanitarie.^{11,12}

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi della confezione (M, R1, R2), forniti nel **cobas e pack**, sono pronti all'uso.

Calibratori

Sciogliere con cautela il contenuto di 1 flacone aggiungendo esattamente 1.0 mL di acqua distillata o deionizzata e lasciare riposare il flacone chiuso 15 minuti per la ricostituzione. Mescolare accuratamente, evitando la formazione di schiuma.

Versare i calibratori ricostituiti nei flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto forniti nella confezione.

Se, per la calibrazione sull'analizzatore, non è necessario l'intero volume, trasferire le aliquote dei calibratori ricostituiti in flaconi vuoti con chiusura a scatto (CalSet Vials). Applicare le etichette fornite nella confezione a questi flaconi aggiuntivi. Conservare le aliquote a 2-8 °C o a -20 °C (± 5 °C) per impieghi successivi.

Eseguire **una sola** calibrazione per aliquota.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack** in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del cobas e pack :	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sull'analizzatore cobas e 801	16 settimane

Stabilità dei calibratori:	
calibratori liofilizzati	fino alla data di scadenza indicata
calibratori ricostituiti a 2-8 °C	28 giorni
calibratori ricostituiti a -20 °C (± 5 °C)	6 mesi (Sono possibili 3 cicli di congelamento e scongelamento.)

Stabilità dei calibratori:

sull'analizzatore cobas e 801 a 20-25 °C	per 1 impiego unico
--	---------------------

Conservare i calibratori in **posizione verticale** per evitare l'adesione del liquido di calibrazione nel tappo con chiusura a scatto.

Prelievo e preparazione dei campioni

È possibile utilizzare i campioni prelevati da pazienti viventi, da donatori di sangue o da donatori di singoli organi, tessuti o cellule, inclusi i campioni prelevati da donatori al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo.

La performance per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente) è stata stabilita, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich,¹ con campioni ottenuti entro 24 ore dalla morte.¹³ Non sono state osservate delle differenze qualitative tra i campioni non diluiti (non reattivi) o addizionati (reattivi), prelevati da donatori cadaverici, e quelli prelevati da donatori viventi.

Criterio di valutazione: valore medio dei campioni cadaverici rispetto a quelli prelevati da donatori viventi entro un recupero del 75-125 %.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, sodio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA e citrato di sodio.

È possibile impiegare provette per plasma con K₂-EDTA che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: recupero medio dei campioni positivi entro ± 20 % del valore nel siero. La deviazione assoluta dei campioni con valori dell'ICO (indice di cutoff) compresi tra 0.0 e 1.0 deve essere entro ± 0.2 ICO.

I dispositivi per il campionamento contenenti anticoagulanti liquidi hanno un effetto di diluizione, che determina valori (ICO) più bassi per i campioni individuali dei pazienti. Per ridurre al minimo l'effetto di diluizione, è essenziale che i dispositivi per il campionamento siano riempiti completamente, secondo le istruzioni del produttore.

Stabilità

Per i campioni prelevati da pazienti viventi e per quelli prelevati da donatori a cuore ancora battente, la stabilità è: 7 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 12 mesi a -20 °C (± 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

Per i campioni cadaverici, la stabilità è: 2 giorni a 20-25 °C, 7 giorni a 2-8 °C. I campioni possono essere congelati 3 volte.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni o sistemi disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette / dei sistemi per il prelievo di campioni.

I campioni contenenti precipitati e quelli congelati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Non sono state definite le prestazioni del test Elecsys Syphilis con fluidi corporei diversi da siero e plasma.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

- 2 x 6 etichette per flaconi
- 4 flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 06923364190, PreciControl Syphilis, per 4 x 2.0 mL

Elecsys Syphilis

- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e 801**
- Acqua distillata o deionizzata

Altri materiali per l'analizzatore **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibratori

- Collocare i calibratori ricostituiti nelle posizioni per i campioni.
- Leggere nello strumento tutti i dati necessari per la calibrazione del test.

Calibrazione

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reagente con SYPHILIS Cal1, SYPHILIS Cal2 e reagente fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si utilizza lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza, ad esempio se i risultati di un controllo di qualità non rientrano nei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Syphilis.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico del cutoff in base alla misura di SYPHILIS Cal1 e di SYPHILIS Cal2.

Il risultato di un campione viene indicato come reattivo o come non reattivo nonché come indice di cutoff (segnale campione/cutoff).

Interpretazione dei risultati

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per anticorpi anti-TP, non deve più essere testato.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Tutti i campioni inizialmente reattivi devono essere ripetuti in duplicato con il test Elecsys Syphilis.

Risultato numerico	Risultato finale	Interpretazione / ulteriori azioni
Uno o entrambi dei test di ripetizione in duplicato presentano un ICO ≥ 1.00.	Ripetutamente reattivo	Deve essere confermato sulla base di algoritmi di conferma raccomandati.
Entrambi dei test di ripetizione in duplicato presentano un ICO < 1.00.	Non reattivo	Negativo per anticorpi anti-TP.

La ripetizione dei test dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≥ 1.00 può essere eseguita automaticamente (vedere la sezione "**cobas e flow**").

cobas e flow

I **cobas e flow** sono procedure programmate nel sistema per consentire una sequenza completamente automatizzata di misure ed il calcolo delle combinazioni di test per eseguire gli algoritmi decisionali.

Un **cobas e flow** è disponibile per eseguire automaticamente la ripetizione delle misure in duplicato dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≥ 1.00 (nome abbreviato: SYPH R).

Saranno riportati sia i risultati iniziali che il messaggio relativo al risultato finale.

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤ 1129 μmol/L oppure ≤ 66 mg/dL
Emoglobina	≤ 0.310 mmol/L oppure ≤ 500 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 246 nmol/L oppure ≤ 60 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤ 1500 IU/mL
IgG	≤ 3.2 g/dL
IgA	≤ 2.8 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL
Sieroalbumina umana	≤ 10 g/dL

Criterio di valutazione: recupero medio dei campioni positivi entro ±15 %. La deviazione assoluta dei campioni con valori ICO compresi tra 0 e 1.0 deve essere entro ±0.2 ICO.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina (>5 mg/die), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Con il test Elecsys Syphilis, non è stato riscontrato alcun risultato falsamente negativo a causa dell'effetto hook.

Elecsys Syphilis

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non è stata riscontrata alcuna interferenza con il test.

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Un test con un risultato negativo non esclude completamente la possibilità di un'infezione da *Treponema pallidum*. I campioni di siero o di plasma prelevati nella fase molto precoce (pre-sieroconversione) o nella fase tardiva dell'infezione da sifilide possono occasionalmente provocare risultati negativi.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sull'analizzatore. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
SU ^{c)} negativo	0.0836	0.00117	1.4	0.0012	1.4
SU positivo 1	0.932	0.0192	2.1	0.0211	2.3
SU positivo 2	1.11	0.0194	1.7	0.0246	2.2
SU positivo 3	3.55	0.0590	1.7	0.0692	2.0
SU positivo 4	46.4	0.908	2.0	0.982	2.1
PC ^{d)} Syphilis 1	0.0891	0.00120	1.3	0.00121	1.4
PC Syphilis 2	4.80	0.0646	1.3	0.0973	2.0

c) SU = siero umano

d) PC = PreciControl

Specificità analitica

236 campioni contenenti anticorpi diretti, rispettivamente, contro *Borrelia*, EBV, rosolia, HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, HSV, *E. coli*, *Toxoplasma gondii*, ANA e fattori reumatoidi, sono stati testati con il test Elecsys Syphilis. 227 campioni sono risultati negativi e 9 positivi per gli anticorpi anti-TP (confermati con Western Blot e altri test per gli anticorpi anti-TP). Non è stata riscontrata alcuna reattività crociata.

Sensibilità clinica

Complessivamente sono stati testati con il test Elecsys Syphilis 924 campioni prelevati da pazienti europei e asiatici con sospetta infezione da sifilide (routine diagnostica e screening di sangue). 4 ulteriori campioni sono stati esclusi a causa di probabili errori nella gestione dei campioni raccolti dal laboratorio per lo studio. 922 campioni sono risultati positivi per gli anticorpi anti-TP (per definizione clinica o confermati con test FTA-Abs^{h)} e altri test per gli anticorpi anti-TP). 2 campioni sono risultati indeterminati. Complessivamente 922 campioni sono risultati ripetutamente reattivi (RR) con il test Elecsys Syphilis. I 2 campioni indeterminati sono risultati non reattivi con il test Elecsys Syphilis. Ne risulta una sensibilità dei campioni confermati positivi del 100%. Il limite inferiore di confidenza del 95% era del 99.60%.

Coorte	N	Campioni confermati positivi	Campioni indeterminati	Campioni falsamente negativi ^{e)}	Sensibilità ^{f)} %
Sifilide primaria	101	101	0	0	100
Sifilide secondaria	124	124	0	0	100
Sifilide latente	470	470	0	0	100
Sifilide, stadio sconosciuto	229	227	2	0	100
Totale^{g)}	924	922	2	0	100

e) Test Elecsys Syphilis (RR)

f) Sensibilità dei campioni confermati positivi

g) 4 ulteriori campioni sono stati esclusi a causa di probabili errori nella gestione dei campioni raccolti dal laboratorio per lo studio.

h) FTA-Abs = *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (test di assorbimento di anticorpi treponemici fluorescenti)

Specificità clinica

Complessivamente 8079 campioni prelevati da pazienti europei e asiatici (routine diagnostica e screening di sangue), sono stati testati con il test Elecsys Syphilis. 14 campioni sono risultati positivi per gli anticorpi anti-TP (confermati con test FTA-Abs e altri test per gli anticorpi anti-TP) e 8063 campioni sono risultati negativi, di cui 10 sono ripetutamente risultati falsamente reattivi con il test Elecsys Syphilis (negativi con FTA-Abs e altri test per gli anticorpi anti-TP). La specificità risultante nello studio è pari al 99.88%. Il limite inferiore di confidenza del 95% era del 99.77%.

Coorte	N	Campioni confermati positivi	Campioni confermati negativi	Campioni falsamente positivi ⁱ⁾	Specificità %
Campioni della routine diagnostica	3500	14	3486	7	99.80
Campioni prelevati da donatori di sangue	4579	0	4577*	3	99.93
Specificità complessiva	8079	14	8063*	10	99.88

i) Test Elecsys Syphilis (RR)

* 2 campioni sono stati esclusi a causa di risultati indeterminati nei test di conferma.

Letteratura

- 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.
- Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010;51(6):700-708.
- World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/1/9789241595858_eng.pdf, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014, <http://www.cdc.gov/std/stats14/surv-2014-print.pdf>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013, <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexual-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf>, 2015.
- Jebbari H, Simms I, Conti S, et al. Variations in the epidemiology of primary, secondary and early latent syphilis, England and Wales: 1999 to 2008. *Sex Transm Infect* 2011;87(3):191-198.

Elecsys Syphilis



- 7 Righarts AA, Simms I, Wallace L, et al. Syphilis surveillance and epidemiology in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2004;9(12):21-25.
- 8 World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858_eng.pdf, 2007.
- 9 Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):402-409.
- 10 Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):29-49.
- 11 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 12 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.
- 13 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

CONTENT	Contenuto della confezione
SYSTEM	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
REAGENT	Reagente
CALIBRATOR	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
GTIN	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2021, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
09015051190	09015051500	300	cobas e 402 cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (application code number – codice di applicazione)
SYPHILIS	10212

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione qualitativa *in vitro* degli anticorpi totali diretti contro il *Treponema pallidum* nel siero e nel plasma umani. Il test è destinato a coadiuvare la diagnosi dell'infezione da sifilide.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettoChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori cobas e.

Quadro normativo

Questo test ha ottenuto il marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Sono state definite le prestazioni del test per uso diagnostico e per lo screening delle donazioni di sangue e in conformità alle raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich (PEI),¹ per l'uso dei campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente).

Sommaro

La sifilide è causata dal batterio intracellulare spirocheta gram-negativo *Treponema pallidum* (TP) sottospecie *pallidum*.²

La sifilide si trasmette principalmente per via sessuale, tuttavia può essere trasmessa anche dalla madre al feto durante la gravidanza o durante il parto. Nel 2008 l'incidenza dell'infezione a livello globale era di 10.6 milioni circa, mentre il numero totale delle infezioni nello stesso anno era stimato a 36.4 milioni.³ Negli USA, il tasso di infezione a livello nazionale è aumentato a 6.3 casi per 100000 persone, cioè il tasso più alto dal 1994.⁴ Anche alcuni paesi europei hanno assistito ad un incremento del tasso di infezione^{5,6} e forti epidemie locali.⁷ Si stima che ogni anno, a livello globale, siano interessate ca. 2 milioni di gravidanze.⁸

La sifilide congenita continua ad essere comune nei paesi in via di sviluppo, dove molte donne non ricevono cure prenatali o lo schema non include lo screening per la sifilide.⁹ Fino all'80% delle gestanti affette da sifilide hanno esiti negativi della gravidanza.⁹ L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che tutte le donne siano testate in occasione della loro prima visita prenatale ed una seconda volta nel terzo trimestre di gravidanza.⁸ In caso di positività, viene raccomandato anche il trattamento dei partner.

Tipicamente, i sintomi della sifilide incominciano con un'ulcera indolore presso il sito d'ingresso nell'organismo (sifilide primaria), seguita da un rash diffuso man mano che i batteri si diffondono (sifilide secondaria).

Successivamente vi è un periodo latente (asintomatico) prolungato. Ad un certo punto si manifesta la sifilide terziaria, caratterizzata dallo sviluppo di lesioni cutanee granulomatose, neurosifilide e/o sifilide cardiovascolare (potenzialmente fatale).¹⁰

È la risposta immunitaria contro *T. pallidum* a scatenare lo sviluppo delle lesioni.¹⁰ La risposta anticorpale è diretta non solo contro gli antigeni specifici del *T. pallidum* (anticorpi treponemici), ma vengono generati anche anticorpi diretti contro antigeni non specifici (anticorpi non treponemici), ad esempio antigeni rilasciati durante il danneggiamento cellulare provocato dall'organismo. Per la diagnosi della sifilide esistono quindi test sia per gli anticorpi treponemici che per gli anticorpi non treponemici.²

I test per gli anticorpi non treponemici rilevano anticorpi anti-lecitina, anti-colesterolo e anti-cardiolipina, presenti in molti pazienti affetti da sifilide.² I test per gli anticorpi treponemici rilevano gli anticorpi diretti contro gli antigeni del *T. pallidum*, quali TpN47, TpN17 e TpN15, per la determinazione delle IgM ed IgG.² Un risultato positivo ottenuto con il test per gli anticorpi-treponemici indica un'esposizione a *T. pallidum*, ma non discrimina tra sifilide trattata e non trattata. I test per gli anticorpi non treponemici sono utili per distinguere tra sifilide trattata e non trattata e vengono anche impiegati per monitorare la progressione della malattia e la risposta alla terapia.

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: 6 µL di campione, antigeni ricombinanti biotinilati specifici del TP e antigeni ricombinanti specifici del TP, marcati con un complesso di rutenio^{a)}, reagiscono formando un complesso sandwich.
- 2^a incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal prodotto di reazione del campione con quello del valore di cutoff, ottenuto precedentemente mediante calibrazione.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il cobas e pack (M, R1, R2) è contrassegnato con SYPHILIS.

M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 14.1 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Antigeni ricombinanti specifici del TP (*E. coli*)-biotina, 1 fialone, 19.7 mL: antigeni ricombinanti biotinilati specifici del TP (*E. coli*) 0.7 mg/L; tampone MES^{b)} 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.

R2 Antigeni ricombinanti specifici del TP (*E. coli*)-Ru(bpy)₃²⁺, 1 fialone, 19.7 mL: antigeni ricombinanti specifici del TP marcati con un complesso di rutenio 0.7 mg/L; tampone MES 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.

b) MES = acido 2-morfolino-etansolfonico

SYPHILIS Cal1 Calibratore negativo 1 (liofilizzato), 1 fialone per 1.0 mL: siero umano, non reattivo per anticorpi anti-TP; conservante.

SYPHILIS Cal2 Calibratore positivo 2 (liofilizzato), 1 fialone per 1.0 mL: siero umano, reattivo per anticorpi anti-TP; conservante.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P273 Non disperdere nell'ambiente.

P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo. Per la preparazione di tutti i prodotti derivati da sangue umano viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV. Per i metodi di dosaggio sono stati impiegati test approvati dall'FDA o rilasciati in conformità con la Direttiva Europea 98/79/CE, Allegato II, Lista A.

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. Nel caso di una esposizione, si deve procedere secondo le specifiche indicazioni sanitarie.^{11,12}

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi della confezione (M, R1, R2), forniti nel **cobas e** pack, sono pronti all'uso.

Calibratori:

Sciogliere con cautela il contenuto di 1 flacone aggiungendo esattamente 1.0 mL di acqua distillata o deionizzata, e lasciar riposare il flacone chiuso 15 minuti per la ricostituzione. Mescolare accuratamente, evitando la formazione di schiuma.

Versare i calibratori ricostituiti nei flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto forniti nella confezione.

Se, per la calibrazione sull'analizzatore, non è necessario l'intero volume, trasferire le aliquote dei calibratori ricostituiti in flaconi vuoti con chiusura a scatto (CalSet Vials). Applicare le etichette fornite nella confezione a questi flaconi aggiuntivi. Conservare le aliquote a 2-8 °C o a -20 °C (± 5 °C) per impieghi successivi.

Ogni aliquota può essere utilizzata **per una sola** calibrazione.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas** link.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e** pack in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del cobas e pack:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Stabilità dei calibratori:	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
ricostituiti a 2-8 °C	28 giorni
ricostituiti a -20 °C (± 5 °C)	6 mesi (Sono possibili 3 cicli di congelamento e scongelamento.)

Stabilità dei calibratori:

sugli analizzatori a 20-25 °C	per 1 impiego unico
-------------------------------	---------------------

Conservare i calibratori in **posizione verticale** per evitare l'adesione del liquido di calibrazione nel tappo con chiusura a scatto.

Prelievo e preparazione dei campioni

È possibile utilizzare i campioni prelevati da pazienti viventi, da donatori di sangue o da donatori di singoli organi, tessuti o cellule, inclusi i campioni prelevati da donatori al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo.

La performance per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente) è stata stabilita, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich,¹ con campioni ottenuti entro 24 ore dalla morte.¹³ Non sono state osservate delle differenze qualitative tra i campioni non diluiti (non reattivi) o addizionati (reattivi), prelevati da donatori cadaverici, e quelli prelevati da donatori viventi.

Criterio di valutazione: valore medio dei campioni cadaverici rispetto a quelli prelevati da donatori viventi entro un recupero del 75-125 %.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, sodio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA e citrato di sodio.

È possibile impiegare provette per plasma con K₂-EDTA che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: recupero medio dei campioni positivi entro ±20 % del valore nel siero. La deviazione assoluta dei campioni con valori dell'ICO (indice di cutoff) compresi tra 0.0 e 1.00 deve essere entro ±0.2 ICO.

I dispositivi per il campionamento contenenti anticoagulanti liquidi hanno un effetto di diluizione, che determina valori (ICO) più bassi per i campioni individuali dei pazienti. Per ridurre al minimo l'effetto di diluizione, è essenziale che i dispositivi per il campionamento siano riempiti completamente, secondo le istruzioni del produttore.

Stabilità

Per i campioni prelevati da pazienti viventi e per quelli prelevati da donatori a cuore ancora battente, la stabilità è: 7 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 12 mesi a -20 °C (± 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

Per campioni cadaverici: stabilità 2 giorni a 20-25 °C, 7 giorni a 2-8 °C. I campioni possono essere congelati 3 volte.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni o sistemi disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette / dei sistemi per il prelievo di campioni.

I campioni contenenti precipitati e quelli scongelati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Non sono state definite le prestazioni del test Elecsys Syphilis con fluidi corporei diversi da siero e plasma.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi - soluzioni pronte all'uso".

- 2 x 6 etichette per flaconi
- 4 flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto

Materiali necessari (ma non forniti)

- **REF** 06923364190, PreciControl Syphilis, per 4 x 2.0 mL
- **REF** 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto

- Normale attrezzatura da laboratorio
 - Analizzatore **cobas e**
 - Acqua distillata o deionizzata
- Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibratori

Collocare i calibratori ricostituiti nelle posizioni dedicate per i campioni. Leggere nello strumento tutti i dati necessari per la calibrazione del test.

Calibrazione

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reagente con SYPHILIS Cal1, SYPHILIS Cal2 e reagente fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad esempio, se i risultati di un controllo di qualità sono al di fuori dei limiti definiti

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl Syphilis.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico del cutoff in base alla misura di SYPHILIS Cal1 e di SYPHILIS Cal2.

Il risultato di un campione viene indicato come reattivo o come non reattivo nonché come indice di cutoff (segnale campione/cutoff).

Interpretazione dei risultati

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per anticorpi anti-TP, non deve più essere testato.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Tutti i campioni inizialmente reattivi devono essere ripetuti in duplicato con il test Elecsys Syphilis.

Risultato numerico	Risultato finale	Interpretazione / ulteriori azioni
Uno o entrambi dei test di ripetizione in duplicato presentano un ICO ≥ 1.00.	Ripetutamente reattivo	Deve essere confermato sulla base di algoritmi di conferma raccomandati.
Entrambi dei test di ripetizione in duplicato presentano un ICO < 1.00.	Non reattivo	Negativo per anticorpi anti-TP.

La ripetizione dei test dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≥ 1.00 può essere eseguita automaticamente (vedere la sezione "**cobas e flow**").

cobas e flow

I **cobas e flow** sono procedure programmate nel sistema per consentire una sequenza completamente automatizzata di misure ed il calcolo delle combinazioni di test per eseguire gli algoritmi decisionali.

Un **cobas e flow** è disponibile per eseguire automaticamente la ripetizione delle misure in duplicato dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≥ 1.00 (nome abbreviato: SYPH R).

Saranno riportati sia i risultati iniziali che il messaggio relativo al risultato finale.

Limiti del metodo – interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤ 1129 μmol/L oppure ≤ 66 mg/dL
Emoglobina	≤ 0.310 mmol/L oppure ≤ 500 mg/dL
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L oppure ≤ 1200 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤ 1500 IU/mL
IgG	≤ 3.2 g/dL
IgA	≤ 2.8 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL
Sieroalbumina umana	≤ 10 g/dL

Criterio di valutazione: recupero medio dei campioni positivi entro ±15 %. La deviazione assoluta dei campioni con valori ICO compresi tra 0.0 e 1.00 deve essere entro ±0.2 ICO.

Con il test Elecsys Syphilis, non è stato riscontrato alcun risultato falsamente negativo a causa dell'effetto hook.

Sostanze farmaceutiche

Tra 17 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Elecsys Syphilis

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Un test con un risultato negativo non esclude completamente la possibilità di un'infezione da *Treponema pallidum*. I campioni di siero o di plasma prelevati nella fase molto precoce (pre-sieroconversione) o nella fase tardiva dell'infezione da sifilide possono occasionalmente provocare risultati negativi.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, pool di sieri umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
SU ^{c)} , negativo	0.125	0.00192	1.5	0.00210	1.7
SU positivo 1	1.09	0.0173	1.6	0.0260	2.4
SU positivo 2	4.11	0.0983	2.4	0.126	3.1
SU positivo 3	6.88	0.198	2.9	0.249	3.6
SU positivo 4	15.8	0.395	2.5	0.574	3.6
PC ^{d)} Syphilis 1	0.0951	0.00107	1.1	0.00130	1.4
PC Syphilis 2	5.90	0.126	2.1	0.155	2.6

c) SU = siero umano

d) PC = PreciControl

Specificità analitica

236 campioni contenenti anticorpi diretti, rispettivamente, contro *Borrelia*, EBV, rosolia, HAV, HBV, HCV, HIV, CMV, HSV, *E. coli*, *Toxoplasma gondii*, ANA e fattori reumatoidi, sono stati testati con il test Elecsys Syphilis.

227 campioni sono risultati negativi e 9 positivi per gli anticorpi anti-TP (confermati con Western Blot e altri test per gli anticorpi anti-TP). Non è stata riscontrata alcuna reattività crociata.

Sensibilità clinica

Complessivamente sono stati testati con il test Elecsys Syphilis 924 campioni prelevati da pazienti europei e asiatici con sospetta infezione da sifilide (routine diagnostica e screening di sangue). Sono stati esclusi altri 4 campioni a causa di probabili errori di gestione dei campioni raccolti dal laboratorio per lo studio. 922 campioni sono risultati positivi per gli anticorpi anti-TP (per definizione clinica o confermati con test FTA-Abs^{h)} e altri test per gli anticorpi anti-TP). 2 campioni sono classificati come indeterminati. Complessivamente 922 campioni sono risultati ripetutamente reattivi (RR) con il test Elecsys Syphilis. I 2 campioni indeterminati sono risultati non reattivi con il test Elecsys Syphilis. Ne risulta una sensibilità dei campioni confermati positivi del 100%. Il limite inferiore di confidenza del 95% era del 99.60%.

Coorte	N	Campioni confermati positivi	Campioni indeterminati	Campioni falsamente negativi ^{e)}	Sensibilità ^{f)} %
Sifilide primaria	101	101	0	0	100
Sifilide secondaria	124	124	0	0	100
Sifilide latente	470	470	0	0	100
Sifilide, stadio sconosciuto	229	227	2	0	100

Coorte	N	Campioni confermati positivi	Campioni indeterminati	Campioni falsamente negativi ^{e)}	Sensibilità ^{f)} %
Totale ^{g)}	924	922	2	0	100

e) Test Elecsys Syphilis (RR)

f) Sensibilità dei campioni confermati positivi

g) Altri 4 campioni sono stati esclusi a causa di probabili errori nella gestione dei campioni raccolti dal laboratorio per lo studio.

h) FTA-Abs = *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (test di assorbimento di anticorpi treponemici fluorescenti)

Specificità clinica

Complessivamente 8079 campioni prelevati da pazienti europei e asiatici (routine diagnostica e screening di sangue), sono stati testati con il test Elecsys Syphilis. 14 campioni sono risultati positivi per gli anticorpi anti-TP (confermati con test FTA-Abs e altri test per gli anticorpi anti-TP) e 8063 campioni sono risultati negativi, di cui 10 sono ripetutamente risultati falsamente reattivi con il test Elecsys Syphilis (negativi con FTA-Abs e altri test per gli anticorpi anti-TP). La specificità risultante nello studio è pari al 99.88%. Il limite inferiore di confidenza del 95% era del 99.77%.

Coorte	N	Campioni confermati positivi	Campioni confermati negativi	Campioni falsamente positivi ⁱ⁾	Specificità %
Campioni della routine diagnostica	3500	14	3486	7	99.80
Campioni prelevati da donatori di sangue	4579	0	4577*	3	99.93
Specificità complessiva	8079	14	8063*	10	99.88

i) Test Elecsys Syphilis (RR)

* 2 campioni sono stati esclusi a causa di risultati indeterminati nei test di conferma.

Letteratura

- 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.
- Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2010;51(6):700-708.
- World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43782/1/9789241595858_eng.pdf?ua=1, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014, <http://www.cdc.gov/std/stats14/surv-2014-print.pdf>.
- <http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/sexual-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf>
- Jebbari H, Simms I, Conti S, et al. Variations in the epidemiology of primary, secondary and early latent syphilis, England and Wales: 1999 to 2008. *Sex Transm Infect* 2011;87(3):191-198.
- Righarts AA, Simms I, Wallace L, et al. Syphilis surveillance and epidemiology in the United Kingdom. *Euro Surveill* 2004;9(12):21-25.
- http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858_eng.pdf?ua=1
- Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ* 2004;82(6):402-409.
- Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(1):29-49.

Elecsys Syphilis



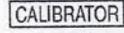
- 11 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 12 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 13 Commission 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reagente
	Calibratore
	Volume per la ricostituzione
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.
© 2020, Roche Diagnostics



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



REF			SYSTEM
07229542190	07229542500	300	cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	Tipo di misura	Da utilizzare per
HIVDUO	cobas e flow	HIV Duo
HIVDUOR	cobas e flow	Test HIV Duo di ripetizione in duplicato
HIVAG	Applicazione inclusa per l'antigene dell'HIV (HIV Ag)	cobas e flow HIV Duo
AHIV	Applicazione inclusa per l'anti-HIV	cobas e flow HIV Duo

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione qualitativa *in vitro* dell'antigene p24 dell'HIV 1 e degli anticorpi anti-HIV 1 (incluso il gruppo O) e anti-HIV 2 nel siero e nel plasma umani. I risultati subordinati (HIV Ag e anti-HIV) servono per coadiuvare la selezione dell'algoritmo di conferma per i campioni reattivi.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sull'immunoanalizzatore cobas e 801.

Approvazione normativa

Questo test ha ottenuto la certificazione del marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Le prestazioni del test sono state stabilite e certificate da un Organismo Notificato in base alle specifiche tecniche comuni (Common Technical Specifications – CTS) per uso diagnostico e per screening di donazioni di sangue nonché, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich (PEI),¹ per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente).

Sommaro

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), l'agente responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), appartiene al gruppo dei retrovirus. L'HIV può essere trasmesso per contatto sessuale, attraverso sangue ed emoderivati contaminati o dalla madre infetta da HIV al bambino prima, durante e dopo la nascita.

Finora sono stati identificati due tipi di HIV, denominati HIV-1 e HIV-2.^{2,3,4,5} L'HIV-1 può essere suddiviso in 4 gruppi lontanamente correlati: gruppo M (per "main"), gruppo N (per "non-M, non-O"), gruppo O (per "outlier") e gruppo P.^{6,7,8} In base al loro rapporto genetico, sono stati individuati, all'interno del gruppo M dell'HIV-1, 10 sottotipi diversi (A-D, F-H, J, K, L) nonché alcune forme ricombinanti circolanti (*circulating recombinant forms*: CRF).^{9,10} La maggior parte delle infezioni da HIV-1 è causata da virus che appartengono al gruppo M; la distribuzione geografica dei sottotipi e delle CRF all'interno di questo gruppo varia, comunque, fortemente.¹¹ A causa delle differenze nella sequenza degli epitopi immunodominanti, in particolare nelle proteine dell'*envelope* del gruppo M dell'HIV-1, del gruppo O dell'HIV-1 e dell'HIV-2, sono necessari antigeni specifici per evitare errori nella rilevazione dell'infezione da HIV mediante test immunologici.^{12,13}

L'antigene p24 dell'HIV nei campioni di sangue prelevati da pazienti con infezione recente può già essere rilevato a 2-3 settimane dall'infezione.^{14,15} Gli anticorpi anti-HIV sono rilevabili nel siero a partire da circa 4 settimane dopo l'infezione.^{14,16} La determinazione combinata dell'antigene p24 dell'HIV e degli anticorpi anti-HIV con i test di screening per l'HIV di 4ª generazione assicura una maggiore sensibilità e, di conseguenza, una finestra diagnostica più breve rispetto ai test tradizionali per l'anti-HIV.^{17,18}

Con il test Elecsys HIV Duo, l'antigene p24 dell'HIV-1 (HIV Ag) nonché gli anticorpi anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (anti-HIV) possono essere rilevati parallelamente eseguendo due determinazioni separate. Successivamente, in base a queste determinazioni, il risultato principale del test Elecsys HIV Duo viene calcolato automaticamente dall'analizzatore. I risultati subordinati, HIV Ag e anti-HIV, possono essere impiegati per coadiuvare la selezione dell'algoritmo di conferma per i campioni reattivi. Il test Elecsys HIV Duo impiega anticorpi monoclonali per determinare l'antigene dell'HIV, e antigeni ricombinanti derivati dalle regioni Env e Pol dell'HIV-1 (incluso il gruppo O) e dell'HIV-2 per determinare gli anticorpi

anti-HIV. I risultati ottenuti dai campioni ripetutamente reattivi devono essere confermati sulla base di algoritmi di conferma raccomandati.

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1ª incubazione: per la determinazione dell'Ag dell'HIV (HIVAG), 30 µL di campione reagiscono con anticorpi monoclonali biotinilati anti-p24 e anticorpi monoclonali anti-p24, marcati con un complesso di rutenio^{a)}, formando un complesso sandwich. Per la determinazione dell'anti-HIV (AHIV); 30 µL di campione reagiscono con antigeni/peptidi ricombinanti biotinilati specifici dell'HIV e antigeni/peptidi ricombinanti specifici dell'HIV, marcati con un complesso di rutenio^{a)}, formando un complesso sandwich. Le incubazioni vengono eseguite parallelamente in coppette separate.
- 2ª incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal campione con il valore di cutoff, ottenuto mediante la calibrazione inclusa per l'antigene dell'HIV (HIV Ag) ed inclusa per l'anti-HIV. Il risultato del test Elecsys HIV Duo viene calcolato automaticamente in base ai rapporti segnale/cutoff (indice di cutoff: ICC) per l'Ag dell'HIV e l'anti-HIV.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il cobas e pack HIV Ag (M, R1, R2) è contrassegnato con HIVAG.

Il cobas e pack Anti-HIV (M, R1, R2) è contrassegnato con AHIV.

HIVAG

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 14.1 mL:
microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-HIV p24-biotina, 1 fialone, 14.8 mL:
anticorpi (murini) monoclonali biotinilati anti-HIV p24 ca. 0.75 mg/L;
tampone MES^{b)} 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticorpi anti-HIV p24-Ru(bpy)₃²⁺, 1 fialone, 14.8 mL:
anticorpi (murini) monoclonali anti-p24 marcati con un complesso di rutenio ca. 0.75 mg/L; tampone MES 50 mmol/L, pH 6.5;
conservante.

b) MES = acido 2-morfolino-etansolfonico

- HIVDUO Cal1 Calibratore negativo (liofilizzato), 1 fialone per 1.0 mL:
siero umano, non reattivo per l'anti-HIV 1 e per l'anti-HIV 2.
- HIVDUO Cal2 Calibratore positivo (liofilizzato), 1 fialone per 1.0 mL:
antigene p24 dell'HIV (*E. coli*, rDNA) in siero umano, non reattivo per l'anti-HIV 1 e per l'anti-HIV 2.

AHIV

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 14.1 mL:
microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Antigeni ricombinanti specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*)-biotina, peptidi sintetici specifici dell'HIV 1/2-biotina, 1 fialone, 14.8 mL:
antigeni ricombinanti biotinilati specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*) e peptidi sintetici biotinilati specifici dell'HIV 1/2 ca. 0.63 mg/L; tampone TES^{c)} 40 mmol/L, pH 7.3; conservante.

Elecsys HIV Duo



R2 Antigeni ricombinanti specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*)-Ru(bpy)₃²⁺, peptidi sintetici specifici dell'HIV 1/2-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 14.8 mL: antigeni ricombinanti specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*) e peptidi sintetici specifici dell'HIV 1/2, marcati con un complesso di rutenio, ca. 1.22 mg/L; tampone TES 40 mmol/L, pH 7.3; conservante.

c) TES = acido 2-[[1,3-diidrossi-2-(idrossimetil)propano-2-il]amino]etansolfonico

HIVDUO Cal3 Calibratore negativo (liofilizzato), 1 flacone per 1.0 mL: siero umano, non reattivo per l'anti-HIV 1 e per l'anti-HIV 2.

HIVDUO Cal4 Calibratore positivo (liofilizzato), 1 flacone per 1.0 mL: siero umano (inattivato) positivo per anti-HIV 1, in siero umano negativo per anti-HIV 1 e per anti-HIV 2.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P273 Non disperdere nell'ambiente.

P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P362 + P364 Togliere di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo.

Per la preparazione dei calibratori negativi (HIVDUO Cal1 e HIVDUO Cal3) nonché del calibratore positivo per l'Ag dell'HIV (HIVDUO Cal2) viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV.

Per i metodi di dosaggio sono stati impiegati test approvati dall'FDA o rilasciati in conformità con la Direttiva Europea 98/79/CE, Allegato II, Lista A.

Il siero contenente anti-HIV 1 (HIVDUO Cal4) è stato inattivato impiegando β -propiolattone e raggi ultravioletti.

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di inattivazione o di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. Nel caso di una esposizione, si deve procedere secondo le specifiche indicazioni sanitarie.^{19,20}

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi della confezione (M, R1, R2), forniti nel **cobas e pack**, sono pronti all'uso.

Calibratori

Sciogliere con cautela il contenuto di 1 flacone aggiungendo esattamente 1.0 mL di acqua distillata o deionizzata, e lasciar riposare il flacone chiuso 15 minuti per la ricostituzione. Mescolare accuratamente, evitando la formazione di schiuma.

Versare i calibratori ricostituiti nei flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto forniti nella confezione.

Se, per la calibrazione sull'analizzatore, non è necessario l'intero volume, trasferire le aliquote dei calibratori appena ricostituiti in flaconi vuoti con chiusura a scatto (CalSet Vials). Incollare le etichette fornite nella confezione sui rispettivi flaconi. Conservare le aliquote a 2-8 °C o a -20 °C per impieghi successivi.

Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack** in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del cobas e pack :	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sull'analizzatore cobas e 801	16 settimane

Stabilità dei calibratori:	
liofilizzati	fino alla data di scadenza indicata
ricostituiti a 2-8 °C	72 ore
ricostituiti a -20 °C	16 settimane (È possibile 1 ciclo di congelamento e scongelamento.)
sull'analizzatore cobas e 801 a 20-25 °C	per 1 impiego unico

Conservare i calibratori in **posizione verticale** per evitare l'adesione del liquido di calibrazione nel tappo con chiusura a scatto.

Prelievo e preparazione dei campioni

È possibile utilizzare i campioni prelevati da pazienti viventi, da donatori di sangue o da donatori di singoli organi, tessuti o cellule, inclusi i campioni prelevati da donatori al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo.

La performance per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente) è stata stabilita, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich,¹ con campioni ottenuti entro 24 ore dalla morte.²¹ Non sono state osservate delle differenze qualitative tra i campioni non diluiti (non reattivi) o addizionati (reattivi), prelevati da donatori cadaverici, e quelli prelevati da donatori viventi.

Criterio di valutazione: valore medio dei campioni cadaverici rispetto a quelli prelevati da donatori viventi entro un recupero del 75-125 %.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, sodio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA e citrato di sodio.

Elecsys HIV Duo



È possibile impiegare provette per plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: assegnazione corretta dei campioni negativi e positivi entro un recupero di ± 0.2 ICO per campioni negativi e dell'80-120 % per campioni positivi.

Stabilità

Per i campioni prelevati da pazienti viventi e i campioni prelevati a cuore ancora battente: stabilità: 7 giorni a 20-25 °C, 4 settimane a 2-8 °C, 3 mesi a -20 °C (± 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

Per i campioni cadaverici, la stabilità è: 3 giorni a 20-25 °C,

7 giorni a 2-8 °C. I campioni possono essere congelati 3 volte.

I dispositivi per il campionamento contenenti anticoagulanti liquidi hanno un effetto di diluizione, che determina valori (ICO) più bassi per i campioni individuali dei pazienti. Per ridurre al minimo l'effetto di diluizione, è essenziale che i dispositivi per il campionamento siano riempiti completamente, secondo le istruzioni del produttore.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni o sistemi disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

I campioni contenenti precipitati e quelli scongelati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Non sono state descritte le prestazioni del test Elecsys HIV Duo con fluidi corporei diversi da siero e plasma.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

- 4 etichette per flaconi
- 4 flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 06924107190, PreciControl HIV Gen II, per 6 x 2.0 mL
- [REF] 06924115190, PreciControl HIV; HIV-2+GrpO, per 4 x 2.0 mL (uso opzionale)
- [REF] 12001101122, Elecsys HIV Ag Confirmatory Test, 2 x 1.0 mL ciascuno di reagente di conferma e di reagente di controllo (uso facoltativo)
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e 801**
- Acqua distillata o deionizzata

Altri materiali per l'analizzatore **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit

- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit.

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibratori

Collocare i calibratori ricostituiti nelle posizioni dedicate per i campioni. Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

Calibrazione

Tracciabilità

HIVAG:

Questo metodo è stato standardizzato contro lo Standard Internazionale dell'OMS per l'antigene p24 dell'HIV 1, codice 90/636 dell'NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*).

AHIV:

Non esiste uno standard per anti-HIV 1 e anti-HIV 2 riconosciuto a livello internazionale.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con HIVDUO Cal1, HIVDUO Cal2, HIVDUO Cal3, HIVDUO Cal4 e reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Intervallo dei segnali elettrochimoluminescenti (*counts*) per i calibratori:
 calibratore negativo per HIVAG (HIVDUO Cal1): 450-1800
 calibratore positivo per HIVAG (HIVDUO Cal2): 10000-40000
 calibratore negativo per AHIV (HIVDUO Cal3): 450-1800
 calibratore positivo per AHIV (HIVDUO Cal4): 10000-40000

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl HIV Gen II. In aggiunta, è possibile utilizzare PreciControl HIV; HIV-2+GrpO (uso opzionale). Nota: anche se si utilizza solo il controllo PreciControl HIV Gen II, tutti i risultati di HIV sono sufficientemente controllati.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico del cutoff in base alla misura di HIVDUO Cal1 e di HIVDUO Cal2, di HIVDUO Cal3 e di HIVDUO Cal4.

Il risultato di un campione viene indicato come reattivo o come non reattivo nonché come indice di cutoff (segnale campione/cutoff).

Elecsys HIV Duo

Per calcolare il risultato principale del test Elecsys HIV Duo in base ai risultati subordinati di HIVAG e AHIV, si utilizza la seguente formula:

$$\text{HIVDUO (COI)} = \sqrt{(\text{HIVAG [COI]})^2 + (\text{AHIV [COI]})^2}$$

Interpretazione dei risultati

Risultato principale di HIVDUO

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per l'Ag dell'HIV 1 e negativo per gli anticorpi anti-HIV 1/2. Non deve più essere testato.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Reattivo nel test Elecsys HIV Duo. Tutti i campioni inizialmente reattivi devono essere ri-determinati in duplicato con il test Elecsys HIV Duo. La ri-determinazione dei campioni con un ICO iniziale ≥ 1.00 può essere eseguita automaticamente (vedere la sezione "cobas e flow").

Risultato principale di HIVDUOR

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
Entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO < 1.00.	Non reattivo	Negativo per l'Ag dell'HIV 1 e negativo per gli anticorpi anti-HIV 1/2. Non deve più essere testato.
Uno o entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO ≥ 1.00.	Ripetutamente reattivo	I risultati ottenuti dai campioni ripetutamente reattivi devono essere confermati sulla base di algoritmi di conferma raccomandati. I test di conferma comprendono il metodo Western Blot ed i test per l'HIV RNA. Per la scelta del metodo corretto si può utilizzare il risultato subordinato specifico del modulo per HIVAG e AHIV.

Risultato subordinato di HIVAG

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per l'antigene p24 dell'HIV 1.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Reattivo nel modulo di HIV Ag.

Risultato subordinato di AHIV

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per gli anticorpi anti-HIV 1/2.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Reattivo nel modulo di Anti-HIV.

Nota: nel caso in cui i risultati sia di HIVAG che di AHIV si trovino nell'intervallo dell'ICO compreso tra 0.708 e 0.999, il risultato principale combinato del test Elecsys HIV Duo avrà un ICO ≥ 1.00 e sarà riportato come reattivo.

cobas e flow

I **cobas e flow** sono procedure programmate nel sistema per consentire una sequenza completamente automatizzata di misure ed il calcolo delle combinazioni di test per eseguire gli algoritmi decisionali. Il **cobas e flow HIVDUO** è necessario per rendere possibile la misura separata ma simultanea di HIVAG e di AHIV, con il successivo calcolo del risultato principale.

Un secondo **cobas e flow HIV** è disponibile per eseguire automaticamente la ripetizione delle misure in duplicato dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≥ 1.00 (nome abbreviato: HIVDUOR). Saranno riportati sia i risultati iniziali che il messaggio relativo al risultato finale.

Limiti del metodo - interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤1129 µmol/L oppure ≤66 mg/dL
Emoglobina	≤0.311 mmol/L oppure ≤500 mg/dL
Intralipid	≤2000 mg/dL
Biotina	≤196 nmol/L oppure ≤48 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤1200 IU/mL

Criterio di valutazione: assegnazione corretta dei campioni negativi e positivi entro un recupero di ±0.15 ICO per campioni negativi e dell'80-120 % per campioni positivi.

Ai pazienti sottoposti a terapia con alti dosaggi di biotina (>5 mg/die), il campione dovrà essere prelevato almeno 8 ore dopo l'ultima somministrazione di biotina.

Con il test Elecsys HIV Duo, non è stato riscontrato alcun risultato falsamente negativo a causa dell'effetto hook.

Non è possibile escludere completamente l'effetto hook.

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Un test con un risultato negativo non esclude completamente la possibilità di un'infezione da HIV. I campioni di siero o di plasma prelevati nella fase molto precoce (pre-sieroconversione) o nella fase tardiva dell'infezione da HIV possono occasionalmente provocare risultati negativi. Le varianti dell'HIV finora sconosciute possono anche portare ad un risultato di HIV negativo. La presenza di anticorpi anti-HIV non costituisce una diagnosi di AIDS.

Limiti ed intervalli

Determinazione degli antigeni (HIVAG/HIVDUO)

≤1.0 IU/mL

La sensibilità degli antigeni è stata determinata in base ad una serie di

Elecsys HIV Duo

diluzioni dello Standard Internazionale dell'OMS per l'antigene p24 dell'HIV 1, codice 90/636 dell'NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*), in siero umano negativo per HIV.

Determinazione degli anticorpi (AHIV/HIVDUO)

Non esiste uno standard per la determinazione dell'anticorpo specifico anti-HIV riconosciuto a livello internazionale.

Dati specifici sulla performance del test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sull'analizzatore. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, campioni e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*); 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatore cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
CU ^d , negativo	0.160	0.007	4.5	0.009	5.9
CU, positivo per l'antigene p24 dell'HIV 1	2.12	0.045	2.1	0.048	2.2
CU, positivo per l'anti-HIV 1	2.12	0.033	1.6	0.043	2.0
CU, positivo per l'anti-HIV 1	53.0	0.793	1.5	1.01	1.9
CU, positivo per l'anti-HIV 2	1.97	0.024	1.2	0.029	1.5
CU, positivo per l'anti-HIV GrpO	1.99	0.030	1.5	0.034	1.7
PC ^e HIV1	0.200	0.008	4.1	0.010	5.1
PC HIV2	3.64	0.053	1.5	0.060	1.7
PC HIV3	12.6	0.150	1.2	0.208	1.6
PC HIV4	4.51	0.081	1.8	0.092	2.0
PC HIV5	5.10	0.090	1.8	0.101	2.0

d) CU = campione umano (siero/plasma)

e) PC = PreciControl

Specificità analitica

Sono stati testati, con il test Elecsys HIV Duo, 196 campioni contenenti sostanze potenzialmente interferenti; questo gruppo comprendeva campioni:

- contenenti anticorpi contro HAV, HBV, HCV, HTLV, CMV, EBV, HSV, rosolia, *Treponema pallidum*
- contenenti autoanticorpi e titoli elevati del fattore reumatoide
- positivi per *Candida*, *E. coli*, *Plasmodium falciparum/vivax*, *Mycobacterium tuberculosis*
- dopo vaccinazione contro l'HAV, l'HBV e l'influenza
- prelevati da pazienti con gammopatia monoclonale e mieloma multiplo/linfoma

	N	Test Elecsys HIV Duo, RR*	WB**	Negativi al WB, negativi per HIV Ag	Specificità analitica (limite inferiore di confidenza del 95 %)
Campioni contenenti sostanze potenzialmente interferenti	196	0	0	0	100 % (98.14 %)

* RR = ripetutamente reattivi

** Confermati positivi/indeterminati con Western Blot (WB)

Sensibilità clinica

Dei 356 campioni prelevati nella fase precoce della sierconversione HIV (definita in base alle specifiche tecniche comuni (CTS)), 350 sono risultati positivi con il test Elecsys HIV Duo. Dei 1701 campioni prelevati da pazienti infetti da HIV, nei vari stadi della malattia e infetti da HIV-1, gruppi M, N, O, P e da HIV-2, 1701 sono risultati ripetutamente reattivi con il test Elecsys HIV Duo. In questo studio, la sensibilità del test Elecsys HIV Duo è risultata pari al 100%. Il limite inferiore di confidenza al 95% era del 99.78%.

Gruppo	N	Reattivo
Infezione da HIV-1, gruppo M (sottotipi A-K)	1395	1395
Infezione da HIV-1, gruppo O	52	52
Infezione da HIV-1, gruppo N	1	1
Infezione da HIV-1, gruppo P	1	1
Infezione da HIV-2	202	202
Positivi per HIV Ag	50	50

Sono stati testati 58 differenti lisati di virus provenienti da summatanti di colture cellulari, inclusi diversi sottotipi del gruppo M dell'HIV-1 (A-H), il gruppo N dell'HIV-1, il gruppo O dell'HIV-1, il gruppo P dell'HIV-1 e l'HIV-2: tutti sono risultati reattivi con il test Elecsys HIV Duo.

Specificità clinica

In un gruppo di 13330 donatori di sangue randomizzati europei e asiatici, la specificità del test Elecsys HIV Duo è risultata pari al 99.87 % (IR e RR). Il limite inferiore di confidenza del 95 % era pari al 99.80 %.

In un gruppo di 2368 campioni non selezionati della routine giornaliera, prelevati da pazienti dializzati e da donne in gravidanza, la specificità del test Elecsys HIV Duo è risultata pari al 99.92 % (IR e RR). Il limite inferiore di confidenza del 95 % era pari al 99.70 %.

	N	Test Elecsys HIV Duo		WB**	Specificità clinica (limite inferiore di confidenza del 95 %)
		IR* ICO ≥ 1	RR ICO ≥ 1		
Donatori di sangue	13330	17	17	0	99.87 % (99.80 %)
Campioni non selezionati della routine giornaliera	1000	0	0	0	100 % (99.63 %)
Pazienti dializzati	280	1	1	0/1	100 % (98.69 %)
Donne in gravidanza	1090	3	3	1/0	99.82 % (99.34 %)

* IR = inizialmente reattivi

** Confermati positivi/indeterminati con Western Blot I campioni indeterminati con WB sono stati esclusi dal calcolo.

Panels di sierconversione

La sensibilità per la sierconversione del test Elecsys HIV Duo è stata mostrata misurando 139 panels di sierconversione disponibili in commercio e confrontandone i risultati con quelli di altre determinazioni dell'HIV in combinazione o di altri test per l'anti-HIV e/o per l'HIV Ag registrati.

Letteratura

- 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.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotrophic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-871.
- Popovic M, Samgadharan MG, Read E, et al. Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* 1984;224:497-500.

Elecsys HIV Duo



- 4 Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent Detection and Isolation of cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and RISK for AIDS. *Science* 1984;224:500-503.
- 5 Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a New Human Retrovirus from West Africa Patients with AIDS. *Science* 1986;233:343-346.
- 6 Guertler LG, Hauser PH, Eberle J, et al. A New Subtype of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 1994;68(3):1581-1585.
- 7 Simon F, Mauclère P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nature Medicine* 1998;4(9):1032-1037.
- 8 Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine* 2009;15(8):871-872.
- 9 Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature Proposal. *Science* 2000;288(5463):55-56.
- 10 Yamaguchi J, Vallari A, McArthur C, et al. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Mar 1;83(3):319-322.
- 11 Taylor BS, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008;358:1590-1602.
- 12 Guertler LG. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996;348:176-179.
- 13 Verdier M, Denis F, Leonard G, et al. Comparison of 10 Enzyme Immunoassays for Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus Type 2 in West African Sera. *J Clin Microbiol* 1988;26:1000-1004.
- 14 Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003;17(13):1871-1879.
- 15 Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995;35:91-97.
- 16 Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102(5B):117-124.
- 17 Weber B, Fall EH, Berger A, et al. Reduction of Diagnostic Window by New Fourth-generation Human immunodeficiency Virus Screening Assays. *Clin Microbiol* 1998;36(8):2235-2239.
- 18 Guertler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *Journal of Virological Methods* 1998;75:27-38.
- 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.

Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

CONTENT	Contenuto della confezione
---------	----------------------------

SYSTEM	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
REAGENT	Reagente
CALIBRATOR	Calibratore
→	Volume per la ricostituzione
GTIN	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.
© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



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



REF			SYSTEM
08836973190	08836973500	300	cobas e 402 cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	Tipo di misura	Da utilizzare per
HIVDUO	cobas e flow	HIV Duo
HIVDUOR	cobas e flow	Test HIV Duo di ripetizione in duplicato
HIVAG	Applicazione inclusa per l'antigene dell'HIV (HIV Ag)	cobas e flow HIV Duo
AHIV	Applicazione inclusa per l'anti-HIV	cobas e flow HIV Duo

Finalità d'uso

Test immunologico per la determinazione qualitativa *in vitro* dell'antigene p24 dell'HIV 1 e degli anticorpi anti-HIV 1 (incluso il gruppo O) e anti-HIV 2 nel siero e nel plasma umani. I risultati subordinati (HIV Ag e anti-HIV) servono per coadiuvare la selezione dell'algoritmo di conferma per i campioni reattivi.

L'esecuzione dell'ImmunoAssay in ElettroChemiluminescenza "ECLIA" è destinata all'uso sugli immunoanalizzatori cobas e.

Approvazione normativa

Questo test ha ottenuto la certificazione del marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Le prestazioni del test sono state stabilite e certificate da un Organismo Notificato in base alle specifiche tecniche comuni (*Common Technical Specifications* – CTS) per uso diagnostico e per screening di donazioni di sangue nonché, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich (PEI),¹ per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente).

Sommaro

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), l'agente responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), appartiene al gruppo dei retrovirus. L'HIV può essere trasmesso per contatto sessuale, attraverso sangue ed emoderivati contaminati o dalla madre infetta da HIV al bambino prima, durante e dopo la nascita.

Finora sono stati identificati due tipi di HIV, chiamati HIV 1 e HIV 2.^{2,3,4,5} L'HIV 1 può essere suddiviso in 4 gruppi lontanamente correlati: gruppo M (per "main"), gruppo N (per "non-M, non-O"), gruppo O (per "outlier") e gruppo P.^{6,7,8} In base al loro rapporto genetico, sono stati individuati, all'interno del gruppo M dell'HIV 1, 9 sottotipi diversi (da A a D, da F ad H, J, K) nonché alcune forme ricombinanti circolanti (*circulating recombinant forms*: CRF).⁹ La maggior parte delle infezioni da HIV 1 è causata da virus che appartengono al gruppo M; la distribuzione geografica dei sottotipi e delle CRF all'interno di questo gruppo varia, comunque, fortemente.¹⁰ A causa delle differenze nella sequenza degli epitopi immunodominanti, particolarmente nelle proteine dell'*envelope* del gruppo M dell'HIV 1, del gruppo O dell'HIV 1 e dell'HIV 2, sono necessari antigeni specifici per evitare errori nella rilevazione dell'infezione da HIV mediante test immunologici.^{11,12}

L'antigene p24 dell'HIV nei campioni di sangue prelevati da pazienti con infezione recente può già essere rilevato a 2-3 settimane dall'infezione.^{13,14} Gli anticorpi anti-HIV sono rilevabili nel siero a partire da circa 4 settimane dopo l'infezione.^{13,15} La determinazione combinata dell'antigene p24 dell'HIV e degli anticorpi anti-HIV con i test di screening per l'HIV di 4ª generazione comporta una maggiore sensibilità e, quindi, una finestra diagnostica più breve rispetto ai test tradizionali per l'anti-HIV.^{16,17}

Con il test Elecsys HIV Duo, l'antigene p24 dell'HIV 1 (HIV Ag) nonché gli anticorpi anti-HIV 1 e anti-HIV 2 (anti-HIV) possono essere rilevati parallelamente eseguendo due determinazioni separate. Successivamente, in base a queste determinazioni, il risultato principale del test Elecsys HIV Duo viene calcolato automaticamente dall'analizzatore. I risultati subordinati, HIV Ag e anti-HIV, possono essere impiegati per coadiuvare la selezione dell'algoritmo di conferma per i campioni reattivi. Il test Elecsys HIV Duo impiega anticorpi monoclonali per determinare l'antigene dell'HIV, e antigeni ricombinanti derivati dalle regioni env e pol dell'HIV 1 (incluso il gruppo O) e dell'HIV 2 per determinare gli anticorpi

anti-HIV. I risultati ottenuti dai campioni ripetutamente reattivi devono essere confermati sulla base di algoritmi di conferma raccomandati.

Principio del test

Principio sandwich. Durata complessiva del test: 18 minuti.

1ª incubazione: per la determinazione dell'Ag dell'HIV (HIVAG), 30 µL di campione reagiscono con anticorpi monoclonali biotinilati anti-p24 e anticorpi monoclonali anti-p24, marcati con un complesso di rutenio^{a)}, formando un complesso sandwich. Per la determinazione dell'anti-HIV (AHIV), 30 µL di campione reagiscono con antigeni/peptidi ricombinanti biotinilati specifici dell'HIV e antigeni/peptidi ricombinanti specifici dell'HIV, marcati con un complesso di rutenio^{a)}, formando un complesso sandwich. Le incubazioni vengono eseguite parallelamente in coppette separate.

2ª incubazione: dopo l'aggiunta di microparticelle rivestite di streptavidina, il complesso si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.

La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.

I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal campione con il valore di cutoff, ottenuto mediante la calibrazione inclusa per l'antigene dell'HIV (HIV Ag) ed inclusa per l'anti-HIV. Il risultato del test Elecsys HIV Duo viene calcolato automaticamente in base ai rapporti segnale/cutoff (indice di cutoff: ICO) per l'Ag dell'HIV e l'anti-HIV.

a) Complesso di rutenio (II) tris(2,2'-bipiridile) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

Il cobas e pack HIV Ag (M, R1, R2) è contrassegnato con HIVAG.

Il cobas e pack Anti-HIV (M, R1, R2) è contrassegnato con AHIV.

HIVAG

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 14.1 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticorpi anti-HIV p24-biotina, 1 flacone, 14.8 mL: anticorpi (murini) monoclonali biotinilati anti-HIV p24 ca. 0.75 mg/L; tampone MES^{b)} 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticorpi anti-HIV p24-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 14.8 mL: anticorpi (murini) monoclonali anti-p24 marcati con un complesso di rutenio ca. 0.75 mg/L; tampone MES 50 mmol/L, pH 6.5; conservante.

b) MES = acido 2-morfolino-etansolfonico

HIVDUO Cal1 Calibratore negativo (liofilizzato), 1 flacone per 1.0 mL: siero umano, non reattivo per l'anti-HIV 1 e per l'anti-HIV 2.

HIVDUO Cal2 Calibratore positivo (liofilizzato), 1 flacone per 1.0 mL: antigene p24 dell'HIV (*E. coli*, rDNA) in siero umano, non reattivo per l'anti-HIV 1 e per l'anti-HIV 2.

AHIV

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 flacone, 14.1 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Antigeni ricombinanti specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*)-biotina, peptidi sintetici specifici dell'HIV 1/2-biotina, 1 flacone, 14.8 mL: antigeni ricombinanti biotinilati specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*) e peptidi sintetici biotinilati specifici dell'HIV 1/2 ca. 0.63 mg/L; tampone TES^{b)} 40 mmol/L, pH 7.3; conservante.

R2 Antigeni ricombinanti specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*)-Ru(bpy)₃²⁺, peptidi sintetici specifici dell'HIV 1/2-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacone, 14.8 mL: antigeni ricombinanti specifici dell'HIV 1/2 (*E. coli*) e peptidi sintetici specifici dell'HIV 1/2, marcati con un complesso di rutenio, ca. 1.22 mg/L; tampone TES 40 mmol/L, pH 7.3; conservante.

c) TES = acido 2-[[[1,3-diidrossi-2-(idrossimetil)propano-2-il]amino]etansolfonico

HIVDUO Cal3 Calibratore negativo (liofilizzato), 1 flacone per 1.0 mL: siero umano, non reattivo per l'anti-HIV 1 e per l'anti-HIV 2.

HIVDUO Cal4 Calibratore positivo (liofilizzato), 1 flacone per 1.0 mL: siero umano (inattivato) positivo per anti-HIV 1, in siero umano negativo per anti-HIV 1 e per anti-HIV 2.

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

Lo smaltimento di tutti i rifiuti deve avvenire secondo le direttive locali. Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

Questa confezione contiene componenti classificati, secondo il Regolamento (CE) N. 1272/2008, come segue:

2-methyl-2H-isothiazol-3-one hydrochloride

EUH 208 Può provocare una reazione allergica.



Avvertenza

H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.

H412 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata.

Prevenzione:

P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/gli aerosol.

P273 Non disperdere nell'ambiente.

P280 Indossare guanti protettivi.

Reazione:

P333 + P313 In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico.

P362 + P364 Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

Smaltimento rifiuti:

P501 Smaltire il prodotto/recipiente in un impianto di smaltimento rifiuti approvato.

L'etichettatura relativa alla sicurezza del prodotto è conforme al regolamento GHS UE.

Contatto telefonico: per tutti i paesi: +49-621-7590

Tutto il materiale di origine umana deve essere considerato come potenzialmente infettivo.

Per la preparazione dei calibratori negativi (HIVDUO Cal1 e HIVDUO Cal3) nonché del calibratore positivo per l'Ag dell'HIV (HIVDUO Cal2) viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV.

Per i metodi di dosaggio sono stati impiegati test approvati dall'FDA o rilasciati in conformità con la Direttiva Europea 98/79/CE, Allegato II, Lista A.

Il siero contenente anti-HIV 1 (HIVDUO Cal4) è stato inattivato impiegando β-propiolattone e raggi ultravioletti.

Poiché non è comunque possibile escludere con sicurezza il pericolo di infezione con nessun metodo di inattivazione o di dosaggio, è necessario manipolare il materiale con le stesse precauzioni adottate per i campioni prelevati dai pazienti. Nel caso di una esposizione, si deve procedere secondo le specifiche indicazioni sanitarie.^{18,19}

Evitare la formazione di schiuma in tutti i reattivi e tipi di campione (campioni, calibratori e controlli).

Utilizzo dei reattivi

I reattivi della confezione (M, R1, R2), forniti nel **cobas e pack**, sono pronti all'uso.

Calibratori:

Sciogliere con cautela il contenuto di 1 flacone aggiungendo esattamente 1.0 mL di acqua distillata o deionizzata, e lasciar riposare il flacone chiuso 15 minuti per la ricostituzione. Mescolare accuratamente, evitando la formazione di schiuma.

Versare i calibratori ricostituiti nei flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto forniti nella confezione.

Se, per la calibrazione sull'analizzatore, non è necessario l'intero volume, trasferire le aliquote dei calibratori appena ricostituiti in flaconi vuoti con chiusura a scatto (CalSet Vials). Applicare le etichette fornite nella confezione a questi flaconi aggiuntivi. Conservare le aliquote a 2-8 °C o a -20 °C (± 5 °C) per impieghi successivi.

Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

Tutte le informazioni necessarie per l'utilizzo corretto sono disponibili tramite **cobas link**.

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

Conservare il **cobas e pack** in **posizione verticale** in modo da garantire la completa disponibilità delle microparticelle durante il mescolamento automatico prima dell'uso.

Stabilità del cobas e pack :	
prima dell'apertura a 2-8 °C	fino alla data di scadenza indicata
sugli analizzatori	16 settimane

Stabilità dei calibratori:	
liofilizzati	fino alla data di scadenza indicata
ricostituiti a 2-8 °C	72 ore
ricostituiti a -20 °C	16 settimane (È possibile 1 ciclo di congelamento e scongelamento.)
sugli analizzatori a 20-25 °C	per 1 impiego unico

Conservare i calibratori in **posizione verticale** per evitare l'adesione del liquido di calibrazione nel tappo con chiusura a scatto.

Prelievo e preparazione dei campioni

È possibile utilizzare i campioni prelevati da pazienti viventi, da donatori di sangue o da donatori di singoli organi, tessuti o cellule, inclusi i campioni prelevati da donatori al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo.

La performance per l'uso di campioni di sangue cadaverico (campioni prelevati *post mortem*, a cuore non battente) è stata stabilita, secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich,¹ con campioni ottenuti entro 24 ore dalla morte.²⁰ Non sono state osservate delle differenze qualitative tra i campioni non diluiti (non reattivi) o addizionati (reattivi), prelevati da donatori cadaverici, e quelli prelevati da donatori viventi.

Criterio di valutazione: valore medio dei campioni cadaverici rispetto a quelli prelevati da donatori viventi entro un recupero del 75-125 %.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Elecsys HIV Duo



Siero, prelevato con provette standard per prelievi di campioni o con provette contenenti gel di separazione.

Plasma con litio eparina, sodio eparina, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA e citrato di sodio.

È possibile impiegare provette per plasma con litio eparina, K₂-EDTA e K₃-EDTA che contengono gel di separazione.

Criterio di valutazione: assegnazione corretta dei campioni negativi e positivi entro un recupero di ± 0.2 ICO per campioni negativi e dell'80-120 % per campioni positivi.

Stabilità

Per i campioni prelevati da pazienti viventi e quelli prelevati da donatori ottenuti al momento in cui il cuore del donatore sta ancora battendo: stabilità: 7 giorni a 20-25 °C, 4 settimane a 2-8 °C, 3 mesi a -20 °C (± 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

Per campioni cadaverici: stabilità: 3 giorni a 20-25 °C, 7 giorni a 2-8 °C. I campioni possono essere congelati 3 volte.

I dispositivi per il campionamento contenenti anticoagulanti liquidi hanno un effetto di diluizione, che porta all'ottenimento di valori dell'ICO più bassi per singoli campioni prelevati dai pazienti. Per ridurre al minimo gli effetti di diluizione, è essenziale che i rispettivi dispositivi per il campionamento siano riempiti completamente secondo le istruzioni del produttore.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni o sistemi disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette / dei sistemi per il prelievo di campioni.

I campioni contenenti precipitati e quelli scongelati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Non impiegare campioni inattivati a caldo.

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Assicurarsi che i campioni ed i calibratori al momento della misura siano alla temperatura di 20-25 °C.

Per evitare un'eventuale evaporazione, analizzare/misurare i campioni e calibratori che si trovano sugli analizzatori entro 2 ore.

Le prestazioni dei test Elecsys HIV Duo non sono state stabilite con fluidi corporei diversi da siero e plasma.

Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

- 4 etichette per flaconi
- 4 flaconi vuoti ed etichettati con chiusura a scatto

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 06924107190, PreciControl HIV Gen II, per 6 x 2.0 mL
- [REF] 06924115190, PreciControl HIV; HIV-2+GrpO, per 4 x 2.0 mL (uso opzionale)
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto
- Normale attrezzatura da laboratorio
- Analizzatore **cobas e**
- Acqua distillata o deionizzata

Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti

- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

La risospensione delle microparticelle prima dell'uso avrà luogo automaticamente.

Collocare il **cobas e** pack refrigerato (conservato a 2-8 °C) sul reagent manager. Evitare la formazione di schiuma. La regolazione della temperatura esatta dei reattivi nonché l'apertura e la chiusura del **cobas e** pack avranno luogo automaticamente nello strumento.

Calibratori:

Collocare i calibratori ricostituiti nelle posizioni dedicate per i campioni. Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

Calibrazione

Tracciabilità

HIVAG:

Questo metodo è stato standardizzato contro lo Standard Internazionale dell'OMS per l'antigene p24 dell'HIV 1, codice 90/636 dell'NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*).

AHIV:

Non esiste uno standard per anti-HIV 1 e anti-HIV 2 riconosciuto a livello internazionale.

Frequenza di calibrazione: effettuare una calibrazione per ogni lotto di reattivo con HIVDUO Cal1, HIVDUO Cal2, HIVDUO Cal3, HIVDUO Cal4 e reattivo fresco (al massimo 24 ore dopo l'identificazione del **cobas e** pack sull'analizzatore).

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 12 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore
- all'occorrenza: ad es. se un controllo di qualità si trova al di fuori dei limiti definiti

Intervallo dei segnali elettrochemiluminescenti (*counts*) per i calibratori: calibratore negativo per HIVAG (HIVDUO Cal1): 450-1800
calibratore positivo per HIVAG (HIVDUO Cal2): 10000-40000
calibratore negativo per AHIV (HIVDUO Cal3): 450-1800
calibratore positivo per AHIV (HIVDUO Cal4): 10000-40000

Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare PreciControl HIV Gen II. In aggiunta, è possibile utilizzare PreciControl HIV; HIV-2+GrpO (uso opzionale). Nota: anche se si utilizza solo il controllo PreciControl HIV Gen II, tutti i risultati di HIV sono sufficientemente controllati.

I controlli per le diverse concentrazioni devono essere eseguiti individualmente almeno 1 volta ogni 24 ore quando il test è in uso, al cambio di ogni **cobas e** pack e dopo ogni calibrazione.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

Calcolo

L'analizzatore effettua il calcolo automatico del cutoff in base alla misura di HIVDUO Cal1 e di HIVDUO Cal2, di HIVDUO Cal3 e di HIVDUO Cal4.

Elecsys HIV Duo



Il risultato di un campione viene indicato come reattivo o come non reattivo nonché come indice di cutoff (segnale campione/cutoff).

Per calcolare il risultato principale del test Elecsys HIV Duo in base ai risultati subordinati di HIVAG e AHIV, si utilizza la seguente formula:

$$\text{HIVDUO (COI)} = \sqrt{(\text{HIVAG [COI]})^2 + (\text{AHIV [COI]})^2}$$

Interpretazione dei risultati

Risultato principale di HIVDUO

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per l'Ag dell'HIV 1 e negativo per gli anticorpi anti-HIV 1/2. Non deve più essere testato.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Reattivo nel test Elecsys HIV Duo. Tutti i campioni inizialmente reattivi devono essere ri-determinati in duplicato con il test Elecsys HIV Duo. La ri-determinazione dei campioni con un ICO iniziale ≥ 1.00 può essere eseguita automaticamente (vedere la sezione "cobas e flow").

Risultato principale di HIVDUOR

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
Entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO < 1.00.	Non reattivo	Negativo per l'Ag dell'HIV 1 e negativo per gli anticorpi anti-HIV 1/2. Non deve più essere testato.
Uno o entrambi i test di ripetizione in duplicato presentano un ICO ≥ 1.00.	Ripetutamente reattivo	I risultati ottenuti dai campioni ripetutamente reattivi devono essere confermati sulla base di algoritmi di conferma raccomandati. I test di conferma comprendono il metodo Western Blot ed i test per l'HIV RNA. Per la scelta del metodo corretto si può utilizzare il risultato subordinato specifico del modulo per HIVAG e AHIV.

Risultato subordinato di HIVAG

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per l'antigene p24 dell'HIV 1.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Reattivo nel modulo di HIV Ag.

Risultato subordinato di AHIV

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.00	Non reattivo	Negativo per gli anticorpi anti-HIV 1/2.
ICO ≥ 1.00	Reattivo	Reattivo nel modulo di Anti-HIV.

Nota: nel caso in cui i risultati sia di HIVAG che di AHIV si trovino nell'intervallo dell'ICO compreso tra 0.708 e 0.999, il risultato principale combinato del test Elecsys HIV Duo avrà un ICO ≥ 1.00 e sarà riportato come reattivo.

cobas e flow

I **cobas e flow** sono procedure programmate nel sistema per consentire una sequenza completamente automatizzata di misure ed il calcolo delle combinazioni di test per eseguire gli algoritmi decisionali.

Il **cobas e flow** HIVDUO è necessario per rendere possibile la misura separata ma simultanea di HIVAG e di AHIV, con il successivo calcolo del risultato principale.

Un secondo **cobas e flow** HIV è disponibile per eseguire automaticamente la ripetizione delle misure in duplicato dei campioni con un indice di cutoff iniziale ≥ 1.00 (nome abbreviato: HIVDUOR). Saranno riportati sia i risultati iniziali che il messaggio relativo al risultato finale.

Limiti del metodo - interferenze

È stato testato l'effetto delle seguenti sostanze endogene e dei seguenti composti farmaceutici sulla performance del test. Testando le interferenze fino alle concentrazioni elencate, non è stata osservata alcuna influenza sui risultati.

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤1129 μmol/L oppure ≤66 mg/dL
Emoglobina	≤0.311 mmol/L oppure ≤500 mg/dL
Intralipid	≤2000 mg/dL
Biotina	≤4912 nmol/L oppure ≤1200 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤1200 IU/mL

Criterio di valutazione: assegnazione corretta dei campioni negativi e positivi entro un recupero di ±0.15 ICO per campioni negativi e dell'80-120 % per campioni positivi.

Con il test Elecsys HIV Duo, non è stato riscontrato alcun risultato falsamente negativo a causa dell'effetto hook.

Non è possibile escludere completamente l'effetto hook.

Sostanze farmaceutiche

Tra 16 farmaci di frequente impiego, testati *in vitro*, non si è osservata alcuna interferenza con il test.

In casi rari possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi diretti contro anticorpi specifici anti-analita, di anticorpi anti-streptavidina o di anticorpi anti-rutenio. Tali effetti sono ridotti al minimo attraverso un procedimento appropriato del test.

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

Un test con un risultato negativo non esclude completamente la possibilità di un'infezione da HIV. I campioni di siero o di plasma prelevati nella fase molto precoce (pre-sieroconversione) o nella fase tardiva dell'infezione da HIV possono occasionalmente provocare risultati negativi. Le varianti dell'HIV finora sconosciute possono anche portare ad un risultato di HIV negativo. La presenza di anticorpi anti-HIV non costituisce una diagnosi di AIDS.

Limiti ed intervalli

Determinazione degli antigeni (HIVAG/HIVDUO)
≤1.0 IU/mL

La sensibilità degli antigeni è stata determinata in base ad una serie di diluizioni dello Standard Internazionale dell'OMS per l'antigene p24 dell'HIV 1, codice 90/636 dell'NIBSC (*National Institute for Biological Standards and Control*), in siero umano negativo per HIV.

Elecsys HIV Duo

Determinazione degli anticorpi (AHIV/HIVDUO)

Non esiste uno standard per la determinazione dell'anticorpo specifico anti-HIV riconosciuto a livello internazionale.

Dati specifici sulla performance dei test

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

Precisione

La precisione è stata determinata impiegando reattivi Elecsys, campioni e controlli, eseguiti in base ad un protocollo (EP05-A3) del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): 2 serie al giorno, ciascuna in duplicato, per 21 giorni (n = 84). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità		Precisione intermedia	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
CU ^{d)} , negativo	0.107	0.006	5.4	0.008	7.7
CU, positivo per l'antigene p24 dell'HIV 1	2.22	0.039	1.7	0.062	2.8
CU, positivo per l'anti-HIV 1	1.85	0.029	1.6	0.062	3.4
CU, positivo per l'anti-HIV 1	19.3	0.304	1.6	0.627	3.2
CU, positivo per l'anti-HIV 2	1.85	0.028	1.5	0.066	3.6
CU, positivo per l'anti-HIV GrpO	1.65	0.024	1.4	0.057	3.5
PC ^{e)} HIV1	0.158	0.007	4.2	0.009	5.8
PC HIV2	3.30	0.035	1.1	0.091	2.8
PC HIV3	9.80	0.105	1.1	0.211	2.2
PC HIV4	3.78	0.033	0.9	0.103	2.7
PC HIV5	5.04	0.045	0.9	0.153	3.0

d) CU = campione umano (siero/plasma)

e) PC = PreciControl

Specificità analitica

Sono stati testati, con il test Elecsys HIV Duo, 196 campioni contenenti sostanze potenzialmente interferenti; questo gruppo comprendeva campioni:

- contenenti anticorpi contro HAV, HBV, HCV, HTLV, CMV, EBV, HSV, rosolia, *Treponema pallidum*
- contenenti autoanticorpi e titoli elevati del fattore reumatoide
- positivi per *Candida*, *E. coli*, *Plasmodium falciparum/vivax*, *Mycobacterium tuberculosis*
- dopo vaccinazione contro l'HAV, l'HBV e l'influenza
- prelevati da pazienti con gammopatia monoclonale e mieloma multiplo/linfoma

	N	Test Elecsys HIV Duo, RR*	WB**	Negativi al WB, nega- tivi per HIV Ag	Specificità analitica (limite inferiore di confi- denza del 95 %)
Campioni contenenti sostanze potenzial- mente interferenti	196	0	0	0	100 % (98.14 %)

* RR = ripetutamente reattivi

** Confermati positivi/indeterminati con Western Blot (WB)

Sensibilità clinica

Dei 356 campioni prelevati nella fase precoce della sierconversione HIV (definita in base alle specifiche tecniche comuni (CTS)), 350 sono risultati

positivi con il test Elecsys HIV Duo. Dei 1699 campioni prelevati da pazienti infetti da HIV, nei vari stadi della malattia e infetti da HIV 1, gruppi M e O, e da HIV 2, 1699 sono risultati ripetutamente reattivi con il test Elecsys HIV Duo. In questo studio, la sensibilità del test Elecsys HIV Duo è risultata pari al 100 %. Il limite inferiore di confidenza del 95 % era pari al 99.78 %.

Gruppo	N	Reattivi
Infezione da HIV 1, gruppo M (sottotipi A-K)	1395	1395
Infezione da HIV 1, gruppo O	52	52
Infezione da HIV 2	202	202
Positivi per HIV Ag	50	50

Sono stati testati 55 differenti lisati di virus provenienti da sumatanti di colture cellulari, inclusi diversi sottotipi del gruppo M dell'HIV 1 (A-H), il gruppo O dell'HIV 1 e l'HIV 2, che sono risultati reattivi con il test Elecsys HIV Duo.

Specificità clinica

In un gruppo di 13330 donatori di sangue randomizzati europei e asiatici, la specificità del test Elecsys HIV Duo è risultata pari al 99.87 % (IR e RR). Il limite inferiore di confidenza del 95 % era pari al 99.80 %.

In un gruppo di 2368 campioni non selezionati della routine giornaliera, prelevati da pazienti dializzati e da donne in gravidanza, la specificità del test Elecsys HIV Duo è risultata pari al 99.92 % (IR e RR). Il limite inferiore di confidenza del 95 % era pari al 99.70 %.

	N	Test Elecsys HIV Duo		WB**	Specificità clinica (li- mite inferiore di confi- denza del 95 %)
		IR* ICO ≥ 1	RR ICO ≥ 1		
Donatori di sangue	13330	17	17	0	99.87 % (99.80 %)
Campioni non selezionati della routine giornaliera	1000	0	0	0	100 % (99.63 %)
Pazienti dializzati	280	1	1	0/1	100 % (98.69 %)
Donne in gravidanza	1090	3	3	1/0	99.82 % (99.34 %)

* IR = inizialmente reattivi

** Confermati positivi/indeterminati con Western Blot I campioni indeterminati con WB sono stati esclusi dal calcolo.

Panels di sierconversione

La sensibilità per la sierconversione del test Elecsys HIV Duo è stata mostrata misurando 139 panels di sierconversione disponibili in commercio e confrontandone i risultati con quelli di altre determinazioni dell'HIV in combinazione o di altri test per l'anti-HIV e/o per l'HIV Ag registrati.

Letteratura

- 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.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotrophic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-871.
- Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* 1984;224:497-500.
- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent Detection and Isolation of cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and RISK for AIDS. *Science* 1984;224:500-503.
- Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a New Human Retrovirus from West Africa Patients with AIDS. *Science* 1986;233:343-346.

- 6 Guertler LG, Hauser PH, Eberle J, et al. A New Subtype of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 1994;68(3):1581-1585.
- 7 Simon F, Maucière P, Roques P, et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nature Medicine* 1998;4(9):1032-1037.
- 8 Plantier JC, Leoz M, Dickerson JE, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature Medicine* 2009;15(8):871-872.
- 9 Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA, et al. HIV-1 nomenclature Proposal. *Science* 2000;288(5463):55-56.
- 10 Taylor BS, Hammer SM. The challenge of HIV-1 subtype diversity. *N Engl J Med* 2008;358:1590-1602.
- 11 Guertler LG. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996;348:176-179.
- 12 Verdier M, Denis F, Leonard G, et al. Comparison of 10 Enzyme Immunoassays for Detection of Antibody to Human Immunodeficiency Virus Type 2 in West African Sera. *J Clin Microbiol* 1988;26:1000-1004.
- 13 Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* 2003;17(13):1871-1879.
- 14 Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995;35:91-97.
- 15 Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997;102(5B):117-124.
- 16 Weber B, Fall EH, Berger A, et al. Reduction of Diagnostic Window by New Fourth-generation Human immunodeficiency Virus Screening Assays. *Clin Microbiol* 1998;36(8):2235-2239.
- 17 Guertler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *Journal of Virological Methods* 1998;75:27-38.
- 18 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 19 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.
- 20 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.

© 2020, Roche Diagnostics


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


Per ulteriori informazioni, consultare il manuale d'uso appropriato per il relativo analizzatore, i rispettivi fogli di applicazione, la Product Information e le metodiche di tutti i componenti necessari (se disponibili nel vostro paese).

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

Simboli

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere dialog.roche.com):

CONTENT	Contenuto della confezione
SYSTEM	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
REAGENT	Reattivo
CALIBRATOR	Calibratore
→	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
GTIN	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

