
Intended Use The Access Rubella IgG assay is a paramagnetic particle, chemiluminescent immunoassay for the qualitative and quantitative determination of IgG antibodies to the rubella virus in human serum using the Access Immunoassay Systems. The Access Rubella IgG assay aids in the diagnosis of rubella infection and the determination of immunity.

Summary and Explanation Rubella is a viral illness with worldwide distribution. The infection is usually benign or even unapparent in children or adults. Clinical manifestations include a generalized skin rash over the entire body, a low-grade fever, headache, and sometimes a sore throat. Infections in utero, particularly during the first four months of pregnancy, can lead to congenital defects such as deafness, cardiac problems, cataracts or glaucoma, and sometimes fetal death.^{1,2}

The detection of specific rubella antibodies is of great interest due to the teratogenic risk related to a rubella primary infection at the beginning of the pregnancy. Early methodologies used for antibody detection included serum neutralization, complement binding or immunofluorescence. These tests are difficult to perform and presented inherent problems of reproducibility. Subsequently, hemagglutination inhibition techniques allowed a more rapid diagnosis of both the acute infected state and patient immune status.^{3,4,5}

In 1971, Engvall and Perlmann described the first enzyme immunoassay procedures. The development of such methods have contributed to an improved specificity and sensitivity for research techniques with antigens and antibodies, including the rubella diagnosis field.⁵

Demonstration of rubella IgG antibody in a pregnant women prior to conception provides assurance of fetal protection from possible rubella viral infection during pregnancy. Vaccination efficiency is demonstrated by detection of rubella IgG antibody in serum following immunization. Appearance or significant rise of specific IgG concentration in two serum samples collected at least two weeks apart is indicative of rubella infection, even when typical symptoms may not be present.⁵

Principles of the Procedure The Access Rubella IgG assay is a enzyme immunoassay using an indirect technique. When a sample is added to a reaction vessel with paramagnetic particles coated with rubella viral membrane antigen,^{6,7,8,9} rubella antibodies bind to the antigen. After incubation in a reaction vessel, separation in a magnetic field and washing remove materials not bound to the solid phase. Alkaline phosphatase-conjugated monoclonal anti-human IgG antibody is then added and attaches to the IgG antibodies captured on the particles. A second separation and wash step removes unbound conjugate. A chemiluminescent substrate, Lumi-Phos* 530, is added to the reaction vessel and light generated by the reaction is measured with a luminometer. The light production is directly proportional to the concentration of IgG antibodies to the rubella virus in the sample. The amount of analyte in the sample is determined from a stored, multi-point calibration curve standardized against the WHO 2nd International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum.

Product Information **Access Rubella IgG Reagent Pack**
Cat. No. 34430: 100 determinations, 2 packs, 50 tests/pack

- Provided ready to use.
- Store upright and refrigerate at 2 to 10°C.
- Refrigerate at 2 to 10°C for a minimum of two hours before use on the instrument.
- Stable until the expiration date stated on the label when stored at 2 to 10°C.

- Stable at 2 to 10°C for 28 days after initial use.
- Signs of possible deterioration are a broken elastomeric layer on the pack or control values out of range.
- If the reagent pack is damaged (i.e., broken elastomer), discard the pack.

R1a:	Paramagnetic particles coated with rubella (strain HPV 77) sucrose gradient purified antigen suspended in TRIS buffered saline, with bovine serum albumin (BSA), < 0.1% sodium azide, and 0.1% ProClin** 300.
R1b:	TRIS buffered saline with surfactant, BSA, < 0.1% sodium azide, and 0.1% ProClin 300.
R1c:	Mouse monoclonal anti-human IgG antibody (clone 125 A 15) - alkaline phosphatase (bovine) conjugate in TRIS buffered saline with surfactant, glycerol, BSA, mouse proteins, < 0.1% sodium azide.

Warnings and Precautions

- For *in vitro* diagnostic use.
- Patient samples and blood-derived products may be routinely processed with minimum risk using the procedure described. However, handle these products as potentially infectious according to universal precautions and good clinical laboratory practices, regardless of their origin, treatment, or prior certification. Use an appropriate disinfectant for decontamination. Store and dispose of these materials and their containers in accordance with local regulations and guidelines.
- Sodium azide may react with lead and copper plumbing to form highly explosive metal azides. On disposal of liquids, flush with a large volume of water to prevent azide build-up.¹⁰
- Xi. Irritant: 0.1% ProClin 300.



R 43: May cause sensitization by skin contact.

S 28-37: After contact with skin, wash immediately with plenty of soap and water. Wear suitable gloves.

- The rubella antigen coated on the paramagnetic particles has been through a purification process. However, handle and dispose of reagent packs as potentially infectious material.
- The concentration of anti-rubella IgG in a given specimen determined with assays from different manufacturers can vary due to differences in assay methods and reagent specificity.
- The Material Safety Data Sheet (MSDS) is available upon request.

Specimen Collection and Preparation

1. Serum is the recommended sample. For the evaluation of immune status, collect a single serum sample. For the evaluation of seroconversion due to recent infection (the conversion of an individual patient's serum from negative to positive), collect two serum samples three weeks apart and test both sera within the same run.
2. Observe the following recommendations for handling, processing, and storing blood samples:¹¹
 - Collect all blood samples observing routine precautions for venipuncture.
 - Allow serum samples to clot completely before centrifugation.
 - Keep tubes stoppered at all times.
 - Within two hours after centrifugation, transfer at least 500 µL of cell-free sample to a tightly stoppered storage tube.
 - Store samples tightly stoppered at room temperature (15 to 30°C) for no longer than eight hours.
 - If the assay will not be completed within eight hours, refrigerate the samples at 2 to 8°C.
 - If the assay will not be completed within 48 hours, or for shipment of samples, freeze at -20°C or colder.
3. Use the following guidelines when preparing specimens:
 - Ensure residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
 - Follow blood collection tube manufacturer's recommendations for centrifugation.

- Each laboratory should determine the acceptability of its own blood collection tubes and serum separation products. Variations in these products may exist between manufacturers and, at times, from lot-to-lot.
- Avoid repeated freezing and thawing of samples. A study of 10 serum samples ranging from 0–73 IU/mL (with six samples near the cutoff) indicates that samples may be frozen and thawed up to three times.

Materials Provided

R1 Access Rubella IgG Reagent Packs

Materials Required But Not Provided

- Access Rubella IgG Calibrators
Provided at zero, and approximately 10, 25, 50, 200 and 500 IU/mL.
Cat. No. 34435
- Access Rubella IgG Quality Control (QC) or other commercially available control material.
Provided as one negative and one low-level positive control (target mean of 22–43 IU/mL).
Cat. No. 34439
- Access Substrate
Cat. No. 81906
- Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Access Wash Buffer II, Cat. No. A16792
UniCel DxI:
UniCel DxI Wash Buffer II, Cat. No. A16793

Procedural Comments

- Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for a specific description of installation, start-up, principles of operation, system performance characteristics, operating instructions, calibration procedures, operational limitations and precautions, hazards, maintenance, and troubleshooting.
- Mix contents of new (unpunctured) reagent packs by gently inverting pack several times before loading on the instrument. Do not invert open (punctured) packs.
- Use twenty (20) µL of sample for each determination in addition to the sample container and system dead volumes. Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for the minimum sample volume required.
- Report sample results in IU/mL or as reactive or non-reactive. See the “Results” section for further information on reporting results.

Procedure

Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for information on managing samples, configuring tests, requesting tests, and reviewing test results.

Calibration Details

An active calibration curve is required for all tests. For the Access Rubella IgG assay, calibration is required every 28 days. Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for information on calibration theory, configuring calibrators, calibrator test request entry, and reviewing calibration data.

Quality Control

Quality control materials simulate the characteristics of patient samples and are essential for monitoring the system performance of immunochemical assays. Because samples can be processed at any time in a “random access” format rather than a “batch” format, quality control materials should be included in each 24-hour time period.¹² More frequent use of controls or the use of additional controls is left to the discretion of the user based on good laboratory practices or laboratory accreditation requirements and applicable laws. Include Access Rubella IgG QC or other commercially available quality control materials that cover at least two levels of analyte. Follow manufacturer's instructions for reconstitution and storage. Include any additional controls if required for the laboratory's quality control program as guided by the appropriate regulatory agencies. Use controls in accordance with the appropriate accrediting organizations' requirements (for appropriate definitions of QC in the U.S.A., refer to CLSI

documents C24-A3, I/LA18-A2, and I/LA6-A). Users should refer to the appropriate system manuals and/or Help system for instructions on the use of the Quality Control functions and for selection of QC rules. In the U.S.A., it is suggested that a 1–3s QC rule be used for a low level reactive control. Quality control results that do not fall within acceptable ranges may indicate invalid test results. Examine all test results generated since obtaining the last acceptable quality control test point for this analyte.

Results Patient test results are determined automatically by the system software using a smoothing spline math model. The amount of analyte in the sample is determined from the measured light production by means of the stored calibration data. Patient test results can be reviewed using the appropriate screen. Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for complete instructions on reviewing sample results.

The 15 IU/mL cutoff was based upon calibration to the WHO Second International Standard Preparation and a comparison study of 212 samples characterized by HAI. Because detection of nonimmune status is clinically more important, a 15 IU/mL cutoff was selected to assure the necessary specificity for the determination of immunity. Receiver-Operator Characteristic (ROC) curves supported the selection of the 15 IU/mL cutoff.

- All test samples < 10 IU/mL are considered non-reactive for the presence of rubella IgG antibodies. Patients with these results are considered to have an absence of immunity.
- Concentrations between ≥ 10 IU/mL and < 15 IU/mL are considered equivocal for determining immunity to rubella. Studies suggest that vaccinated individuals having these low levels of anti-rubella IgG do show a secondary immune response following re-vaccination but have not been challenged with wild rubella virus.⁵ A follow-up sample should be taken to further evaluate immune status. If the repeat sample is still equivocal, the sample may require testing by alternate methods.
- All test samples ≥ 15 IU/mL are considered to be reactive for the presence of rubella IgG antibodies and indicate acute or past infection, or vaccination.

The following is a recommended method for reporting the results obtained:

“The following results were obtained with the Access Rubella IgG EIA. Despite calibration by means of a reference preparation, values obtained with different manufacturer’s assay methods may not be used interchangeably. The magnitude of the reported IgG level cannot be correlated to an endpoint titer.”

Samples can be accurately measured within the linear range of the assay (approximately 10–500 IU/mL).

- If a sample contains < 10 IU/mL, report the results as non-reactive.
- If a sample contains ≥ 15 IU/mL, report as positive (or reactive) for anti-rubella IgG; presumed immune to rubella infection.
- If a sample contains more than the stated value of the highest Access Rubella IgG Calibrator (S5), report the result as greater than that value (i.e. approximately > 500 IU/mL). Alternatively, dilute one volume of sample with 9 volumes of Access Rubella IgG Calibrator S0 (zero). Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for instructions on entering a sample dilution in a test request. The system reports the results adjusted for the dilution.

The meaning of IU/mL values above the cutoff and what constitutes a significant antibody level increase between acute and convalescent samples has not been determined.

For those patients suspected of early or recent seroconversion, a second serum sample should be collected three weeks later and evaluated along with the first serum sample for IgG antibody titer to rubella virus. For paired or serial serum samples, a conversion from a non-reactive to a reactive concentration of IgG antibody to rubella virus between the first and second serum samples should be considered as evidence of seroconversion due to recent infection. The laboratory should also evaluate the specimens for the presence of a significant level of IgM antibody to rubella to obtain additional serological data to aid in the diagnosis of a recent infection.

During the serological follow-up of rubella IgG non-reactive pregnant women, it is also recommended to measure anti-rubella IgM, as it is possible that anti-rubella IgG appearance may be slightly delayed with respect to that of anti-rubella IgM during or after recent infection.

Table 1: Examples of Single Serum Rubella IgG Test Results.

Serum Sample	Result (IU/mL)	Interpretation
Serum 1	0.4	Non-reactive; not Immune.
Serum 2	13.3	Equivocal: Rubella specific antibody present, evaluate further to determine immune status.
Serum 3	21.5	Reactive. Immune.
Serum 4	264.3	Reactive. Immune.
Serum 5	> 470.0	Reactive. Immune.

Table 2: Examples of Paired or Serial Serum Test Results.

Patient	Sample	Result (IU/mL)	Interpretation
1	1	0.1	Evidence of Seroconversion.
	2	310.1	
2	1	0.1	Evidence of Seroconversion.
	2	9.5	
	3	65.7	
	4	116.2	
3	1	0.2	No Evidence of Seroconversion.
	2	1.0	
4	1	55.6	No Evidence of Seroconversion.
	2	57.8	
5	1	0.4	Evidence of Seroconversion.
	2	58.9	
	3	118.9	

Limitations of the Procedure

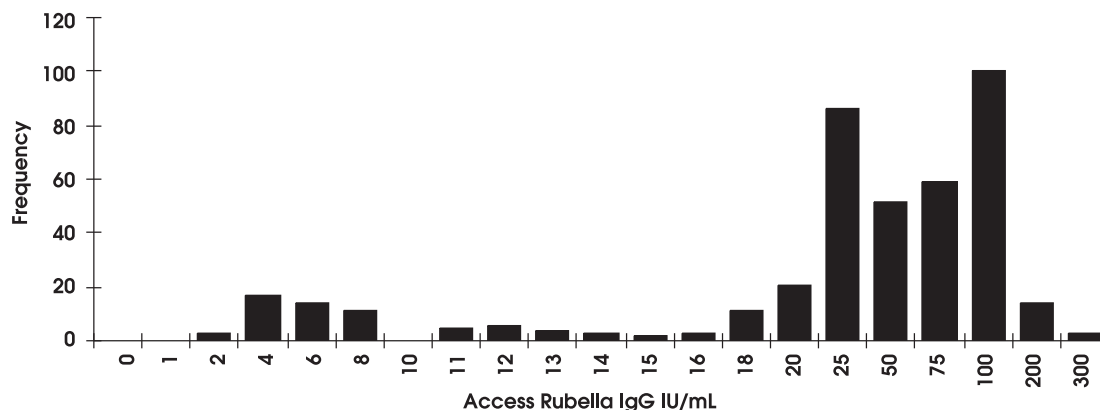
1. The linear range of the assay is approximately 10–500 IU/mL. See the “Results” section for information on interpretation and reporting of results.
2. For assays employing antibodies, the possibility exists for interference by heterophile antibodies in the patient sample. Patients who have been regularly exposed to animals or have received immunotherapy or diagnostic procedures utilizing immunoglobulins or immunoglobulin fragments may produce antibodies, e.g. HAMA, that interfere with immunoassays. Additionally, other heterophile antibodies such as human anti-goat antibodies may be present in patient samples.^{13,14} Such interfering antibodies may cause erroneous results. Carefully evaluate the results of patients suspected of having these antibodies.
3. The Access Rubella IgG results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including: symptoms, clinical history, data from additional tests, and other appropriate information. The diagnosis of a recent infection by rubella virus can only be established on the basis of a combination of clinical and serological criteria. The result of a single serum sample does not constitute sufficient proof for the diagnosis of recent infection.
4. The presence of IgM antibody to rubella virus should also be evaluated as part of the serological surveillance of individuals suspected of rubella virus infection, as the appearance of rubella IgG antibody may occur slightly later than that of rubella IgM antibody.
5. Immunocompromised individuals and conditions, such as severe infection and immunosuppressive drug therapy, can result in the suppression of antibody levels below the detection threshold for the assay.
6. Assay performance characteristics have not been established for neonate or cord blood testing.
7. Assay performance characteristics have not been established using paired sera (acute and convalescent) to determine a significant change in IgG titer. For best results, pre-dilute paired sera with values greater than 200 IU/mL to values less than 200 IU/mL.
8. The meaning of IU/mL values above the cutoff and what constitutes a significant antibody increase between acute and convalescent samples has not been determined.
9. Assay performance characteristics have not been established for sera containing rheumatoid factor or ANA.

Expected Values

Rubella is worldwide in distribution and typically occurs more frequently in the spring and winter months. Incident rates vary with the epidemic cycle, the number of susceptibles among a population, and the interpersonal contact within the group. The disease is most prevalent among children of 5–9 years of age.² Serological studies in some areas show that up to 95% of pregnant women are seropositive. Several countries have implemented a routine immunization program for infants at the age of approximately 15 months.

The prevalence of reactive results for anti-rubella IgG antibodies was 85% as determined from 414 serum samples obtained from a normal Memphis, TN (U.S.A.) blood donor population using the Access Rubella IgG assay. The distribution of results is provided in the following histogram.

Access Rubella IgG: Screening of U.S. blood donor population.



Specific Performance Characteristics

Methods Comparison

Two independent sites in France evaluated the clinical performance of the Access Rubella IgG assay by comparison to HAI. A total of 784 patients were tested. For site 1, 399 of the samples were from pregnant women followed within the scope of the compulsory serological survey of pregnant women in France which includes monthly monitoring of those testing as seronegative. Eleven of the site 1 samples (all pregnant) were equivocal and removed from the results calculations. For site 2, 290 samples were from pregnant women. Ten of the site 2 samples (all female, 8 pregnant) were equivocal and removed from the results calculations. The prospective samples were from a normal population consisting of 28 pregnant women, 21 nonpregnant women and 1 man. Retrospective (frozen) samples were utilized in these studies to expedite obtaining the desired number of reactive and non-reactive samples to sufficiently evaluate the assay. These samples may have undergone multiple freeze/thaw cycles. In an internal study, the performance of the assay was found to be unaffected by fresh vs. frozen/thawed samples (up to 3 cycles). The relative sensitivities, specificities, and the corresponding 95% confidence intervals are provided in Table 3 for fresh and frozen samples. The stated estimates of sensitivity are the best estimates of the “relative” sensitivities of this product given the data collected. A 95% confidence interval constructed from such data can be expected to contain the “relative” sensitivity with a probability of 95%. The widths of the stated 95% confidence intervals of sensitivity almost exclusively depend on the number of positives sampled.

Table 3: Access versus HAI.

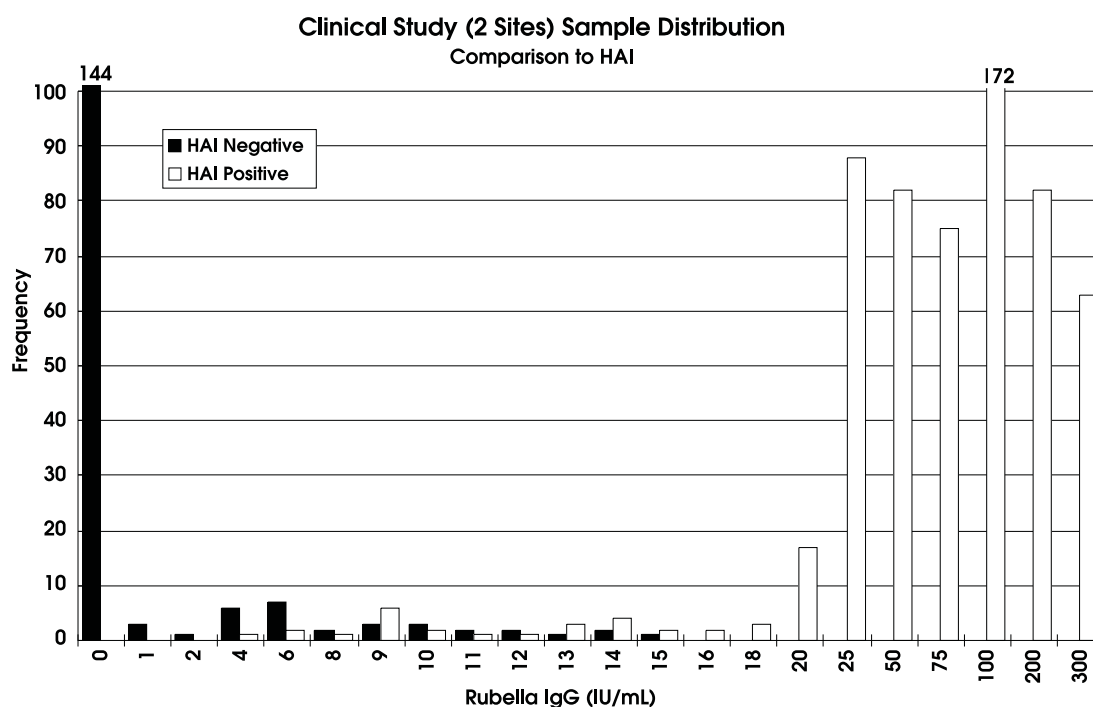
		HAI							Relative Sensitivity (%)	95% Conf. Int.	Relative Specificity (%)	95% Conf. Int.
n	Access	+	+	+	–	–	–					
Site 1	385	Frozen	280	0	1	10	1	93	100	98.7–100	99	94.2–100
Site 1	25	Fresh	22	0	0	0	0	3	100	84.6–100	100	29.2–100
Site 2	349	Frozen	264	10	10	0	0	65	96	93.4–98.2	100	94.5–100
Site 2	25	Fresh	20	0	0	0	0	5	100	83.2–100	100	47.8–100
TOTAL	784		586	10	11	10	1	166	98	96.9–99.2	99	96.7–100

Table 4 shows the results of the pregnant and non-pregnant populations (male and female) from both sites. At site 1, there was one newborn patient and one patient of unknown sex that were not included. These two samples were not discordant and were reactive by both Access and HAI.

Table 4: Pregnant/Non-Pregnant Population.

		HAI	+	+	+	-	-	-	Relative Sensitivity (%)	95% Conf. Int.	Relative Specificity (%)	95% Conf. Int.
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-				
Site 1	399	Pregnant	291	0	1	10	1	96	100	98.7–100	99	94.4–100
Site 2	290	Pregnant	216	10	8	0	0	56	96	92–97.9	100	93.6–100
Site 1	5	Female	5	0	0	0	0	0	100	47.8–100	NA	NA
Site 1	4	Male	4	0	0	0	0	0	100	39.8–100	NA	NA
Site 2	75	Female	64	0	2	0	0	9	100	94.4–100	100	66.4–100
Site 2	9	Male	4	0	0	0	0	5	100	39.8–100	100	47.8–100
TOTAL	782		584	10	11	10	1	166	98	96.9–99.2	99	96.7–100

The distribution of all 784 clinical samples from the comparison to HAI is provided in the histogram below. There were 177 HAI negative and 607 HAI positive samples.



The Access Rubella IgG assay was compared to another commercially available EIA using 306 retrospective samples at a western U.S. site. There were 181 samples identified as reactive by both tests and 79 samples identified as non-reactive by both tests. The 46 remaining samples were EIA reactive /Access non-reactive. Of the 44 discordant samples further analyzed by a latex agglutination assay, 25 agreed with Access.

CDC Panel Results

The following information is from a serum panel obtained from the CDC and tested by an external site using the Access Rubella IgG assay. The results are presented as a means to convey further information on the performance of this assay with a masked, characterized serum panel. This does not imply an endorsement of the assay by the CDC.

The panel consists of 82 positive sera and 18 negative sera. The Access Rubella IgG assay demonstrated 100% total agreement with the CDC results, there was 100% agreement with the positive specimens and 100% agreement with the negative specimens.

CDC Biological Standard Results

The low titer (21.0 IU/mL) anti-rubella human reference serum CDC biological standard was tested neat and diluted 1:2 as described in the CLSI document I/LA6-A at three external sites. The average of the results from the three sites using the Access Rubella IgG assay were 25.1 IU/mL for the neat sample and 11.8 IU/mL for the 1:2 dilution.

Congenital Rubella

Serum samples related to clinically documented cases of congenital infection by the rubella virus are extremely rare, however, the following data obtained during the external evaluations of the assay demonstrate good agreement between clinical information and assay results obtained with the Access Rubella IgG assay.

Table 5: Congenital Rubella.

Subject	Draw Date	Clinical Information	Access Rubella IgG (IU/mL)	HAI Titer	Rubella IgM
Case 1					
Mother	8/13/93	10 days after rash	275	≥ 512	positive
Newborn	9/30/93	congenital rubella	> 470	≥ 512	positive
Case 2					
Mother	7/6/93	70 days after rash	375	≥ 512	equivocal
Newborn	9/15/93	congenital rubella	> 470	≥ 512	positive

Immune Response Studies

Multiple samples drawn from patients with a recent rubella infection or vaccination were tested to evaluate the immune response. Evidence of acute rubella infection was supported in 38 out of 44 of these individuals by a reactive Rubella IgM antibody test result. Site 1 tested 23 samples from 15 patients with recent rubella infection and 22 samples from 9 patients recently vaccinated. Site 2 tested 21 samples from 10 patients with recent rubella infection and 15 samples from 7 patients recently vaccinated. Site 3 tested 21 seroconversion samples from 3 patient panels purchased from serum suppliers. The increase in rubella IgG as measured by the Access Rubella IgG assay correlated to increasing titers of rubella IgG as detected by the comparative rubella IgG assay. Of the 74 reactive samples as determined by the comparison method, the Access Rubella IgG identified 67 as reactive, 1 as equivocal and 6 as non-reactive. Of the 28 non-reactive samples as determined by the comparison method, the Access Rubella IgG identified 2 as equivocal and 26 as non-reactive. Clinical information and further testing results available on the 9 discordant samples are shown in Table 6.

Table 6: Discordant Sample Summary.

Patient	Clinical Information	HAI Titer [†]	Access Rubella IgG EIA Result	Second EIA Rubella IgG Result	Rubella IgM Result	Latex Agglutination Result [†]
455	3 days after rash	1:32 positive	12.1 IU/mL equivocal	35 IU/mL positive	positive	> 10 positive
BOU	had rash	1:32 positive	non-reactive	not done	positive	> 10 positive
456	before rash	1:8 positive	non-reactive	not done	negative	< 10 negative
461	before rash	1:8 positive	non-reactive	4.5 IU/mL negative	negative	< 10 negative
450	not available	1:8 positive	non-reactive	not done	negative	> 10 positive
458	before rash	1:32 positive	non-reactive	0.8 IU/mL negative	equivocal	< 10 negative
447	before vaccination	1:128 positive	non-reactive	0.0 IU/mL negative	negative	< 10 negative
T37581	not available	not done	13.8 IU/mL equivocal	negative	positive	not done
G40955	not available	not done	13.6 IU/mL equivocal	negative	positive	not done

[†] HAI and Latex Agglutination detect both IgM and IgG

Samples BOU and 455 are from patients with rash or just three days after rash. They are IgM positive and too early in seroconversion to be reactive for IgG. As the Access result was non-reactive on the before rash sample for patient 455, the Access equivocal result on the three days after rash sample indicates the IgG titer is rising.

Samples 456, 461, 458, and 447 are from patients before rash or vaccination. No other test results on these samples confirm the HAI positive result.

Sample 450 is from very early seroconversion as indicated by the positive (at the cutoff of 1:8) HAI and latex agglutination results. The IgG level is rising (9.1 IU/mL) but not yet positive. The next bleed from

this individual two months later, was definitely positive having a 1:256 HAI titer and 210 IU/mL by Access Rubella IgG.

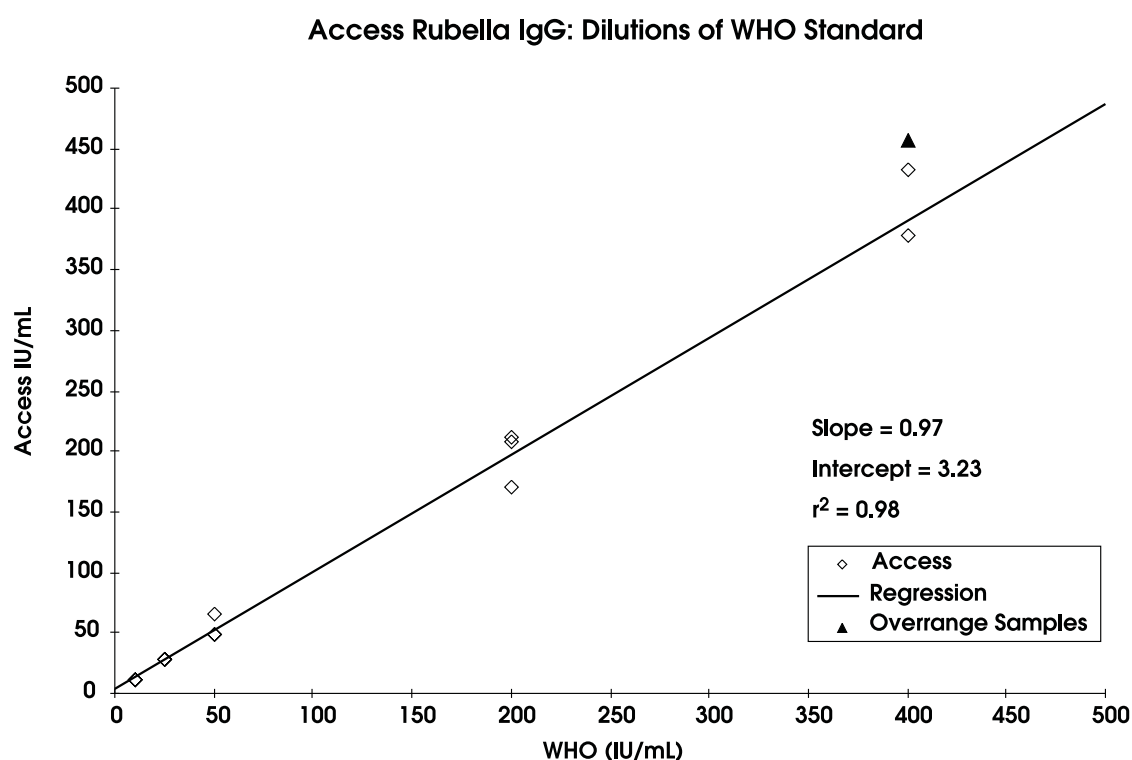
For samples T37581 and G40955, this bleed is the one just before the bleed in which the second EIA converts from negative to positive. The IgM results are positive indicating seroconversion is in progress.

Considering the very early seroconversions in this sample population and the fact that IgG levels appear after IgM levels which are detected by HAI, the performance of the Access Rubella IgG assay on immune response samples was very good.

Dilution Recovery (Linearity)

Linearity with WHO Standard

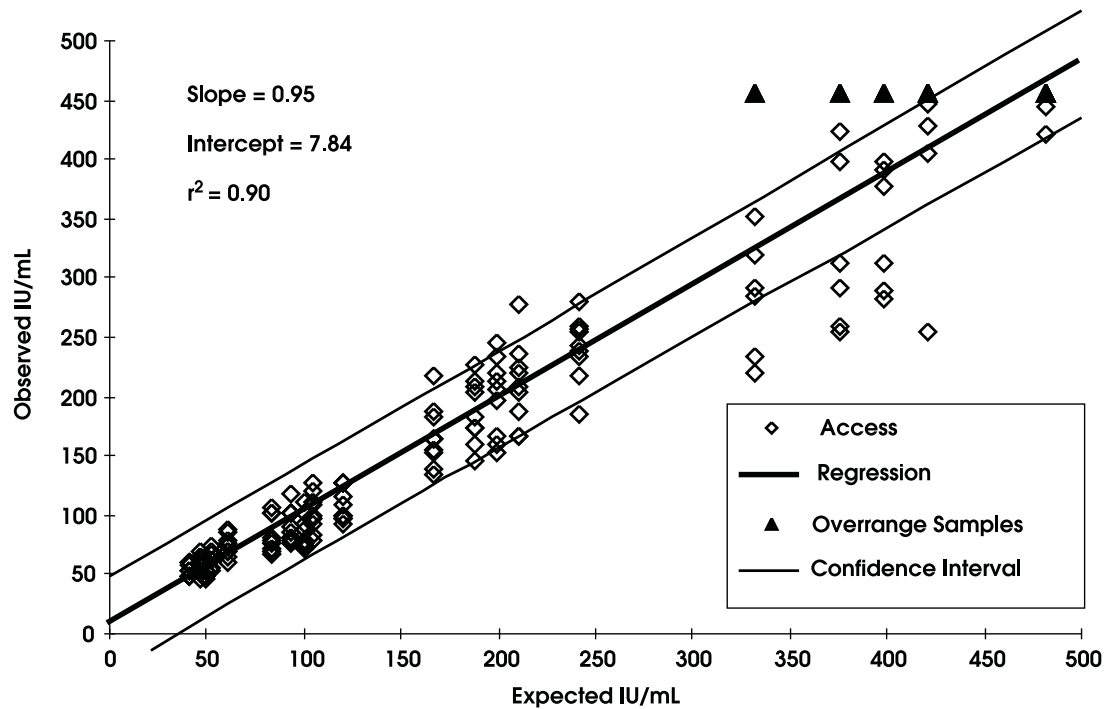
Five dilutions of the WHO second International Standard for Anti-Rubella Serum were tested in triplicate. One of the three replicates of the 400 IU/mL dilution was over range. In order to avoid biasing the linear regression, none of the replicates from this dilution are included in the generation of the line graph below.



Linearity with “Over Range” Patient Samples

Five “over range” patient samples were diluted 1:2, 1:4, and 1:8 and tested in triplicate in three different assays. Expected values for each patient sample were the means of the 1:2 dilution. All observed values for the five samples are presented below. The regression line is calculated using data from only those dilutions which had no “over range” sample results.

Access Rubella IgG: Five Samples and Dilutions



Imprecision

Three sites (one internal and two external) assayed two controls and four samples in triplicate, twice a day for three days. One calibration was performed at the beginning of the study. The imprecision of the non-reactive sample was calculated from the relative light units (RLU), all other calculations used the IU/mL values. Results are summarized in Table 7.

Table 7: Rubella IgG Three Site Imprecision.

Level	n	Mean	Within Run		Within Site		Total Imprecision	
			SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV
QC1 (RLU)	54	44,139	6514	14.8	6426	14.6	7178	16.3
QC2	54	43.9	2.5	5.7	2.6	5.9	2.6	5.9
P2	53	286.5	26.0	9.1	30.7	10.7	33.3	11.6
P3	54	416.4	27.7	6.7	45.6	11.0	48.4	11.6
P4	54	16.8	0.6	3.8	1.0	6.0	1.4	8.2
P6	54	75.6	2.5	3.2	4.1	5.4	4.4	5.8

Lot to Lot Reproducibility

For each product lot below, one replicate of 20 non-reactive patient samples (selected from a bank of 60 non-reactive patient samples) and duplicates of five reactive patient samples were tested. All 60 non-reactive patient samples tested were found to be non-reactive in the Access Rubella IgG assay. The results for the reactive patient samples (in IU/mL) are presented below.

Table 8: Lot to Lot Reproducibility.

Lot	Patient Sample				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	>458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

Analytical Specificity/Interferences

Samples artificially spiked to contain up to 9 g/dL albumin, up to 20 mg/dL bilirubin, up to 3600 mg/dL triolein, and up to 2000 mg/dL hemoglobin do not affect the measured concentration of the detected rubella IgG antibodies.

The following samples were evaluated and found non-reactive in the Access Rubella IgG assay indicating a lack of cross-reactivity and/or non-specific reactivity with these specimens. The non-reactive Access Rubella IgG results were confirmed by testing with another rubella IgG EIA method.

Table 9: Cross Reactivity and Interference

Number	Sample type
16	CMV IgG samples
17	EBV-VCA IgG samples
2	EBV-VCA IgM samples
16	HSV 1 IgG samples
12	HSV 2 IgG samples
5	Measles IgG samples
7	Measles IgM samples
7	Toxo IgG samples

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

Intended Use The Access Rubella IgG Calibrators are intended to calibrate the Access Rubella IgG assay for the qualitative and quantitative determination of IgG antibodies to the rubella virus in human serum using the Access Immunoassay Systems.

Summary and Explanation Quantitative assay calibration is the process by which samples with known analyte concentrations (i.e. assay calibrators) are tested like patient samples to measure the response. The mathematical relationship between the measured responses and the known analyte concentrations establishes the calibration curve. This mathematical relationship, or calibration curve, is used to convert RLU (Relative Light Unit) measurements of patient samples to specific quantitative analyte concentrations.

Traceability The measurand (analyte) in the Access Rubella IgG Calibrators is traceable to the WHO Second International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum (2nd ISP). Traceability process is based on EN ISO 17511.

The assigned values were established using representative samples from this lot of calibrator and are specific to the assay methodologies of the Access reagents. Values assigned by other methodologies may be different. Such differences, if present, may be caused by inter-method bias.

Product Information **Access Rubella IgG Calibrators**
Cat. No. 34435: S0–S5, 1.0 mL/vial

- Provided ready to use.
- Store upright and refrigerate at 2 to 10°C.
- Mix contents by gently inverting before use. Avoid bubble formation.
- Stable until the expiration date stated on the label when stored at 2 to 10°C.
- Open vial stability is typically until the expiration date stated on the vial label when properly stored and handled.
- Signs of possible deterioration are control values out of range.
- Refer to calibration card for exact concentrations.

S0:	Equine serum with 0 IU/mL anti-rubella IgG, and < 0.1% sodium azide.
S1, S2, S3, S4, S5:	Equine serum and human defibrinated plasma containing approximately 10, 25, 50, 200 and 500 IU/mL of human anti-rubella IgG and < 0.1% sodium azide.
Calibration Card:	1

Warnings and Precautions

- For *in vitro* diagnostic use.
- Patient samples and blood-derived products may be routinely processed with minimum risk using the procedure described. However, handle these products as potentially infectious according to universal precautions and good clinical laboratory practices, regardless of their origin, treatment, or prior certification. Use an appropriate disinfectant for decontamination. Store and dispose of these materials and their containers in accordance with local regulations and guidelines.

- Human source material used in the preparation of the reagent has been tested and found negative or non-reactive for Hepatitis B, Hepatitis C (HCV), and Human Immunodeficiency Virus (HIV-1 and HIV-2). Because no known test method can offer complete assurance that infectious agents are absent, handle reagents and patient samples as if capable of transmitting infectious disease.¹⁵
 - Sodium azide may react with lead and copper plumbing to form highly explosive metal azides. On disposal of liquids, flush with a large volume of water to prevent azide build-up.¹⁰
 - The Material Safety Data Sheet (MSDS) is available upon request.
-

Procedure Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for information on calibration theory, configuring calibrators, calibrator test request entry, and reviewing calibration data.

Calibration Details The Access Rubella IgG Calibrators are provided at six levels - zero and approximately 10, 25, 50, 200 and 500 IU/mL - prepared from equine serum and human defibrinated plasma positive for anti-rubella IgG. Assay calibration data are valid up to 28 days.
Calibrators run in duplicate.

Limitations of the Procedure If there is evidence of microbial contamination or excessive turbidity in a reagent, discard the vial.

RUBELLA IgG QC

REF 34439

Intended Use The Access Rubella IgG QC is intended for monitoring system performance of the Access Rubella IgG assay.

Summary and Explanation Quality control materials simulate the characteristics of patient samples and are essential for monitoring the system performance of the Access Rubella IgG immunoassay. In addition, they are an integral part of good laboratory practices.^{12,16,17,18,19,20,21} When performing assays with Access reagents for IgG antibodies to the rubella virus, include quality control materials to validate the integrity of the assays. The assayed values should fall within the acceptable range if the test system is working properly.

Traceability The measurand (analyte) in the Access Rubella IgG QC is traceable to the WHO Second International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum (2nd ISP). Traceability process is based on EN ISO 17511. The assigned values were established using representative samples from this lot of QC and are specific to the assay methodologies of the Access reagents. Values assigned by other methodologies may be different. Such differences, if present, may be caused by inter-method bias.

Product Information **Access Rubella IgG QC**
Cat. No. 34439: 2.5 mL/vial, 3 vials each level

- Provided ready to use.
- Store upright and refrigerate at 2 to 10°C.
- Mix contents by gently inverting before use. Avoid bubble formation.
- Stable until the expiration date stated on the label when stored at 2 to 10°C.
- After initial use, vials are stable for 30 days when correctly handled and stored.
- Signs of possible deterioration are control values out of range.
- Refer to the QC value card for mean values and standard deviations (SD).

QC 1:	Human defibrinated plasma with < 0.1% sodium azide; contains no detectable level of anti-rubella IgG as assayed using the Access Rubella IgG assay.
QC 2:	Human defibrinated plasma with < 0.1% sodium azide; contains a low level of anti-rubella IgG (target mean of 22–43 IU/mL) as assayed using the Access Rubella IgG assay.
QC Value Card:	1

Warnings and Precautions

- For *in vitro* diagnostic use.
- Patient samples and blood-derived products may be routinely processed with minimum risk using the procedure described. However, handle these products as potentially infectious according to universal precautions and good clinical laboratory practices, regardless of their origin, treatment, or prior certification. Use an appropriate disinfectant for decontamination. Store and dispose of these materials and their containers in accordance with local regulations and guidelines.
- Human source material used in the preparation of the reagent has been tested and found negative or non-reactive for Hepatitis B, Hepatitis C (HCV), and Human Immunodeficiency Virus (HIV-1 and

HIV-2). Because no known test method can offer complete assurance that infectious agents are absent, handle reagents and patient samples as if capable of transmitting infectious disease.¹⁵

- Sodium azide may react with lead and copper plumbing to form highly explosive metal azides. On disposal of liquids, flush with a large volume of water to prevent azide build-up.¹⁰
 - The Material Safety Data Sheet (MSDS) is available upon request.
-

Procedure Determine the concentration of IgG antibodies to the rubella virus in the Access Rubella IgG QC materials using the Access Immunoassay System in the same manner as a patient sample. Because samples can be processed at any time in a “random access” format rather than a “batch” format, quality control materials should be included in each 24-hour time period.¹² More frequent use of controls or the use of additional controls is left to the discretion of the user based on good laboratory practices or laboratory accreditation requirements and applicable laws. Refer to the appropriate system manuals and/or Help system for information on quality control theory, configuring controls, quality control sample test request entry, and reviewing quality control data.

Limitations of the Procedure

1. Quality controls must be run within the 24 hour period prior to running patient samples. Include any additional controls if required for the laboratory's quality control program as guided by the appropriate regulatory agencies.
2. Use quality controls in accordance with the appropriate accrediting organizations' requirements (for appropriate definitions of QC in the U.S.A., refer to CLSI documents C24-A3, I/LA18-A2, and I/LA6-A). Users should refer to the appropriate system manuals and/or Help system for instructions on the use of the Quality Control functions and for selection of QC rules.
3. In the U.S.A., it is suggested that a 1–3s QC rule be used for a low level reactive control.
4. Quality control results that do not fall within acceptable ranges may indicate invalid test results. Examine all test results generated since obtaining the last acceptable quality control test point for this analyte.
5. If there is evidence of microbial contamination or excessive turbidity in a reagent, discard the vial.

Expected Values The expected means (**0**) and SD's (σ) for the Access Rubella IgG QC controls (QC1 and QC2) are provided on the QC value card contained in the kit for initial Access Rubella IgG assay quality control system configuration. Each laboratory should establish its own acceptability criteria by selecting the QC rules to be applied to the control results. Individual control results should fall within the initial acceptable range, however, each laboratory should update the mean and SD after sufficient data has been collected.^{20,21}

Utilisation Le test Access Rubella IgG utilise une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques pour la détermination qualitative et quantitative des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole dans le sérum humain à l'aide des Systèmes d'Immunoanalyse Access. Le test Access Rubella IgG apporte une aide dans le diagnostic de la rubéole et dans la détermination de l'immunité.

Généralités La rubéole est une maladie d'étiologie virale répandue dans le monde entier. Elle est presque toujours bénigne voire inapparente chez l'enfant ou l'adulte. Les manifestations cliniques sont une éruption cutanée généralisée sur tout le corps, une fièvre modérée, des maux de tête et parfois des maux de gorge. Les infections, in utero, en particulier au cours des quatre premiers mois de la grossesse, peuvent conduire à la naissance de nourrissons souffrant de surdité, d'affections cardiaques, de cataracte ou de glaucome. Il y a parfois mort du fœtus.^{1,2}

La détection des anticorps spécifiques de ce virus est importante du fait du risque tératogène lié à une primo-infection rubéoleuse en début de grossesse. Les premières méthodes utilisées pour la détection des anticorps furent les tests de neutralisation, la réaction de fixation du complément ou la technique d'immunofluorescence; elles sont de réalisation délicate et leur reproductibilité difficile à obtenir. Introduites ensuite, les techniques d'inhibition de l'hémagglutination ont permis un diagnostic rapide de l'infection aigüe ainsi que de l'état immunitaire des patients.^{3,4,5}

En 1971, Engvall et Perlmann décrivaient les premiers tests immunoenzymatiques. Le développement de telles méthodes a contribué à améliorer la spécificité et la sensibilité des techniques de recherche des antigènes et des anticorps, en particulier dans le domaine du diagnostic de la rubéole.⁵

La présence d'anticorps de classe IgG anti-virus de la rubéole chez une femme enceinte antérieurement à sa grossesse assure la protection du fœtus lors d'une infection de la mère par le virus de la rubéole. L'efficacité de la vaccination est démontrée en vérifiant la présence d'anticorps de classe IgG anti-virus de la rubéole après celle-ci. L'apparition ou une augmentation significative de titre des IgG spécifiques entre deux prélèvements espacés d'au moins deux semaines, en présence d'IgM spécifique, est une indication en faveur d'une infection rubéolique, même lorsque les signes cliniques pathognomoniques de cette infection ne sont pas présents.⁵

Principe du test Le test Access Rubella IgG est un test immunoenzymatique utilisant une technique indirecte. Ce test met en présence, dans une cuvette réactionnelle, l'échantillon et des particules paramagnétiques sensibilisées avec de l'antigène de membrane du virus de la rubéole,^{6,7,8,9} des anticorps anti-rubéole liés à l'antigène. Après incubation dans une cuvette réactionnelle, la séparation dans un champ magnétique et le lavage éliminent les produits non liés à la phase solide. Ensuite un conjugué anticorps monoclonal anti-IgG humaines/phosphatase alcaline est ajouté et se fixe aux anticorps IgG capturés sur les particules. Une seconde étape de séparation et de lavage élimine le conjugué non lié. Un substrat chimioluminescent, Lumi-Phos* 530, est ajouté à la cuvette réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de lumière est directement proportionnelle à la concentration des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole présente dans l'échantillon. La quantité d'analyte présente dans l'échantillon est déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points mise en mémoire, standardisée contre la préparation de référence OMS (2ème Préparation Standard Internationale pour Sérum Anti-Rubéole).

Description du produit

Pack Réactifs Access Rubella IgG

Code 34430: Coffret de 100 dosages, 2 packs, 50 tests/pack

- Fournis prêts à l'emploi.
- Conserver en position verticale et réfrigérer entre 2 et 10°C.
- Les Packs doivent être réfrigérés entre 2 et 10°C pendant deux heures minimum avant d'être utilisés sur l'instrument.
- Stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 10°C.
- Après ouverture, un Pack est stable entre 2 et 10°C pendant 28 jours.
- Les signes d'une détérioration possible sont la rupture de la couche d'élastomère sur le Pack ou des valeurs de contrôle en dehors des intervalles de confiance.
- Si le pack réactifs est endommagé (c'est-à-dire, rupture de la couche d'élastomère), jeter le pack.

R1a:	Particules paramagnétiques sensibilisées avec l'antigène rubéole (souche HPV 77) purifié par gradient de saccharose en suspension dans une solution saline tamponnée par du TRIS contenant du sérum-albumine bovine (BSA), < 0,1% d'azoture de sodium et 0,1% de ProClin** 300.
R1b:	Solution saline tamponnée par du TRIS contenant du surfactant, BSA, < 0,1% d'azoture de sodium et 0,1% de ProClin 300.
R1c:	Conjugué: anticorps monoclonal de souris anti-IgG humaines (clone 125 A 15) phosphatase alcaline (bovine) dans une solution saline tamponnée par du TRIS contenant du surfactant, glycérol, BSA, protéines souris et < 0,1% d'azoture de sodium.

Précautions d'utilisation

- Utilisation comme test de diagnostic *in vitro*.
- Les échantillons de patients et les produits dérivés du sang peuvent être traités en routine avec un risque minimum si la procédure décrite est respectée. Cependant, manipuler ces produits comme s'ils étaient potentiellement infectieux en suivant les précautions universelles et les bonnes pratiques de laboratoire, quels que soient leur origine, leur traitement ou leur certification antérieure. Utiliser un désinfectant approprié pour la décontamination. Conserver et éliminer ces produits et leurs récipients en suivant les règlements et les procédures locales.
- L'azoture de sodium peut réagir avec la tuyauterie en plomb ou en cuivre pour former des azotures métalliques hautement explosifs. Lors de l'évacuation des liquides, déverser un volume d'eau important afin de prévenir la formation de tels azotures.¹⁰
- Xi. Irritant: 0,1% ProClin 300.



R 43: Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

S 28-37: Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. Porter des gants appropriés.

- L'antigène de rubéole recouvrant les particules magnétiques a subi un processus de purification. Toutefois, manipuler et disposer des packs réactifs en considérant qu'il s'agit de matériaux potentiellement infectieux.
- La concentration des IgG anti-rubéole, dans un échantillon donné, déterminée avec des tests provenant de différents fabricants peut varier à cause de différences dans les techniques de dosage et dans la spécificité des réactifs.
- La fiche de sécurité est disponible sur demande.

Recueil et préparation de l'échantillon

1. Nature de l'échantillon: sérum. Pour l'évaluation du statut immunitaire, prélever un échantillon unique de sérum. Pour l'évaluation d'une séroconversion due à une infection récente (la conversion d'un sérum individuel de patient de négatif à positif), prélever deux échantillons de sérum à trois semaines d'intervalle et tester les deux sérums dans la même série.
2. Respecter les recommandations suivantes en ce qui concerne la manipulation, le traitement et la conservation des échantillons sanguins:¹¹

- Prélever tous les échantillons sanguins en observant les précautions de routine concernant la ponction veineuse.
 - Pour les sérums, laisser les échantillons coaguler complètement avant la centrifugation.
 - Garder les tubes toujours bouchés.
 - Dans les deux heures suivant la centrifugation, transférer au moins 500 µL d'échantillon dépourvu de cellules dans un tube de conservation bien bouché.
 - Ne pas conserver les échantillons dans des tubes bien bouchés à température ambiante (15 à 30°C) pendant plus de huit heures.
 - Si le dosage n'est pas terminé dans les huit heures qui suivent, réfrigérer les échantillons entre 2 et 8°C.
 - Si le dosage n'est pas terminé dans les 48 heures qui suivent, ou pour l'expédition des échantillons, congeler à -20°C ou à une température inférieure.
- Observer les recommandations suivantes lors de la préparation des échantillons:
 - S'assurer que toute fibrine résiduelle et toute matière cellulaire ont été éliminées avant l'analyse.
 - Suivre les recommandations du fabricant concernant le tube de prélèvement du sang pour la centrifugation.
 - Chaque laboratoire doit déterminer l'acceptabilité de ses propres tubes de prélèvement de sang et produits de séparation du sérum. Des variations peuvent exister pour ces produits entre les fabricants et, parfois, de lot à lot.
 - Eviter les congélations et décongélations répétées des échantillons. Une étude de 10 échantillons de sérum dont la concentration est comprise entre 0 et 73 IU/mL (avec six échantillons proches de la valeur seuil) indique que les échantillons peuvent être congelés et décongelés jusqu'à trois fois.

Matériel fourni

R1 Packs Réactifs Access Rubella IgG

Matériel nécessaire mais non fourni

- Calibrateurs: Access Rubella IgG Calibrators
Fournis à des concentrations de zéro et approximativement 10, 25, 50, 200 et 500 IU/mL.
Code 34435
- Access Rubella IgG QC ou tout autre matériel de contrôle disponible commercialement.
Fourni sous la forme d'un contrôle négatif et d'un contrôle faible positif (moyenne cible de 22 à 43 IU/mL).
Code 34439
- Substrat: Access Substrate
Code 81906
- Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Solution de lavage: Access Wash Buffer II, Code A16792
UniCel DxI:
Solution de lavage: UniCel DxI Wash Buffer II, Code A16793

Observations techniques

- Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour obtenir une description de l'installation, du démarrage, des principes de fonctionnement, des performances, des instructions de fonctionnement, des procédures d'étalonnage, des limites fonctionnelles et des précautions, des risques, de la maintenance et du dépannage.
- Mélanger le contenu des nouveaux packs réactifs (non ponctionnés) en les retournant doucement plusieurs fois avant de les charger sur l'instrument. Ne pas retourner des packs ouverts (ponctionnés).
- Vingt (20) µL d'échantillon sont utilisés pour chaque dosage en plus des volumes morts du récipient à échantillon et du système. Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour connaître le volume minimal d'échantillon requis.
- Les résultats des échantillons sont rendus en IU/mL ou comme étant réactifs ou non-réactifs. Voir le paragraphe "Résultats" pour de plus amples informations sur le rendu des résultats.

Procédure	Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour obtenir des informations sur la gestion des échantillons, la configuration des tests, les demandes de tests et la consultation des résultats des tests.
Détails de l'étalonnage	Une courbe d'étalonnage actif est requise pour tous les tests. Pour le test Access Rubella IgG, l'étalonnage est requis tous les 28 jours. Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour obtenir des informations sur la théorie de l'étalonnage, la configuration des calibrateurs, la programmation de tests pour un calibrateur et la consultation des données de l'étalonnage.
Contrôle de qualité	<p>Les matériaux du contrôle de qualité simulent les caractéristiques des échantillons de patients et sont essentiels pour le contrôle des performances analytiques des tests immunochimiques. Du fait que les échantillons peuvent être traités à tout moment dans le format "accès sélectif" plutôt que dans le format "séries", des matériaux de contrôle de qualité doivent être inclus dans chaque période de 24 heures.¹² L'utilisation plus fréquente de contrôles ou l'utilisation de contrôles supplémentaires est laissée à la discrétion de l'utilisateur d'après les bonnes pratiques de laboratoire ou les conditions d'accréditation de laboratoire et les lois en application. Inclure le contrôle de qualité Access Rubella IgG QC ou d'autres matériaux de contrôle de qualité disponibles commercialement couvrant au moins deux concentrations de l'analyte. Suivre les instructions du fabricant en ce qui concerne la reconstitution éventuelle et la conservation. Inclure tout contrôle supplémentaire si nécessaire pour le programme de contrôle de qualité du laboratoire comme conseillé par les organismes de réglementation appropriés. Utiliser les contrôles conformément aux exigences des organisations d'accréditation appropriées (pour des définitions appropriées du contrôle de qualité aux Etats-Unis, veuillez vous reporter aux documents CLSI C24-A3, I/LA18-A2 et I/LA6-A). Les utilisateurs doivent se référer aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour des instructions concernant l'utilisation des fonctions Contrôle de Qualité et pour la sélection des règles QC. Aux Etats-Unis, il est suggéré d'utiliser une règle QC 1–3s pour un contrôle réactif faible. Les résultats du contrôle de qualité qui ne se situent pas dans les intervalles de confiance peuvent indiquer des résultats de test erronés. Examiner tous les résultats des tests effectués depuis le dernier contrôle de qualité validé pour cet analyte.</p>
Résultats	<p>Les résultats des tests des patients sont déterminés automatiquement par le logiciel du système qui utilise un modèle mathématique "smoothing spline". La quantité d'analyte présente dans l'échantillon est déterminée d'après la production de lumière mesurée au moyen des données d'étalonnage en mémoire. Les résultats des tests des patients peuvent être consultés en utilisant l'écran "Résultats." Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide afin d'obtenir des instructions complètes concernant la consultation des résultats.</p> <p>La valeur seuil de 15 IU/mL a été basée sur un étalonnage par rapport à la seconde préparation standard internationale de l'OMS et sur une étude de comparaison de 212 échantillons caractérisés par une technique d'inhibition de l'hémagglutination. Du fait que la détection d'un statut de non-immunité est cliniquement plus important, une valeur seuil de 15 IU/mL a été sélectionnée pour assurer la spécificité nécessaire pour la détermination de l'immunité. Les courbes caractéristiques receveur-opérateur (ROC) ont appuyé la sélection de la valeur seuil de 15 IU/mL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les échantillons du test < 10 IU/mL sont considérés non-réactifs quant à la présence d'anticorps IgG anti-rubéole. Les patients présentant ces résultats sont considérés comme ayant une absence d'immunité. • Des concentrations situées entre ≥ 10 IU/mL et < 15 IU/mL sont considérés équivoques quant à la détermination de l'immunité contre la rubéole. Des études suggèrent que des individus vaccinés présentant ces faibles taux d'IgG anti-rubéole montrent une réponse immunitaire secondaire après une revaccination mais n'ont pas été provoqués par le virus sauvage de la rubéole.⁵ Un échantillon de suivi devra être prélevé pour une évaluation supplémentaire du statut immunitaire. Si l'échantillon répété est encore équivoque, il peut être nécessaire de le tester par d'autres techniques. • Tous les échantillons du test ≥ 15 IU/mL sont considérés réactifs quant à la présence d'anticorps IgG anti-rubéole. <p>Il est recommandé d'utiliser la méthode suivante pour rendre les résultats obtenus:</p>

“Les résultats suivants ont été obtenus avec le test EIA Access Rubella IgG. Bien que l'étalonnage ait été obtenue au moyen d'une préparation de référence, les valeurs obtenues avec des techniques de test de différents fabricants ne sont pas interchangeables. L'importance du taux d'IgG rapporté ne peut pas corrélér avec un titre de point final.”

Les échantillons peuvent être dosés avec précision dans un intervalle linéaire du test (approximativement 10 à 500 IU/mL).

- Si un échantillon contient < 10 IU/mL, rendre les résultats comme non réactifs.
- Si un échantillon contient ≥ 15 IU/mL, rendre le résultat comme réactif pour les IgG anti-rubéole; présumé immunisé contre la rubéole.
- Si un échantillon contient plus que la valeur indiquée du calibrateur le plus fort Access Rubella IgG Calibrator (S5), rendre le résultat comme supérieur à cette valeur (c.-à-d. approximativement > 500 IU/mL). Ou bien, diluer un volume de l'échantillon avec 9 volumes du calibrateur Access Rubella IgG Calibrator S0 (zéro). Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour obtenir des instructions sur l'entrée d'une dilution d'échantillon dans une programmation de test. Le système rend les résultats ajustés pour la dilution.

La signification des valeurs en IU/mL situées au-dessus de la valeur seuil et ce qui constitue une augmentation significative du taux d'anticorps entre les échantillons provenant d'individus en phase aiguë et d'individus convalescents n'a pas été déterminée.

Pour ces patients suspectés de séroconversion précoce ou récente, un deuxième échantillon de sérum devra être prélevé 3 semaines plus tard et évalué avec le premier échantillon de sérum pour le taux d'anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole. Pour des échantillons appariés ou en série, une conversion de concentration non-réactive en concentration réactive des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole entre le premier et le deuxième échantillon de sérum devra être considérée comme la preuve d'une séroconversion due à une infection récente. Le laboratoire devra également rechercher dans les échantillons la présence d'un taux significatif d'anticorps IgM anti-rubéole afin d'obtenir des données sérologiques supplémentaires qui aideront au diagnostic d'une infection récente.

Durant le suivi sérologique de femmes enceintes IgG anti-rubéole non-réactives, il est également recommandé de doser les IgM anti-rubéole, car il est possible que l'apparition des IgG anti-rubéole soit légèrement retardée par rapport à celle des IgM durant ou après une infection récente.

Tableau 1: Exemples de résultats du test IgG anti-rubéole effectué sur un échantillon unique de sérum.

Echantillon de Sérum	Résultats (IU/mL)	Interprétation
Sérum 1	0,4	Non-réactif, non-immunisé.
Sérum 2	13,3	Equivoque: anticorps spécifiques de la rubéole présents, effectuer d'autres tests pour déterminer le statut immunitaire.
Sérum 3	21,5	Réactif. Immunisé.
Sérum 4	264,3	Réactif. Immunisé.
Sérum 5	> 470,0	Réactif. Immunisé.

Tableau 2: Exemples de résultats du test effectué sur des échantillons de sérum appariés ou en série.

Patient	Echantillon	Résultats (IU/mL)	Interprétation
1	1	0,1	Evidence de séroconversion.
	2	310,1	
2	1	0,1	Evidence de séroconversion.
	2	9,5	
	3	65,7	
	4	116,2	
3	1	0,2	Non-évidence de séroconversion.
	2	1,0	
4	1	55,6	Non-évidence de séroconversion.
	2	57,8	
5	1	0,4	Evidence de séroconversion.
	2	58,9	
	3	118,9	

Limites de la technique

1. L'intervalle linéaire du test est approximativement 10 à 500 IU/mL. Voir le paragraphe "Résultats" pour de plus amples informations sur le rendu des résultats.
2. Pour les tests employant des anticorps, il existe la possibilité d'une interférence par des anticorps hétérophiles présents dans l'échantillon du patient. Les patients qui ont été régulièrement exposés à des animaux ou qui ont reçu une immunothérapie ou qui ont subi des procédures diagnostiques utilisant des immunoglobulines ou des fragments d'immunoglobulines peuvent produire des anticorps, par exemple des anticorps HAMA (anticorps humains anti-souris), qui interfèrent avec les tests immunologiques. En outre, d'autres anticorps hétérophiles tels que des anticorps humains anti-chèvre peuvent être présents dans les échantillons de patients.^{13,14} Ces anticorps qui interfèrent peuvent être la cause de résultats erronés. Evaluer avec précaution les résultats de patients suspectés de posséder ces anticorps.
3. Les résultats du test Access Rubella IgG doivent être interprétés à la lumière du tableau clinique complet du patient, y compris: les symptômes, l'anamnèse, les résultats provenant de tests supplémentaires et toute autre information appropriée. Le diagnostic d'une infection récente par le virus de la rubéole peut être uniquement établi sur la base d'une combinaison de critères cliniques et sérologiques. Le résultat d'un échantillon unique de sérum ne constitue pas une preuve suffisante pour le diagnostic d'une infection récente.
4. La présence d'anticorps IgM dirigés contre le virus de la rubéole devra également être recherchée en tant qu'élément de la surveillance sérologique des individus suspectés d'infection par le virus de la rubéole, du fait que l'apparition des anticorps IgG anti-rubéole peut survenir légèrement plus tard que celle des anticorps IgM anti-rubéole.
5. L'immunodépression chez des individus et des pathologies, telles qu'une infection sévère et une thérapie médicamenteuse immunosuppressive, peuvent entraîner une diminution des taux d'anticorps en dessous du seuil de détection du test.
6. Les performances du test n'ont pas été établies pour le dosage du sang de cordon ou de nouveau-né.
7. Les performances du test n'ont pas été établies avec des sérums appariés (provenant d'individus en phase aiguë ou convalescents) pour déterminer un changement significatif du taux d'IgG. Pour de

meilleurs résultats, pré-diluer les sérums appariés ayant des valeurs supérieures à 200 IU/mL pour obtenir des valeurs inférieures à 200 IU/mL.

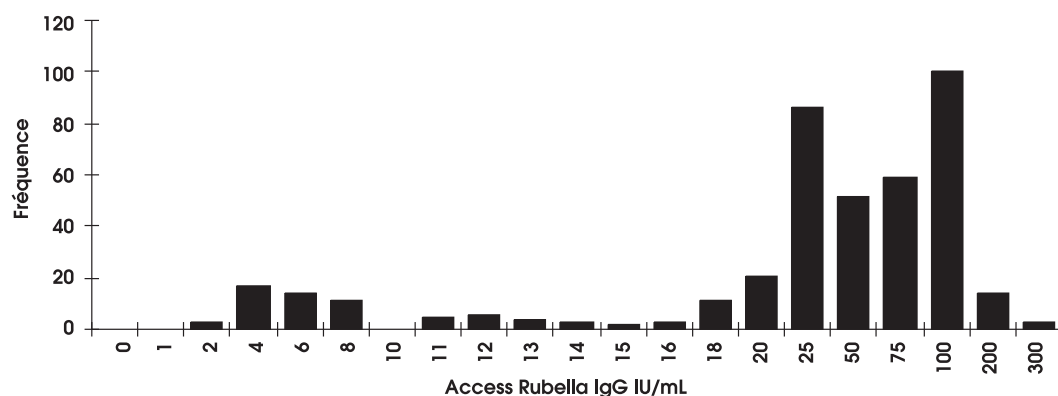
8. La signification des valeurs en IU/mL situées au-dessus de la valeur seuil et de ce qui constitue une augmentation significative des anticorps entre des échantillons aigus et convalescents n'a pas été déterminée.
9. Les performances du test n'ont pas été établies pour des sérums contenant du facteur rhumatoïde ou des anticorps antinucléaires.

Valeurs attendues

La rubéole est répandue dans le monde entier et apparaît typiquement plus fréquemment pendant le printemps et les mois d'hiver. Les taux d'incidence varient avec le cycle épidémique, le nombre d'individus susceptibles d'être touchés dans une population et le contact inter-individus à l'intérieur d'un groupe. La prévalence de la maladie est supérieure parmi les enfants âgés de 5 à 9 ans.² Des études sérologiques dans certaines zones ont montré que jusqu'à 95% des femmes enceintes sont séropositives. Plusieurs pays ont mis en oeuvre un programme d'immunisation de routine pour les enfants âgés approximativement de 15 mois.

La prévalence des résultats réactifs pour les anticorps IgG anti-rubéole était de 85% en dosant 414 échantillons de sérum obtenus à partir d'une population Memphis, TN (U.S.A.) de donneurs de sang et en utilisant le test Access Rubella IgG. La distribution des résultats est fournie sur l'histogramme suivant.

Access Rubella IgG: Dépistage d'une population nord-américaine de donneurs de sang.



Performances du test

Comparaison des techniques

Deux sites indépendants en France ont évalué les performances cliniques du test Access Rubella IgG par comparaison avec la technique d'inhibition de l'hémagglutination. Un total de 784 patients a été testé. Pour le site 1, 399 des échantillons provenaient de femmes enceintes suivies dans le cadre de la surveillance sérologique obligatoire des femmes enceintes en France, surveillance qui comprend un contrôle mensuel des femmes séronégatives. Onze échantillons (provenant tous de femmes enceintes) du site 1 étaient équivoques et ont été retirés des calculs de résultats. Pour le site 2, 290 échantillons provenaient de femmes enceintes. Dix échantillons (provenant tous de femmes dont 8 étaient enceintes) étaient équivoques et ont été retirés des calculs de résultats. Les échantillons prospectifs provenaient d'une population normale composée de 28 femmes enceintes, 21 femmes qui n'étaient pas enceintes et 1 homme. Des échantillons rétrospectifs (congelés) ont été utilisés dans ces études pour accélérer l'obtention du nombre désiré d'échantillons réactifs et non-réactifs afin d'effectuer une évaluation suffisante du test. Ces échantillons ont pu avoir subi des cycles multiples de congélation/décongélation. Dans une étude interne, il a été trouvé que les résultats du test ne sont pas affectés lors de l'utilisation d'échantillons congelés/décongelés (jusqu'à 3 cycles) par rapport à des échantillons frais. Les sensibilités et spécificités relatives et les intervalles de confiance à 95% correspondants sont fournis dans le Tableau 3 pour des échantillons frais et congelés. Les estimations établies de la sensibilité sont les meilleures estimations des sensibilités "relatives" de ce produit étant donné les données recueillies. Il est attendu

qu'un intervalle de confiance à 95% construit à partir de telles données renferme la sensibilité "relative" avec une probabilité de 95%. L'ampleur des intervalles de confiance à 95% établis de la sensibilité dépendent presque exclusivement du nombre d'échantillons testés positifs.

Tableau 3: Access vs HAI.

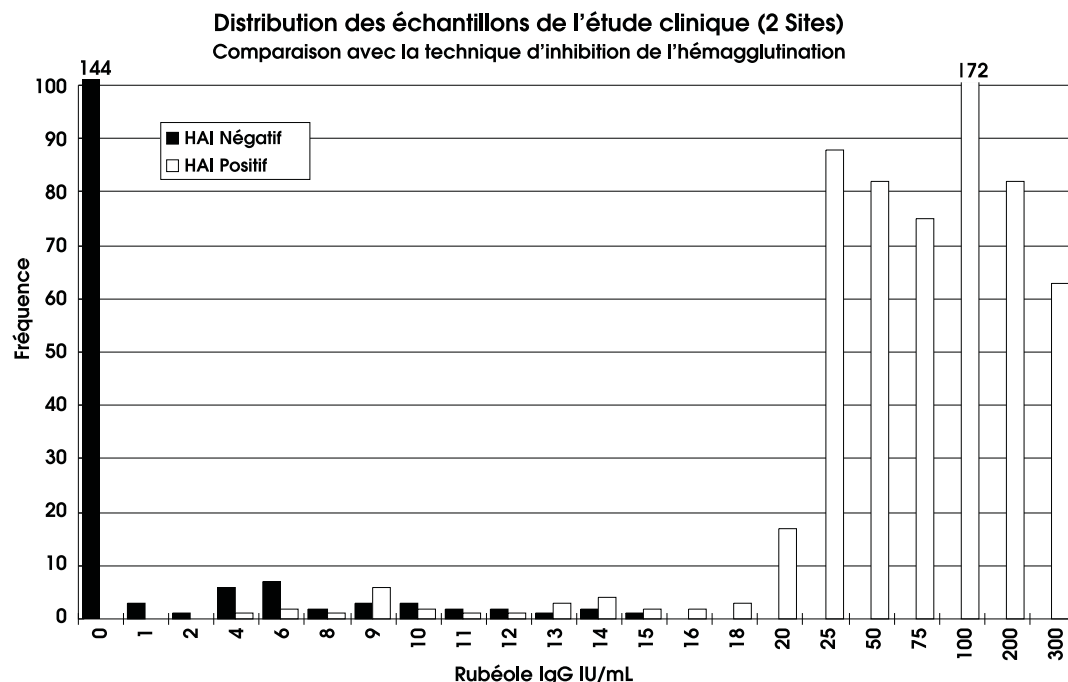
		HAI	+	+	+	–	–	–	Sensibilité	95%	Spécificité	95%
	n	Access	+	–	EQ	EQ	+	–	Relative	Intervalle de	Relative	Intervalle de
									(%)	confiance	(%)	confiance
Site 1	385	Congelé	280	0	1	10	1	93	100	98,7–100	99	94,2–100
Site 1	25	Frais	22	0	0	0	0	3	100	84,6–100	100	29,2–100
Site 2	349	Congelé	264	10	10	0	0	65	96	93,4–98,2	100	94,5–100
Site 2	25	Frais	20	0	0	0	0	5	100	83,2–100	100	47,8–100
TOTAL	784		586	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

Le Tableau 4 montre les résultats des populations de femmes enceintes, de femmes qui ne sont pas enceintes et d'hommes dans les deux sites. Dans le site 1, il y a eu un patient nouveau-né et un patient de sexe inconnu qui n'ont pas été inclus. Ces deux échantillons n'étaient pas discordants et étaient réactifs avec le test Access et avec la technique d'inhibition de l'héماغglutination.

Tableau 4: Population de femmes enceintes/femmes qui ne sont pas enceintes.

		HAI	+	+	+	–	–	–	Sensibilité	95%	Spécificité	95%
	n	Access	+	–	EQ	EQ	+	–	Relative	Intervalle de	Relative	Intervalle de
									(%)	confiance	(%)	confiance
Site 1	399	Enceintes	291	0	1	10	1	96	100	98,7–100	99	94,4–100
Site 2	290	Enceintes	216	10	8	0	0	56	96	92–97,9	100%	93,6–100
Site 1	5	Femmes	5	0	0	0	0	0	100	47,8–100	NA	NA
Site 1	4	Hommes	4	0	0	0	0	0	100	39,8–100	NA	NA
Site 2	75	Femmes	64	0	2	0	0	9	100	94,4–100	100	66,4–100
Site 2	9	Hommes	4	0	0	0	0	5	100	39,8–100	100	47,8–100
TOTAL	782		584	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

La distribution de l'ensemble des 784 échantillons cliniques à partir de la comparaison avec la technique d'inhibition de l'héماغglutination est fournie sur l'histogramme ci-dessous. Il y avait 177 échantillons négatifs et 607 échantillons positifs avec la technique d'inhibition de l'héماغglutination.



Le test Access Rubella IgG a été comparé à un autre test EIA disponible commercialement en utilisant 306 échantillons rétrospectifs dans un site situé à l'ouest des Etats-Unis. Il y avait 181 échantillons identifiés comme réactif par les deux tests et 79 échantillons identifiés comme non-réactif par les deux tests. Les 46 échantillons restants étaient EIA réactif/Access non-réactif. Des 44 échantillons discordants analysés plus tard par un test d'agglutination au latex, 25 étaient en accord avec le test Access.

Résultats du panel CDC

Les informations suivantes proviennent d'un panel de sérums obtenu à partir du CDC et testé par un site externe utilisant le test Access Rubella IgG. Les résultats sont présentés comme moyen de communiquer des informations supplémentaires sur les performances de ce test avec un panel masqué et caractérisé de sérums. Ceci n'implique pas l'approbation de ce test par le CDC.

Le panel comprend 82 sérums positifs et 18 sérums négatifs. Le test Access Rubella IgG montre une concordance totale de 100% avec les résultats du CDC, 100% de concordance avec les échantillons positifs et 100% de concordance avec les échantillons négatifs.

Résultats du standard biologique du CDC

Le standard biologique du CDC qui est un sérum humain anti-rubéole de référence de titre faible (21,0 IU/mL) a été testé pur et dilué au 1:2, comme il est décrit dans le document CLSI I/LA6-A, dans trois sites externes. La moyenne des résultats provenant des trois sites utilisant le test Access Rubella IgG était de 25,1 IU/mL pour l'échantillon pur et 11,8 IU/mL pour la dilution au 1:2.

Rubéole congénitale

Les échantillons de sérum en relation avec des cas documentés cliniquement d'infection congénitale par le virus de la rubéole sont extrêmement rares; toutefois, les données suivantes obtenus durant les évaluations externes du test montre une bonne concordance entre les informations cliniques et les résultats obtenus avec le test Access Rubella IgG.

Tableau 5: Rubéole congénitale.

Sujet	Date de prélèvement	Informations cliniques	Access Rubella IgG (IU/mL)	HAI Titre	Rubéole IgM
Cas 1					
mère	8/13/93	10 jours après le rash	275	≥ 512	positif
nouveau-né	9/30/93	rubéole congénitale	> 470	≥ 512	positif

Tableau 5: Rubéole congénitale.

Sujet	Date de prélèvement	Informations cliniques	Access Rubella IgG (IU/mL)	HAI Titre	Rubéole IgM
Cas 2					
mère	7/6/93	70 jours après le rash	375	≥ 512	équivoque
nouveau-né	9/15/93	rubéole congénitale	> 470	≥ 512	positif

Etudes de la réponse immunitaire

De multiples échantillons prélevés chez des patients atteints d'une rubéole récente ou vaccinés ont été testés pour évaluer la réponse immunitaire. La preuve d'une rubéole aiguë a été étayée chez 38 des 44 de ces individus par un résultat de test réactif pour les anticorps IgM anti-rubéole. Le site 1 a testé 23 échantillons provenant de 15 patients atteints d'une rubéole récente et 22 échantillons provenant de 9 patients récemment vaccinés. Le site 2 a testé 21 échantillons provenant de 10 patients atteints d'une rubéole récente et 15 échantillons provenant de 7 patients récemment vaccinés. Le site 3 a testé 21 échantillons de séroconversion provenant de 3 panels de patients achetés chez des fournisseurs de sérums. L'augmentation des IgG anti-rubéole mesurée par le test Access Rubella IgG était en corrélation avec l'augmentation des titres d'IgG anti-rubéole détectés par le test Rubella IgG comparatif. Des 74 échantillons réactifs déterminés par la technique de comparaison, le test Access Rubella IgG en a identifié 67 comme réactifs, 1 comme équivoque et 6 comme non-réactifs. Des 28 échantillons non-réactifs déterminés par la technique de comparaison, le test Access Rubella IgG en a identifié 2 comme équivoques et 26 comme non-réactifs. Les informations cliniques et des résultats de tests supplémentaires disponibles pour les 9 échantillons discordants sont fournis dans le Tableau 6.

Tableau 6: Résumé des échantillons discordants.

Patient	Informations cliniques	HAI titre [†]	EIA Access Rubella IgG résultat	Second test EIA rubéola IgG résultat	Rubéole IgM résultat	Résultat [†] de la technique d'agglutination au latex
455	3 jours après le rash	1:32 positif	12,1 IU/mL équivoque	35 IU/mL positif	positif	> 10 positif
BOU	a eu un rash	1:32 positif	non-réactif	non fait	positif	> 10 positif
456	avant le rash	1:8 positif	non-réactif	non fait	négatif	< 10 négatif
461	avant le rash	1:8 positif	non-réactif	4,5 IU/mL négatif	négatif	< 10 négatif
450	non disponible	1:8 positif	non-réactif	non fait	négatif	> 10 positif
458	avant le rash	1:32 positif	non-réactif	0,8 IU/mL négatif	équivoque	< 10 négatif
447	avant la vaccination	1:128 positif	non-réactif	0,0 IU/mL négatif	négatif	< 10 négatif
T37581	non disponible	non fait	13,8 IU/mL équivoque	négatif	positif	non fait
G40955	non disponible	non fait	13,6 IU/mL équivoque	négatif	positif	non fait

[†] La technique d'inhibition de l'hémagglutination et l'agglutination au latex détectent les IgM et les IgG.

Les échantillons BOU et 455 proviennent de patients atteints de rash ou prélevés juste trois jours après le rash. Ils sont IgM positifs et trop précoces dans la séroconversion pour être réactifs avec les IgG. Comme le résultat du test Access était non-réactif pour l'échantillon d'avant le rash pour le patient 455, le résultat équivoque du test Access pour l'échantillon prélevé trois jours après le rash indique que le titre d'IgG est en train d'augmenter.

Les échantillons 456, 461, 458, et 447 proviennent de patients prélevés avant le rash ou la vaccination. Aucun autre résultat de test ne confirme le résultat positif de la technique d'inhibition de l'hémagglutination.

L'échantillon 450 provient d'une séroconversion très précoce comme il est indiqué par le résultat positif de la technique d'inhibition de l'hémagglutination (à la valeur seuil de 1:8) et de la technique de

l'agglutination au latex. La concentration des IgG est en augmentation (9,1 IU/mL) mais pas encore positive. L'échantillon de sang suivant prélevé chez cet individu deux mois plus tard, était définitivement positif avec un titre d'inhibition de l'hémagglutination de 1:256 et 210 IU/mL par le test Access Rubella IgG.

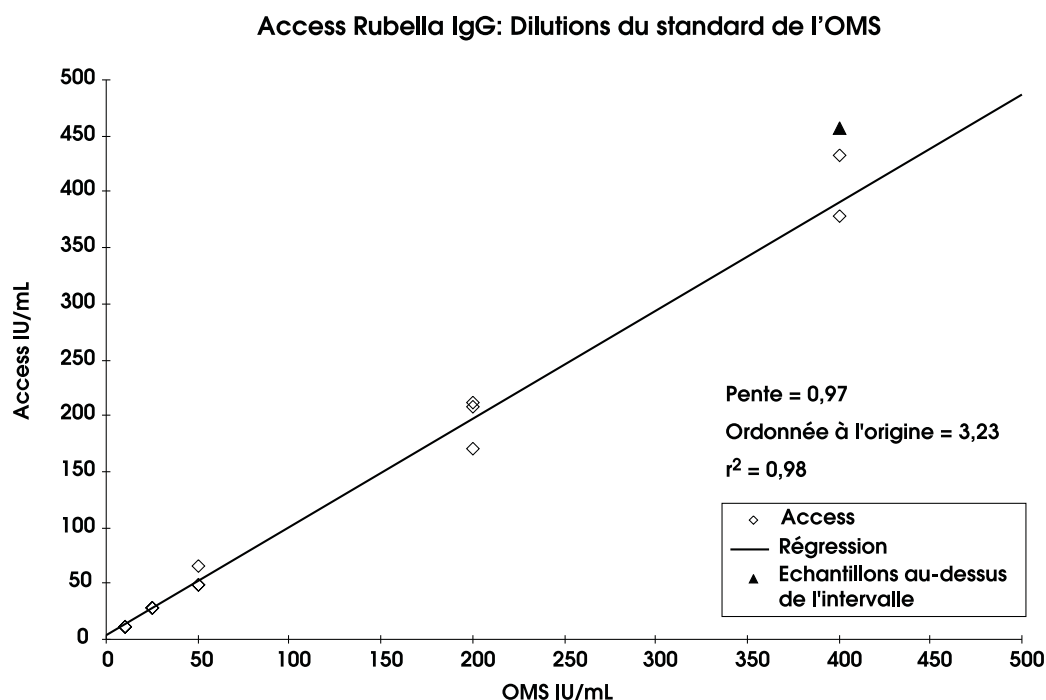
Pour les échantillons T37581 et G40955, ce prélèvement est celui précédant le prélèvement dans lequel le second test EIA passe de négatif à positif. Les résultats des IgM sont positifs indiquant qu'une séroconversion est en cours.

Considérant les séroconversions très précoces dans cette population d'échantillons et le fait que les taux d'IgG apparaissent après les taux d'IgM qui sont détectés par inhibition de l'hémagglutination, les performances du test Access Rubella IgG pour les échantillons de réponse immunitaire étaient très bonnes.

Test de dilution (Linéarité)

Linéarité avec le standard de l'OMS

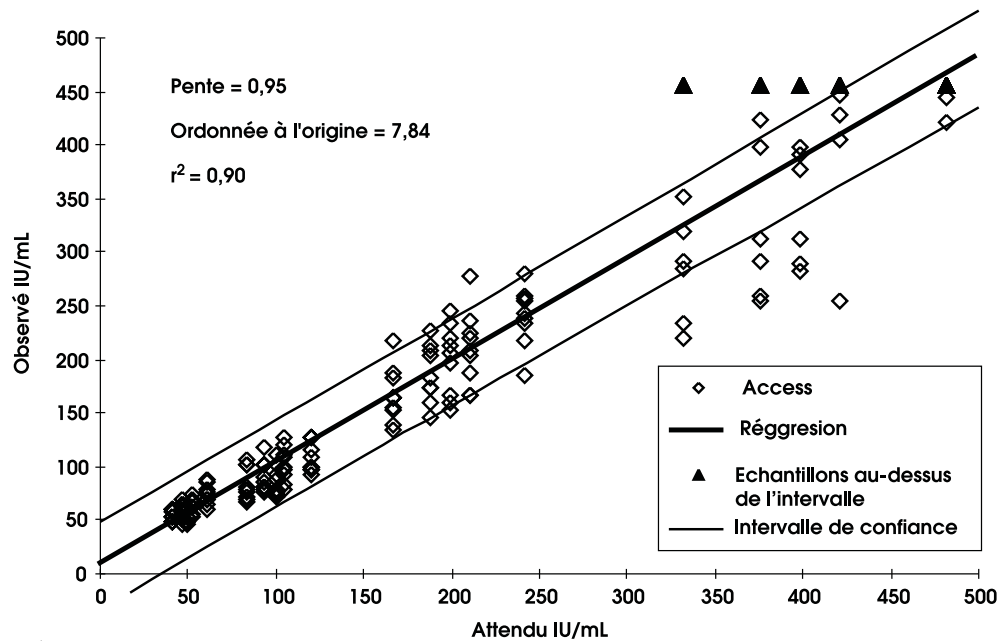
Cinq dilutions du deuxième standard internationale de l'OMS pour le sérum anti-rubéole ont été testées en triple. L'une des trois répliques de la dilution 400 IU/mL était située au-dessus de l'intervalle. Afin d'éviter de biaiser la régression linéaire, aucune des répliques de cette dilution n'a été incluse dans la génération du graphe linéaire montré ci-dessous.



Linéarité avec les échantillons de patients situés au-dessus de l'intervalle

Cinq échantillons de patients situés au-dessus de l'intervalle ont été dilués au 1:2, au 1:4, et au 1:8 et testés en triple dans trois séries différentes. Les valeurs attendues pour chaque échantillon de patient étaient les moyennes de la dilution au 1:2. Toutes les valeurs observées pour les cinq échantillons sont indiquées ci-dessous. La ligne de régression est calculée en utilisant les données provenant uniquement de ces dilutions qui n'ont pas d'échantillons situés au-dessus de l'intervalle.

Access Rubella IgG: Cinq échantillons et dilutions



Imprécision

Trois sites (un interne et deux externes) ont dosé deux contrôles et quatre échantillons en triple, deux fois par jour pendant trois jours. Un étalonnage a été effectué au début de l'étude. La imprécision de l'échantillon non-réactif a été calculée à partir d'unités relatives de lumière (RLU), tous les autres calculs ont utilisés des valeurs en IU/mL. Les résultats sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7: Imprecision de Access Rubella IgG sur trois sites.

Taux	n	Moyenne	Intra-essai		Intra-site		Imprecision totale	
			ET	% CV	ET	% CV	ET	% CV
QC1 (RLU)	54	44 139	6514	14,8	6426	14,6	7178	16,3
QC2	54	43,9	2,5	5,7	2,6	5,9	2,6	5,9
P2	53	286,5	26,0	9,1	30,7	10,7	33,3	11,6
P3	54	416,4	27,7	6,7	45,6	11,0	48,4	11,6
P4	54	16,8	0,6	3,8	1,0	6,0	1,4	8,2
P6	54	75,6	2,5	3,2	4,1	5,4	4,4	5,8

Reproductibilité de lot à lot

Pour chaque lot de produit ci-dessous, une réplique de 20 échantillons non-réactifs de patients (sélectionnés dans une banque de 60 échantillons non-réactifs de patients) et des duplicats de cinq échantillons réactifs de patients ont été testés. L'ensemble des 60 échantillons non-réactifs de patients ont été trouvés non-réactifs dans le test Access Rubella IgG. Les résultats pour les échantillons réactifs de patients (en IU/mL) sont présentés ci-dessous.

Tableau 8: Reproductibilité de lot à lot

Lot	Echantillon de patient				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	>458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

Spécificité analytique/Interférences

Des échantillons surchargés pour contenir jusqu'à 9 g/dL d'albumine, 20 mg/dL de bilirubine, 3600 mg/dL de trioléine et 2000 mg/dL d'hémoglobine n'affectent pas la concentration dosée des anticorps IgG anti-rubéole détectés.

Les échantillons suivants ont été évalués et trouvés non-réactifs dans le test Access Rubella IgG, ce qui indique un manque de réactivité croisée et/ou une réactivité non-spécifique avec ces échantillons. Les résultats non-réactifs des Access Rubella IgG ont été confirmés en testant avec une autre technique rubéole IgG EIA.

Tableau 9: Réactivité croisée et interférence.

Nombre	Type d'échantillon
16	échantillons IgG anti-CMV
17	échantillons IgG anti-EBV-VCA
2	échantillons IgM anti-EBV-VCA
16	échantillons IgG anti-HSV 1
12	échantillons IgG anti-HSV 2
5	échantillons IgG anti-rougeole
7	échantillons IgM anti-rougeole
7	échantillons IgG anti-Toxoplasma

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

Utilisation Les calibrateurs Access Rubella IgG Calibrators sont destinés à calibrer le test Access Rubella IgG pour la détermination qualitative et quantitative des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole dans le sérum humain à l'aide des Systèmes d'Immunoanalyse Access.

Généralités L'étalonnage d'un test quantitatif est le processus par lequel des échantillons de concentration connue (c'est-à-dire les calibrateurs du test) sont testés comme des échantillons de patients pour mesurer la réponse. La relation mathématique entre les réponses mesurées et les concentrations connues en analyte établit la courbe d'étalonnage. Cette relation mathématique, ou courbe d'étalonnage, est utilisée pour convertir les mesures de RLU (unité relative de lumière) des échantillons de patients en concentrations quantitatives spécifiques de l'analyte.

Traçabilité L'analyte présent dans les calibrateurs Access Rubella IgG Calibrators peut être rapporté à la deuxième préparation standard internationale de l'OMS pour un sérum anti-rubéole (2nd ISP). Le processus de traçabilité est basé sur la norme EN ISO 17511.

Les valeurs attribuées ont été établies d'après des échantillons représentatifs provenant de ce lot de calibrateurs et sont spécifiques des méthodologies des dosage des réactifs Access. Des valeurs attribuées par d'autres méthodologies peuvent être différentes. De telles différences, si elles sont présentes, peuvent être dues à un écart systématique inter-méthodes.

Description du produit **Calibrateurs Access Rubella IgG Calibrators**

Code 34435: S0–S5, 1,0 mL/flacon

- Fourni prêt à l'emploi.
- Conserver en position verticale et réfrigérer entre 2 et 10°C.
- Mélanger doucement le contenu par retournement avant utilisation. Eviter la formation de mousse.
- Stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 10°C.
- La stabilité d'un flacon ouvert correspond généralement à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon lorsque celui-ci est conservé et manipulé correctement.
- Les signes d'une détérioration possible sont des valeurs de contrôle en dehors des intervalles de confiance.
- Se reporter à la carte d'étalonnage pour connaître les concentrations exactes.

S0:	Sérum de cheval, contenant 0 IU/mL d'IgG anti-virus de la rubéole et < 0,1% d'azoture de sodium.
S1, S2, S3, S4, S5:	Sérum de cheval et plasma humain défibriné, contenant environ 10, 25, 50, 200 et 500 IU/mL d'IgG anti-virus de la rubéole et < 0,1% d'azoture de sodium.
Carte d'étalonnage:	1

- Précautions d'utilisation**
- Utilisation comme test de diagnostic *in vitro*.
 - Les échantillons de patients et les produits dérivés du sang peuvent être traités en routine avec un risque minimum si la procédure décrite est respectée. Cependant, manipuler ces produits comme s'ils étaient potentiellement infectieux en suivant les précautions universelles et les bonnes pratiques de laboratoire, quels que soient leur origine, leur traitement ou leur certification antérieure. Utiliser un désinfectant approprié pour la décontamination. Conserver et éliminer ces produits et leurs récipients en suivant les règlements et les procédures locales.
 - Le matériel d'origine humaine utilisé dans la préparation du réactif a été testé et trouvé négatif ou non réactif pour l'hépatite B, l'hépatite C (VHC) et les virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Du fait qu'aucune méthode de test connue ne peut offrir une garantie absolue de l'absence d'agents infectieux, considérer les réactifs ainsi que tous les échantillons de patients comme potentiellement infectieux et les manipuler avec les précautions d'usage.¹⁵
 - L'azoture de sodium peut réagir avec la tuyauterie en plomb ou en cuivre pour former des azotures métalliques hautement explosifs. Lors de l'évacuation des liquides, déverser un volume d'eau important afin de prévenir la formation de tels azotures.¹⁰
 - La fiche de sécurité est disponible sur demande.
-

Procédure Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide pour obtenir des informations sur la théorie de l'étalonnage, la configuration des calibrateurs, la programmation de tests pour un calibrateur et la consultation des données de l'étalonnage.

Détails de l'étalonnage Les calibrateurs Access Rubella IgG Calibrators sont fournis à six concentrations - zéro et approximativement 10, 25, 50, 200 et 500 IU/mL préparés à partir de sérum de cheval et de plasma humain défibriné positif pour les IgG anti-rubéole. Les données de l'étalonnage du test sont valides pendant 28 jours.

Les calibrateurs sont traités en double.

Limites de la technique Si une contamination microbienne ou un trouble excessif apparaît dans un réactif, éliminer le flacon.

Utilisation Les contrôles de qualité Access Rubella IgG QC sont conçus pour contrôler les performances analytiques du test Access Rubella IgG.

Généralités Les matériels du contrôle de qualité simulent les caractéristiques des échantillons de patients et sont essentiels pour contrôler les performances analytiques du test immunologique Access Rubella IgG. De plus, ils font partie intégrante des bonnes pratiques de laboratoire.^{12,16,17,18,19,20,21} Lorsque des dosages sont effectués avec les réactifs Access pour les anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole, inclure des matériels de contrôle de qualité pour valider l'intégrité des dosages. Les valeurs obtenues doivent se situer au sein de l'intervalle de confiance si le système fonctionne correctement.

Traçabilité L'analyte présent dans les contrôles de qualité Access Rubella IgG QC peut être rapporté à la deuxième préparation standard internationale de l'OMS pour un sérum anti-rubéole (2nd ISP). Le processus de traçabilité est basé sur la norme EN ISO 17511.

Les valeurs attribuées ont été établies à l'aide d'échantillons représentatifs provenant de ce lot de QC et elles sont spécifiques des méthodologies de dosage des réactifs Access. Les valeurs attribuées par d'autres méthodologies peuvent être différentes. De telles différences, si elles existent, peuvent être dues à un écart inter-méthodes.

Description du produit

Contrôle de qualité Access Rubella IgG QC

Code 34439: 2,5 mL/flacon, 3 flacons de chaque concentration

- Fournis prêts à l'emploi.
- Conserver en position verticale et réfrigérer entre 2 et 10°C.
- Mélanger doucement le contenu par retournement avant utilisation. Eviter la formation de mousse.
- Stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 10°C.
- Après une première utilisation, les flacons sont stables pendant 30 jours lorsqu'ils sont manipulés et stockés correctement.
- Les signes d'une détérioration possible sont des valeurs de contrôle en dehors des intervalles de confiance.
- Se référer à la carte des valeurs QC pour connaître les valeurs moyennes et les écarts-types (ET).

QC 1:	Plasma humain défibriné avec < 0,1% azoture de sodium; ne contient aucun taux détectable d'IgG anti-rubéole lorsque dosé avec le test Access Rubella IgG.
QC 2:	Plasma humain défibriné avec < 0,1% azoture de sodium; contient un faible taux d'IgG anti-rubéole (moyenne cible de 22 à 43 IU/mL) lorsque dosé avec le test Access Rubella IgG.
Carte des valeurs QC:	1

Précautions d'utilisation

- Utilisation comme test de diagnostic *in vitro*.
- Les échantillons de patients et les produits dérivés du sang peuvent être traités en routine avec un risque minimum si la procédure décrite est respectée. Cependant, manipuler ces produits comme s'ils

étaient potentiellement infectieux en suivant les précautions universelles et les bonnes pratiques de laboratoire, quels que soient leur origine, leur traitement ou leur certification antérieure. Utiliser un désinfectant approprié pour la décontamination. Conserver et éliminer ces produits et leurs récipients en suivant les règlements et les procédures locales.

- Le matériel d'origine humaine utilisé dans la préparation du réactif a été testé et trouvé négatif ou non réactif pour l'hépatite B, l'hépatite C (VHC) et les virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2). Du fait qu'aucune méthode de test connue ne peut offrir une garantie absolue de l'absence d'agents infectieux, considérer les réactifs ainsi que tous les échantillons de patients comme potentiellement infectieux et les manipuler avec les précautions d'usage.¹⁵
- L'azoture de sodium peut réagir avec la tuyauterie en plomb ou en cuivre pour former des azotures métalliques hautement explosifs. Lors de l'évacuation des liquides, déverser un volume d'eau important afin de prévenir la formation de tels azotures.¹⁰
- La fiche de sécurité est disponible sur demande.

Procédure

Déterminer la concentration des anticorps IgG dirigés contre le virus de la rubéole dans les matériels du contrôle de qualité Access Rubella IgG QC en utilisant le Système d'Immunoanalyse Access de la même façon que pour un échantillon de patient. Du fait que les échantillons peuvent être traités à tout moment dans le format "accès sélectif" plutôt que dans le format "séries", des matériaux de contrôle de qualité doivent être inclus dans chaque période de 24 heures.¹² L'utilisation plus fréquente de contrôles ou l'utilisation de contrôles supplémentaires est laissée à la discrétion de l'utilisateur d'après les bonnes pratiques de laboratoire ou les conditions d'accréditation de laboratoire et les lois en application. Se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide obtenir des informations concernant le fonctionnement du contrôle de qualité, la configuration des contrôles, la programmation de tests pour un échantillon du contrôle de qualité et la consultation des données du contrôle de qualité.

Limites de la technique

1. Les contrôles de qualité doivent être traités dans la période de 24 heures précédant le traitement des échantillons de patients. Inclure tout contrôle supplémentaire si nécessaire pour le programme de contrôle de qualité du laboratoire comme conseillé par les organismes de réglementation appropriés.
2. Utiliser les contrôles de qualité en accordance avec les exigences des organisations d'accréditation appropriées (pour des définitions appropriées du contrôle de qualité aux Etats-Unis, veuillez vous reporter aux documents CLSI C24-A3, I/LA18-A2 et I/LA6-A). Les utilisateurs doivent se reporter aux manuels des systèmes appropriés et au système d'Aide des instructions concernant l'utilisation des fonctions Contrôle de Qualité et pour la sélection des règles QC.
3. Aux Etats-Unis, il est suggéré d'utiliser la règle QC 1-3s pour un contrôle réactif faible.
4. Les résultats du contrôle de qualité qui ne se situent pas dans les intervalles de confiance peuvent indiquer des résultats de test erronés. Examiner tous les résultats des tests effectués depuis le dernier contrôle de qualité validé pour cet analyte.
5. Si une contamination microbienne ou un trouble excessif apparaît dans un réactif, éliminer le flacon.

Valeurs attendues

Les moyennes ($\bar{0}$) et écarts-types (σ) pour les contrôles (QC1 et QC2) Access Rubella IgG QC sont fournis sur la carte des valeurs QC dans la trousse pour la configuration initiale du système du contrôle de qualité du test Access Rubella IgG. Chaque laboratoire devra établir ses propres critères d'acceptabilité en sélectionnant les règles QC à appliquer aux résultats des contrôles. Les résultats individuels des contrôles doivent se situer à l'intervalle acceptable initial, toutefois, chaque laboratoire devra actualiser la moyenne et l'écart-type lorsqu'il aura récolté suffisamment de données.^{20,21}

Indicaciones El ensayo Access Rubella IgG es un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cualitativa y cuantitativa de anticuerpos IgG al virus de rubéola en suero humano utilizando Sistemas de Inmunoensayo Access. El ensayo Access Rubella IgG ayuda en el diagnóstico de la rubéola y en la determinación de inmunidad.

Resumen y explicación La rubéola es una enfermedad vírica de distribución mundial. La infección normalmente es benigna, o incluso pasa desapercibida en niños o adultos. Las manifestaciones clínicas incluyen una erupción cutánea generalizada por todo el cuerpo, fiebre baja, dolor de cabeza y, en ocasiones, garganta irritada. Las infecciones in útero, especialmente en los cuatro primeros meses de la gestación, pueden producir defectos congénitos, como sordera, problemas cardíacos, cataratas o glaucoma, y en ocasiones la muerte del feto.^{1,2}

La detección de anticuerpos específicos de la rubéola es de gran interés, debido al riesgo teratogénico relacionado con una infección primaria por rubéola al comienzo de la gestación. Los primeros métodos utilizados para la detección de los anticuerpos incluían neutralización sérica, unión al complemento o inmunofluorescencia. Estas pruebas son difíciles de realizar y presentan problemas inherentes de reproducibilidad. Posteriormente, las técnicas de inhibición de la hemaglutinación (HAI) permitieron un diagnóstico más rápido de la infección aguda y del estado inmune del paciente.^{3,4,5}

En 1971, Engvall y Perlmann describieron los primeros procedimientos por inmunoensayo enzimático. El desarrollo de estos métodos ha contribuido a una mayor especificidad y sensibilidad de las técnicas de investigación con antígenos y anticuerpos, incluido el campo del diagnóstico de la rubéola.⁵

La demostración de anticuerpos IgG de rubéola en mujeres gestantes antes de la concepción asegura la protección del feto de una posible infección por rubéola durante la gestación. La eficacia de la vacunación se demuestra por la detección de anticuerpos IgG de rubéola en el suero tras la inmunización. La aparición de un aumento significativo en la concentración de IgG en dos muestras de suero recogidas con un intervalo de dos semanas indica una infección por rubéola, incluso cuando no existen los síntomas típicos.⁵

Principios del procedimiento El ensayo Access Rubella IgG es un inmunoensayo enzimático utilizando una técnica indirecta. Cuando se añade una muestra a un recipiente de reacción con partículas paramagnéticas recubiertas con antígeno de la membrana del virus de la rubéola,^{6,7,8,9} los anticuerpos a la rubéola se unen al antígeno. Tras la incubación en un vaso de reacción, separación en un campo magnético y lavado, retirar los materiales no unidos a la fase sólida. Después se añaden anticuerpos monoclonales anti-IgG humana conjugados con fosfatasa alcalina, que se unen a los anti-cuerpos IgG capturados en las partículas. Una segunda fase de separación y lavado elimina el conjugado no unido. Se añade al vaso de reacción un sustrato quimioluminiscente, Lumi-Phos* 530, y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos IgG de rubéola en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada, estandarizada frente al preparado de referencia de la OMS (Segundo Patrón Internacional de la OMS para el Suero Anti-rubéola).

Información sobre el producto **Envase de reactivos Access Rubella IgG**
Cat. Núm. 34430: 100 determinaciones, 2 envases, 50 ensayos/envase
• Se suministra listo para utilizar.

- Debe conservarse en posición vertical y en frigorífico, a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Conservar en frigorífico de 2 a 10 °C durante un mínimo de dos horas antes de utilizar en el instrumento.
- Permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacena a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Permanece estable a una temperatura de 2 a 10 °C durante 28 días después del uso inicial.
- Una rotura de la capa elastomérica del envase o la presencia de valores de control fuera de rango son indicios de un posible deterioro.
- Desechar el envase de reactivo si presenta algún daño (p. ej., rotura de la capa elastomérica).

R1a:	Partículas paramagnéticas recubiertas con antígeno de rubéola (cepa HPV 77) purificado con sacarosa suspendidas en solución salina tamponada TRIS con seroalbúmina bovina (BSA), azida sódica al < 0,1% y ProClin** 300 al 0,1%.
R1b:	Solución salina tamponada TRIS, con surfactante, BSA, azida sódica al < 0,1% y ProClin 300 al 0,1%.
R1c:	Anticuerpos monoclonales de ratón anti-IgG humana (clon 125 A 15); proteínas de ratón - Conjugado fosfatasa alcalina (bovina) en solución salina tamponada TRIS, con surfactante, glicerina, BSA, proteína raton, azida sódica al < 0,1%.

Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.
- La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo y cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Al desechar los líquidos, debe lavarse con abundante agua para evitar la acumulación de azidas.¹⁰
- Xi. Irritante: ProClin 300 al 0,1%.



R 43: Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel.

S 28-37: En caso de contacto con la piel, lávese inmediata y abundantemente con jabón y agua. Úsense guantes adecuados.

- El antígeno de rubéola que forma el recubrimiento de las partículas paramagnéticas se ha sometido a un proceso de purificación. Sin embargo, manejar y eliminar los paquetes de reactivos como material potencialmente infeccioso.
- La concentración de IgG anti-rubéola en una muestra dada determinada con ensayos de diferentes fabricantes puede variar, debido a diferencias en los métodos de ensayo y a la especificidad de los reactivos.
- La Hoja de Datos de Seguridad (MSDS) puede obtenerse previa solicitud.

Recogida y preparación de muestras

1. La muestra recomendada es suero. Para la evaluación de la inmunidad, recoger una sola muestra de suero. Para evaluar la seroconversión debida a una infección reciente (la conversión del suero de un paciente individual de negativa a positiva), recoger dos muestras de suero con un intervalo de tres semanas y ensayar ambos sueros en el mismo ensayo.
2. Para la manipulación, proceso y almacenamiento de muestras de sangre deben cumplirse las siguientes recomendaciones:¹¹
 - Recoger todas las muestras de sangre observando las precauciones habituales de la venopunción.
 - Permitir que las muestras de suero se coagulen completamente antes de su centrifugado.
 - Mantener las probetas cerradas en todo momento.
 - Antes de transcurridas dos horas desde el centrifugado, transferir al menos 500 µL de muestra sin células a una probeta de conservación. Inmediatamente después, cerrar la probeta herméticamente.
 - Conservar las muestras cerradas herméticamente a temperatura ambiente (de 15 a 30 °C) durante un período no superior a ocho horas.
 - Si el ensayo no se realizara dentro de las ocho horas siguientes, refrigerar las muestras a una temperatura de 2 a 8 °C.
 - Si el ensayo no se realizara dentro de las 48 horas siguientes, o para el transporte de las muestras, congelar a una temperatura de -20 °C o inferior.
3. Observar las siguientes recomendaciones a la hora de preparar las muestras:
 - Antes de realizar el análisis asegurarse de que se han eliminado la fibrina residual y el material celular.
 - Observar las recomendaciones de centrifugado del fabricante del tubo de recogida de muestras sanguíneas.
4. Cada laboratorio deberá determinar la validez de sus propios tubos de recogida de muestras de sangre y de sus productos para separación de suero. Pueden existir diferencias en estos productos entre diferentes fabricantes y, en ocasiones, entre distintos lotes.
5. Evitar congelar y descongelar repetidamente las muestras. Un estudio con 10 muestras de suero de 0 a 73 IU/mL (con seis muestras cerca del nivel de corte) indica que se pueden congelar y descongelar las muestras hasta tres veces.

Materiales suministrados

- R1 Envases de reactivos Access Rubella IgG

Materiales necesarios pero no suministrados

1. Calibradores: Access Rubella IgG Calibrators
Se suministran a cero y aproximadamente 10, 25, 50, 200 y 500 IU/mL.
Cat. Núm. 34435
2. Control de calidad: Access Rubella IgG QC u otro material de control existente en el mercado.
Se suministran a dos niveles, un nivel negativo y un nivel positivo bajo (media diana 22–43 IU/mL).
Cat. Núm. 34439
3. Sustrato: Access Substrate
Cat. Núm. 81906
4. **Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Solución tamponada de lavado: Access Wash Buffer II, Cat. Núm. A16792
UniCel DxI:
Solución tamponada de lavado: UniCel DxI Wash Buffer II, Cat. Núm. A16793

Comentarios sobre el procedimiento

1. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener una descripción específica de la instalación, puesta en marcha, principios de funcionamiento, características de rendimiento del sistema, instrucciones de funcionamiento, procedimientos de calibración, limitaciones y precauciones operativas, riesgos, mantenimiento y resolución de problemas.
2. Mezclar el contenido de los envases de reactivo nuevos (sin perforar) invirtiendo suavemente los envases varias veces antes de cargarlos en el instrumento. No invierta envases abiertos (perforados).

3. Utilizar veinte (20) μL de muestra para cada determinación además de los volúmenes de tara del sistema y del recipiente de las muestras. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para determinar el mínimo volumen de muestra requerido.
4. Los resultados de la muestra se comunican en IU/mL o como reactivas o no reactivas. Consultar la sección “Resultados” para obtener información ampliada sobre comunicación de resultados.

Procedimiento Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la manipulación de las muestras, la configuración de los tests, las solicitudes de tests y las revisiones de los resultados de los tests.

Detalles de la calibración Para todos los ensayos es necesaria una curva de calibración activa. Para el ensayo Access Rubella IgG, se requiere realizar la calibración cada 28 días. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información acerca de la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba del calibrador y la revisión de los datos de calibración.

Control de calidad Los materiales de control de calidad simulan las características de las muestras de los pacientes y son esenciales para controlar el rendimiento del sistema de ensayos inmunoquímicos. Dado que las muestras pueden procesarse en cualquier momento en formato de “acceso aleatorio” en lugar de “por lotes”, deben incluirse materiales de control de calidad en cada período de 24 horas.¹² El uso más frecuente de los controles o el uso de otros controles adicionales se deja a la discreción del usuario, basándose en las buenas prácticas de laboratorio o en los requerimientos de acreditación del laboratorio y en las leyes aplicables. Incluya controles de calidad Access Rubella IgG QC u otros materiales de control de calidad existentes en el mercado que abarquen al menos dos niveles de concentración de compuesto. Siga las instrucciones del fabricante para su reconstitución y conservación. Incluir controles adicionales si es necesario para el programa de control de calidad del laboratorio, según determinen los organismos normativos apropiados. Utilizar los controles de conformidad con los requisitos de las organizaciones de acreditación apropiadas [para las definiciones adecuadas de control de calidad (CC) en Estados Unidos, ver los documentos C24-A3, I/LA18-A2 y I/LA6-A del CLSI]. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información acerca de la revisión de los resultados de control de calidad. En Estados Unidos se sugiere utilizar una norma de 1–3s QC para el control reactivo de nivel bajo. Los resultados de control de calidad que no se encuentran dentro de los rangos aceptables pueden indicar resultados de ensayo no válidos. Examine los resultados de todos los ensayos generados desde la obtención del último punto de prueba de control de calidad aceptable para el analito en cuestión.

Resultados Los resultados de las pruebas de los pacientes son determinados automáticamente por el software del sistema utilizando un modelo matemático de aproximación por splines. La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de la producción de luz medida mediante los datos de calibración almacenados. Los resultados de las pruebas de los pacientes pueden revisarse utilizando la pantalla apropiada. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener instrucciones completas sobre la revisión de los resultados de las muestras.

El nivel de corte de 15 IU/mL se basó en la calibración con el Segundo Patrón Internacional de la OMS y un estudio comparativo de 212 muestras caracterizado por HAI. Como la detección del estado no inmune es clínicamente más importante, se seleccionó un nivel de corte de 15 IU/mL para garantizar la especificidad necesaria para la determinación de inmunidad. Las curvas de Características del Receptor-Operario (ROC) apoyaron la selección del nivel de corte de 15 IU/mL.

- Todas las muestras < 10 IU/mL se consideran no reactivas para la presencia de anticuerpos IgG de rubéola. Se considera que los pacientes con esos resultados tienen ausencia de inmunidad.
- Se considera que las concentraciones entre ≥ 10 IU/mL y < 15 IU/mL son equívocas para determinar la inmunidad a la rubéola. Los estudios sugieren que las personas vacunadas que tengan esos niveles bajos de IgG anti-rubéola muestran una respuesta inmune secundaria después de una segunda vacunación, pero no se han visto expuestos al virus de rubéola no inactivado.⁵ Se debe tomar una

muestra de seguimiento para volver a evaluar el estado inmune. Si la muestra sigue siendo equívoca, puede ser necesario realizar ensayos con otros métodos.

- Se considera que todas las muestras ≥ 15 IU/mL son reactivas para la presencia de IgG de rubéola e indican una infección aguda o pasada o vacunación.

A continuación figura el método recomendado para comunicar los resultados obtenidos:

“Se obtuvieron los siguientes resultados con el EIA Access Rubella IgG. A pesar de la calibración con un preparado de referencia, los valores obtenidos con ensayos de fabricantes diferentes no se pueden utilizar de manera intercambiable. La magnitud de los niveles comunicados de IgG no se puede correlacionar con una titulación final.”

Las muestras pueden medirse con precisión dentro del rango lineal del ensayo (aproximadamente 10 a 500 IU/mL).

- Si una muestra contiene < 10 IU/mL, se deben informar los resultados como no reactivo.
- Si una muestra contiene ≥ 15 IU/mL, comunicar el resultado como positivo (o reactivo) para IgG anti-rubéola; presumiblemente inmune a la infección por rubéola.
- Si una muestra contiene una cantidad superior al valor establecido del mayor Access Rubella IgG Calibrator (S5), debe informarse del resultado como superior a ese valor (es decir, aproximadamente > 500 IU/mL). Alternativamente, diluir un volumen de muestra con 9 volúmenes de Access Rubella IgG Calibrator S0 (cero). Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener instrucciones sobre la introducción de una dilución de la muestra en una solicitud de test. El sistema informa los resultados ajustados para la dilución.

No se ha determinado el significado de los valores en IU/mL superiores al corte y qué constituye un aumento significativo de anticuerpos entre las muestras de pacientes con infecciones agudas y pacientes convalecientes.

Para los pacientes en los que se sospeche una seroconversión precoz o reciente, se debe recoger una segunda muestra de suero tres semanas después y evaluarla junto con la primera muestra de suero para determinar las titulaciones de anticuerpos al virus de la rubéola. Para muestras de suero emparejadas o seriales, la conversión de una concentración no reactiva a reactiva de anticuerpos IgG al virus de la rubéola entre la primera y la segunda muestra de suero se debe considerar evidencia de seroconversión debido a una infección reciente. El laboratorio también debe evaluar las muestras para detectar la presencia de un nivel significativo de anticuerpos IgM anti-rubéola a fin de obtener datos serológicos adicionales que ayuden en el diagnóstico de una infección reciente.

Durante el seguimiento serológico de mujeres gestantes no reactivas para IgG de rubéola, también se recomienda medir los niveles de IgG anti-rubéola, ya que es posible que la aparición de IgG anti-rubéola esté ligeramente retrasada respecto a la de IgM anti-rubéola durante o después de una infección reciente.

Tabla 1: Ejemplos de resultados de IgG anti-rubéola en una sola muestra de suero.

Muestra de suero	Resultado (IU/mL)	Interpretación
Suero 1	0,4	No-reactivo; no inmune.
Suero 2	13,3	Equívoco: anticuerpo específico de la rubéola presente, evaluación adicional para determinar el estado inmune.
Suero 3	21,5	Reactivo. Inmune.
Suero 4	264,3	Reactivo. Inmune.
Suero 5	> 470,0	Reactivo. Inmune.

Tabla 2: Ejemplos de series de resultados con sueros.

Paciente	Muestra	Resultado (IU/mL)	Interpretación
1	1	0,1	Evidencia de seroconversión.
	2	310,1	
2	1	0,1	Evidencia de seroconversión.
	2	9,5	
	3	65,7	
	4	116,2	
3	1	0,2	No evidencia de seroconversión.
	2	1,0	
4	1	55,6	No evidencia de seroconversión.
	2	57,8	
5	1	0,4	Evidencia de seroconversión.
	2	58,9	
	3	118,9	

Limitaciones del procedimiento

1. El rango lineal del ensayo es aproximadamente 10 a 500 IU/mL. Consultar la sección “Resultados” para obtener información sobre interpretación e información de resultados.
2. En los ensayos en los que se utilizan anticuerpos existe la posibilidad de que se produzcan interferencias debido a la presencia de anticuerpos heterófilos en la muestra del paciente. Los pacientes que hayan estado en contacto regularmente con animales o hayan recibido inmunoterapia o procedimientos diagnósticos con inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulinas pueden producir anticuerpos, p.ej. HAMA, que interfieren con los inmunoensayos. Además, otros anticuerpos heterófilos, como los anticuerpos anti-cabra humanos pueden estar presentes en las muestras de los pacientes.^{13,14}
Esos anticuerpos que crean interferencias pueden causar resultados erróneos. Evaluar cuidadosamente los resultados de los pacientes que se sospeche que puedan tener esos anticuerpos.
3. Los resultados del ensayo Access Rubella IgG deben interpretarse a la luz del cuadro clínico total del paciente, incluidos: síntomas, historial clínico, datos de análisis adicionales y otros datos apropiados. El diagnóstico de una infección reciente por el virus de la rubéola sólo se puede establecer sobre la base de una combinación de criterios clínicos y serológicos. El resultado con una sola muestra de suero no constituye prueba suficiente para el diagnóstico de una infección reciente.
4. También se debe evaluar la presencia de anticuerpos IgM al virus de la rubéola como parte del seguimiento serológico de personas con sospecha de infección por el virus de la rubéola, ya que la aparición de anticuerpos IgG de la rubéola puede ocurrir un poco después que la de anticuerpos IgM.
5. Las personas inmunocomprometidas y afecciones tales como infecciones graves y terapia con fármacos inmunosupresores pueden producir una supresión en los niveles de anticuerpos por debajo del umbral de detección del ensayo.
6. No se han establecido las características de las prestaciones del ensayo para pruebas en neonatos o en sangre del cordón umbilical.
7. No se han establecido las características de las prestaciones del ensayo utilizando suero emparejado (de pacientes con infección aguda o convalecientes) para determinar un cambio significativo en las titulaciones de IgG. Para obtener mejores resultados, prediluir las parejas de sueros con valores superiores a 200 IU/mL hasta valores inferiores a 200 IU/mL.

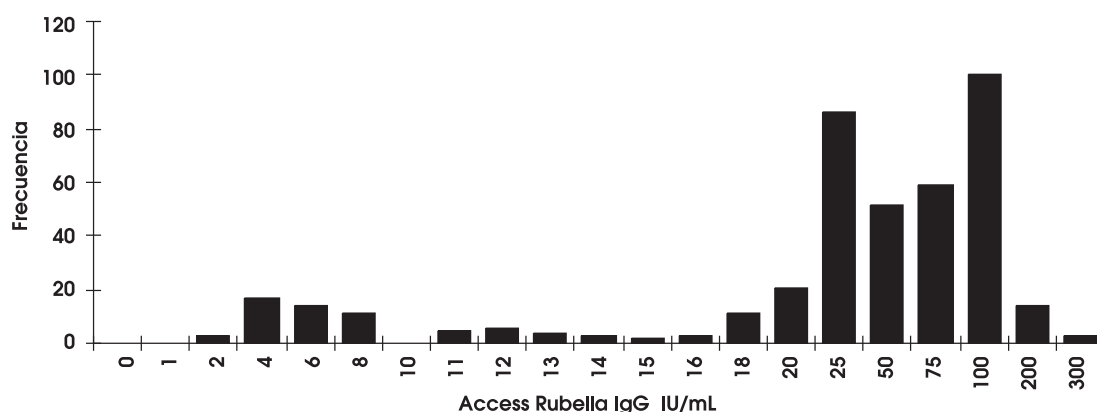
8. El significado de valores de IU/mL por encima del valor de corte y que constituye un incremento de anticuerpos significativo entre muestras de pacientes en fase aguda y fase convaleciente no ha sido determinado.
9. Las características de rendimiento del ensayo no han sido establecidas para sueros que contengan factor reumatoide o anticuerpos ANA.

Valores esperados

La rubéola tiene una distribución normal y normalmente se produce con más frecuencia en primavera e invierno. Las tasas de incidencia varían según el ciclo de la epidemia, el número de personas susceptibles entre la población y el contacto interpersonal dentro del grupo. La enfermedad es más prevalente en niños de 5 a 9 años.² Los estudios serológicos en algunas áreas muestran que el 95% de las mujeres gestantes son seropositivas. En algunos países se realiza un programa de vacunación rutinaria para niños a los 15 meses de edad, aproximadamente.

La prevalencia de resultados reactivos para anticuerpos IgG anti-rubéola fue del 85%, determinada en 414 muestras de suero obtenidas de una población normal de donantes de sangre de Memphis, TN (Estados Unidos) utilizando el ensayo Access Rubella IgG. La distribución de los resultados se muestra en el siguiente histograma.

Access Rubella IgG: Población estadounidense de donantes de sangre.



Características específicas del funcionamiento

Comparación entre métodos

Dos centros independientes en Francia evaluaron las prestaciones clínicas del ensayo Access Rubella IgG en comparación con HAI. Se ensayó un total de 784 pacientes. En el centro 1, 399 muestras eran de mujeres gestantes, a las que se estaba efectuando un seguimiento dentro del ámbito de los controles serológicos obligatorios que se efectúan a las mujeres gestantes en Francia, que incluye el control mensual de las que den resultados seronegativos. Once muestras del centro 1 (todas de mujeres gestantes) dieron resultados equívocos y se eliminaron del cálculo de los resultados. En el centro 2, 290 muestras eran de mujeres gestantes. Diez muestras del centro 2 (todas de mujeres, 8 de ellas gestantes) dieron resultados equívocos y se eliminaron del cálculo de los resultados. Las muestras prospectivas provenían de una población normal, consistente en 28 mujeres gestantes, 21 no gestantes y 1 hombre. Las muestras retrospectivas (congeladas) se utilizaron en estos resultados para acelerar la obtención del número deseado de muestras reactivas y no reactivas a fin de poder evaluar el ensayo de manera suficiente. Es posible que esas muestras hayan pasado por ciclos múltiples de congelación/descongelación. En un estudio interno, se determinó que las prestaciones del ensayo no se veían afectadas por las muestras frescas respecto a las congeladas/descongeladas (hasta tres ciclos). En la Tabla 3 figuran las sensibilidades y especificidades respectivas, así como los intervalos de confianza al 95% correspondientes para las muestras frescas y congeladas. Los estimados de sensibilidad citados son los mejores estimados de las sensibilidades “relativas” de este producto con los datos recogidos. Cabe esperar que el intervalo de confianza al 95% construido con estos datos contenga la sensibilidad

“relativa” con una probabilidad del 95%. La amplitud de los intervalos de confianza al 95% de la sensibilidad depende casi exclusivamente del número de muestras positivas ensayadas.

Tabla 3: Access frente a HAI.

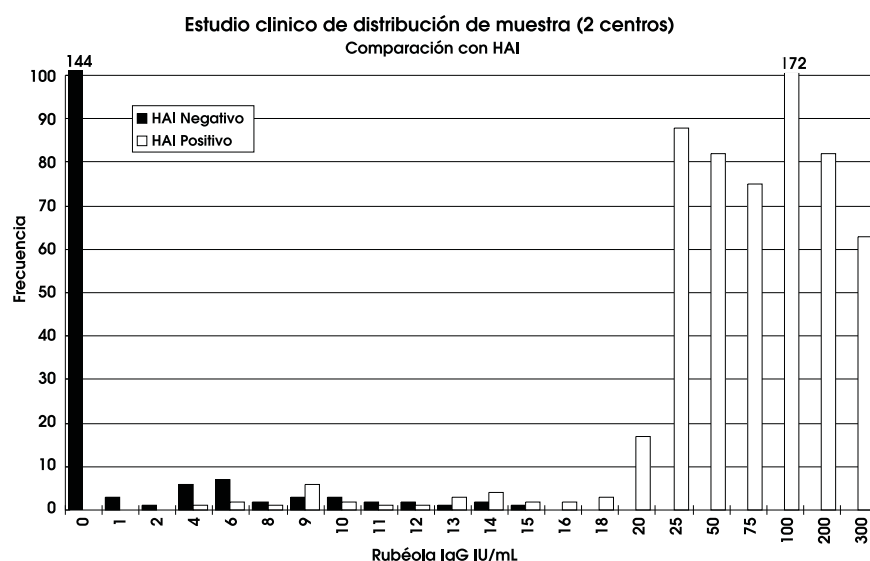
		HAI	+	+	+	–	–	–	Relativa	95%	Relativa	95%
	n	Access	+	–	EQ	EQ	+	–	Sensibilidad (%)	intervalo de confianza	Especificidad (%)	intervalo de confianza
Centro 1	385	congeladas	280	0	1	10	1	93	100	98,7–100	99	94,2–100
Centro 1	25	frescas	22	0	0	0	0	3	100	84,6–100	100	29,2–100
Centro 2	349	congeladas	264	10	10	0	0	65	96	93,4–98,2	100	94,5–100
Centro 2	25	frescas	20	0	0	0	0	5	100	83,2–100	100	47,8–100
TOTAL	784		586	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

La Tabla 4 muestra los resultados en mujeres gestantes y poblaciones no gestantes (hombres y mujeres) de ambos centros. En el centro 1 había un paciente recién nacido y un paciente cuyo sexo se desconocía, que no fueron incluidos. Estas dos muestras no fueron discordantes y fueron reactivas con Access y HAI.

Tabla 4: Población gestante/no gestante.

		HAI	+	+	+	–	–	–	Relativa	95%	Relativa	95%
	n	Access	+	–	EQ	EQ	+	–	Sensibilidad (%)	intervalo de confianza	Especificidad (%)	intervalo de confianza
Centro 1	399	gestantes	291	0	1	10	1	96	100	98,7–100	99	94,4–100
Centro 2	290	gestantes	216	10	8	0	0	56	96	92–97,9	100	93,6–100
Centro 1	5	mujeres	5	0	0	0	0	0	100	47,8–100	NA	NA
Centro 1	4	varones	4	0	0	0	0	0	100	39,8–100	NA	NA
Centro 2	75	mujeres	64	0	2	0	0	9	100	94,4–100	100	66,4–100
Centro 2	9	varones	4	0	0	0	0	5	100	39,8–100	100	47,8–100
TOTAL	782		584	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

El histograma que figura a continuación representa la distribución de las 784 muestras clínicas de la comparación con HAI. Hubo 177 muestras negativas por HAI y 607 positivas por HAI.



Se comparó el ensayo Access Rubella IgG con otros EIA comercialmente disponibles utilizando 306 muestras retrospectivas en un centro del oeste de Estados Unidos. Se identificaron 181 muestras reactivas con ambas pruebas y 79 no reactivas con ambas pruebas. Las 46 muestras restantes fueron reactivas con EIA y no reactivas con Access. De las 44 muestras discordantes, analizadas posteriormente con un ensayo de aglutinación en látex, 25 concordaron con Access.

Resultados del panel del CDC

La siguiente información proviene de un panel de suero obtenido del CDC y ensayado en un centro externo con el ensayo Access Rubella IgG. Los resultados se presentan como medias a fin de transmitir más información sobre las prestaciones de este ensayo con un panel de sueros caracterizados y enmascarados. Esto no implica que el CDC recomiende el ensayo.

El panel consistió en 82 sueros positivos y 18 sueros negativos. El ensayo Access Rubella IgG demostró una concordancia total del 100% con los resultados del CDC, una concordancia del 100% con las muestras positivas y una concordancia del 100% con las muestras negativas.

Resultados biológicos estándar del CDC

Se ensayó la titulación baja (21,0 IU/mL) del el suero humano anti-rubéola de referencia del estándar biológico del CDC puro y diluido al 1:2, según se describe en el documento I/LA6-A del CLSI en tres centros externos. El promedio de los resultados de los tres centros, utilizando el ensayo Access Rubella IgG fue de 25,1 IU/mL para la muestra pura y 11,8 IU/mL para la dilución al 1:2.

Rubéola congénita

Las muestras de suero relacionadas con casos clínicamente documentados de infección congénita por el virus de la rubéola son extremadamente raras; sin embargo, los siguientes datos obtenidos durante las evaluaciones externas del ensayo demuestran una buena concordancia entre la información clínica y los resultados del ensayo obtenidos con el ensayo Access Rubella IgG.

Tabla 5: Rubéola congénita.

Sujeto	Fecha de extracción	Información clínica	Access Rubella IgG (IU/mL)	Titulación por HAI	Rubéola IgM
Caso 1					
madre	8/13/93	10 días después de la erupción	275	≥ 512	positivo
recién nacido	9/30/93	rubéola congénita	> 470	≥ 512	positivo
Caso 2					
madre	7/6/93	70 días después de la erupción	375	≥ 512	equivoco
recién nacido	9/15/93	rubéola congénita	> 470	≥ 512	positivo

Estudios de la respuesta inmune

Se ensayaron muestras múltiples extraídas de pacientes con infección reciente de rubéola o vacunación a fin de evaluar la respuesta inmune. En 38 de 44 de esos pacientes la infección aguda de rubéola se confirmó con un resultado positivo de la prueba de anticuerpos IgM reactivos de rubéola. En el centro 1 se ensayaron 23 muestras de 15 pacientes con infección de rubéola reciente y 22 muestras de 9 pacientes vacunados recientemente. En el centro 2 se ensayaron 21 muestras de 10 pacientes con infección de rubéola reciente y 15 muestras de 7 pacientes vacunados recientemente. En el centro 3 se ensayaron 21 muestras de seroconversión de 3 paneles de pacientes adquiridos a suministradores de suero. El aumento en la IgG de rubéola medido con el ensayo Access Rubella IgG tuvo una buena correlación con el aumento de las titulaciones de IgG de rubéola, detectado por el ensayo comparativo de IgG de rubéola. De las 74 muestras reactivas, determinadas por el método comparativo, Access Rubella IgG identificó 67 como reactivas, 1 como equivoca y 6 como no reactivas. De las 28 muestras no reactivas, determinadas por el método comparativo, Access Rubella IgG identificó 2 como equivocadas y 26 como no reactivas. En la Tabla 6 se muestra la información clínica y los resultados de pruebas adicionales disponibles con las 9 muestras discordantes.

Tabla 6: Resumen de las muestras discordantes.

Paciente	Información clínica	Titulación por HAI [†]	Resultado EIA Access Rubella IgG	Resultado segundo EIA rubéola IgG	Resultado rubéola IgM	Resultado por aglutinación en látex [†]
455	3 días después de la erupción	1:32 positivo	12,1 IU/mL equivoco	35 IU/mL positivo	positivo	> 10 positivo

Tabla 6: Resumen de las muestras discordantes.

Paciente	Información clínica	Titulación por HAI†	Resultado EIA Access Rubella IgG	Resultado segundo EIA rubéola IgG	Resultado rubéola IgM	Resultado por aglutinación en látex†
BOU	tuvo erupción	1:32 positivo	no-reactivo	no efectuado	positivo	> 10 positivo
456	antes de la erupción	1:8 positivo	no-reactivo	no efectuado	negativo	< 10 negativo
461	antes de la erupción	1:8 positivo	no-reactivo	4,5 IU/mL negativo	negativo	< 10 negativo
450	no disponible	1:8 positivo	no-reactivo	no efectuado	negativo	> 10 positivo
458	antes de la erupción	1:32 positivo	no-reactivo	0,8 IU/mL negativo	equivoco	< 10 negativo
447	antes de la vacunación	1:128 positivo	no-reactivo	0,0 IU/mL negativo	negativo	< 10 negativo
T37581	no disponible	no efectuado	13,8 IU/mL equivoco	negativo	positivo	no efectuado
G40955	no disponible	no efectuado	13,6 IU/mL equivoco	negativo	positivo	no efectuado

†La inhibición de la hemaglutinación y la aglutinación en látex detectan IgM e IgG

Las muestras BOU y 455 proceden de pacientes con erupción o sólo tres días después de la erupción. Son IgM positivas y en una fase de seroconversión demasiado precoz para ser reactivas para IgG. Como el resultado con Access fue negativo en la muestra antes de la erupción para el paciente 455, el resultado equivoco con Access con la muestra tres días después de la erupción indica que la titulación de IgG está aumentando.

Las muestras 456, 461, 458 y 447 proceden de pacientes antes de la erupción o vacunación. Ningún otro resultado de pruebas con estas muestras confirma el resultado positivo por inhibición de la hemaglutinación (HAI).

La muestra 450 es de una seroconversión muy precoz, como indican los resultados positivos con HAI y aglutinación en látex (a un nivel de corte de 1:8). El nivel de IgG está aumentando (9,1 IU/mL), pero todavía no es positivo. La siguiente extracción de esta persona, realizada dos meses después, fue claramente positiva, con una titulación por HAI de 1:256 y 210 IU/mL con Access Rubella IgG.

Para las muestras T37581 y G40955, esta extracción es la anterior a la extracción en la que el segundo inmunoensayo enzimático (EIA) pasó de negativo a positivo. Los resultados de IgM son positivos, lo que indica que se está produciendo seroconversión.

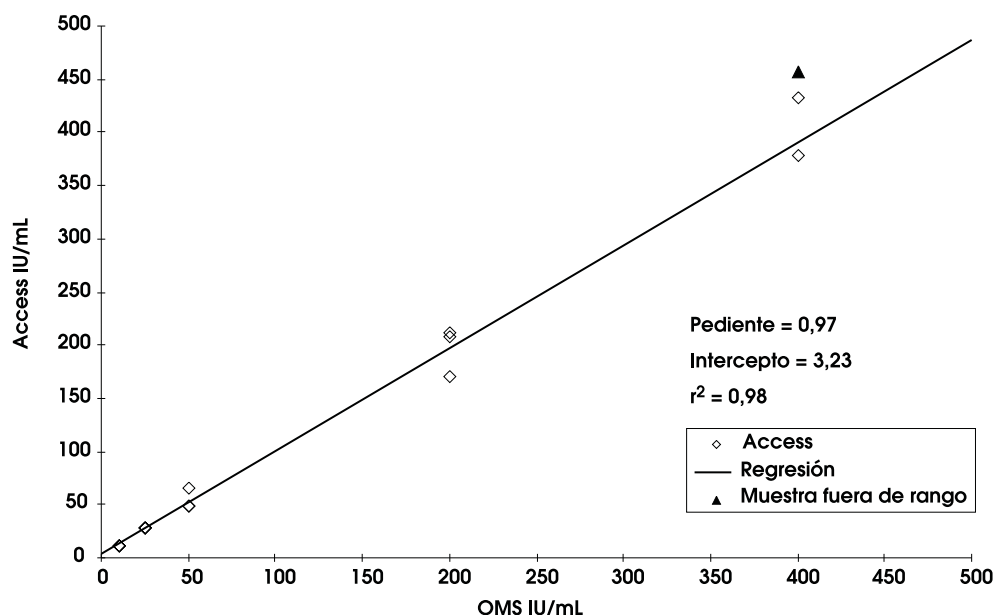
Teniendo en cuenta las seroconversiones muy precoces en esta población de muestras y el hecho de que los niveles de IgG aparecen después de los niveles de IgM detectados por HAI, el rendimiento del ensayo Access Rubella IgG sobre las muestras de respuesta inmune fue muy bueno.

Recuperación de dilución (linealidad)

Linealidad con el patrón de la OMS

Se ensayaron por triplicado cinco diluciones del segundo patrón internacional de la OMS para el suero anti-rubéola. Uno de los tres replicados de la dilución de 400 IU/mL estaba fuera de rango. A fin de no sesgar la regresión lineal, en el gráfico que figura a continuación no figura ninguno de los replicados de esta dilución.

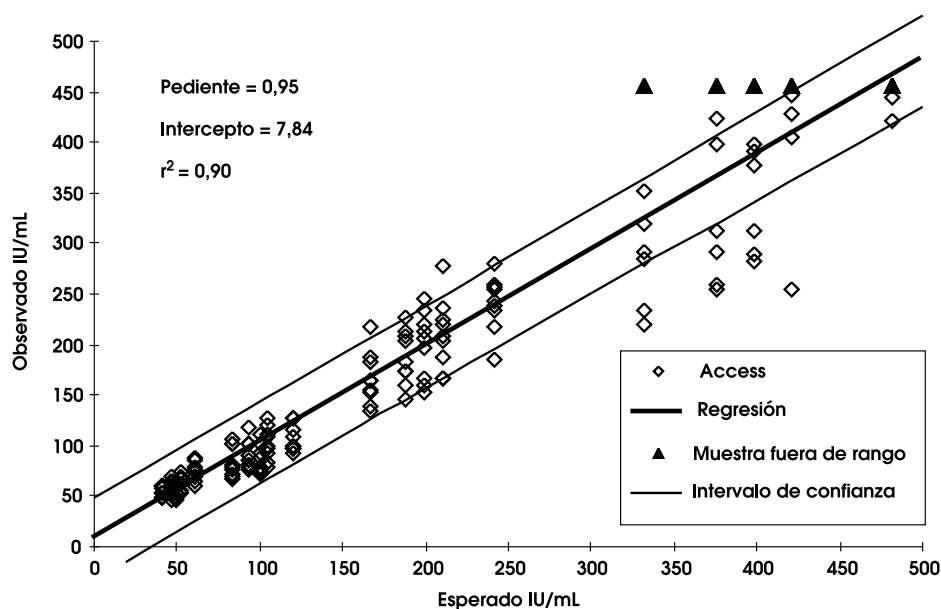
Access Rubella IgG: Diluciones del patrón de la OMS



Linealidad con muestras de pacientes “fuera de rango”

Se efectuaron diluciones de cinco muestras de pacientes “fuera de rango” en las proporciones 1:2, 1:4 y 1:8 y se analizaron por triplicado en tres ensayos diferentes. Los valores esperados para cada muestra de los pacientes eran la media de la dilución 1:2. A continuación se presentan todos los valores observados para las cinco muestras. La línea de regresión se calcula utilizando datos sólo de las diluciones que no tenían muestras “fuera de rango”.

Access Rubella IgG: Cinco muestras y diluciones



Imprecisión

Tres centros (uno interno y dos externos) analizaron dos controles y cuatro muestras por triplicado, dos veces al día durante tres días. Se efectuó una calibración al comenzar el estudio. La imprecisión de la muestra no reactiva se calculó a partir de unidades relativamente ligeras (RLU), todos los demás cálculos utilizaron los valores en IU/mL. En la tabla 7 se resumen los resultados.

Tabla 7: Imprecisión de Access Rubella IgG en tres centros.

Nivel	n	Media	Intraensayos		Intracentros		Imprecisión total	
			DE	% CV	DE	% CV	DE	% CV
QC1 (RLU)	54	44 139	6514	14,8	6426	14,6	7178	16,3
QC2	54	43,9	2,5	5,7	2,6	5,9	2,6	5,9
P2	53	286,5	26,0	9,1	30,7	10,7	33,3	11,6
P3	54	416,4	27,7	6,7	45,6	11,0	48,4	11,6
P4	54	16,8	0,6	3,8	1,0	6,0	1,4	8,2
P6	54	75,6	2,5	3,2	4,1	5,4	4,4	5,8

Reproducibilidad lote a lote

Se ensayaron para cada lote de producto, que figura a continuación, un replicado de 20 muestras no reactivas de pacientes (seleccionadas de un banco de 60 muestras no reactivas de pacientes) y duplicados de cinco muestras reactivas de pacientes. Las 60 muestras no reactivas de pacientes ensayadas fueron no reactivas con el ensayo Access Rubella IgG. A continuación se presentan los resultados para las muestras reactivas de pacientes (en IU/mL).

Tabla 8: Reproducibilidad lote a lote.

Lote	Muestras de los pacientes				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	>458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

Especificidad analítica/Interferencias

Las muestras a las que se han añadido artificialmente hasta 9 g/dL de albúmina, hasta 20 mg/dL de bilirrubina, hasta 3600 mg/dL de trioleína y hasta 2000 mg/dL de hemoglobina, no afectan a la concentración medida de los anticuerpos IgG de rubéola detectados.

Se evaluaron las siguientes muestras y se determinó que no eran reactivas en el ensayo Access Rubella IgG, lo que indica una ausencia de reactividad cruzada y/o reactividad inespecífica con esas muestras. Los resultados no reactivos para Access Rubella IgG se confirmaron con otro método EIA para rubéola IgG.

Tabla 9: Reactividad cruzada e interferencia

Número	Tipo de muestras
16	muestras IgG CMV
17	muestras IgG VEB-VCA
2	muestras IgM VEB-VCA
16	muestras IgG VIH 1
12	muestras IgG VIH 2
5	muestras IgG parotiditis
7	muestras IgM parotiditis
7	muestras IgG Toxo

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

Indicaciones Los calibradores Access Rubella IgG Calibrators están destinados a la calibración del ensayo Access Rubella IgG para la determinación cualitativa y cuantitativa de anticuerpos IgG al virus de rubéola en suero humano utilizando los Sistemas de Inmunoensayo Access.

Resumen y explicación La calibración de ensayos cuantitativos es el proceso mediante el cual se analizan muestras con concentraciones de analito conocidas (es decir, calibradores del ensayo) para medir la respuesta. La relación matemática entre las respuestas medidas y las concentraciones de analito conocidas establecen la curva de calibración. Dicha relación matemática, o curva de calibración, se utiliza para convertir las medidas de RLU (Unidad de Luz Relativa) de las muestras de los pacientes a concentraciones de analito cuantitativas específicas.

Correlación El mesurando (analito) de los calibradores Access Rubella IgG Calibrators es trazable a segundo patrón internacional de la OMS para suero anti-rubéola (2° ISP). El proceso de correlación está basado en la norma EN ISO 17511.

Los valores asignados se establecieron utilizando muestras representativas de este lote de calibradores y son específicos de los métodos de ensayo de los reactivos Access. Los valores asignados mediante otras métodos pueden ser distintos. En caso de presentarse estas diferencias, pueden ser debidas a apartamientos sistemáticos entre los distintos métodos de ensayo.

**Información
sobre el
producto**

Access Rubella IgG Calibrators

Cat. Núm. 34435: S0–S5, 1,0 mL/vial

- Se suministra listo para utilizar.
- Debe conservarse en posición vertical y en frigorífico, a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Mezclar el contenido invirtiendo suavemente antes de usar. Evitar la formación de burbujas.
- Permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacena a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Por lo general el vial abierto se mantiene estable hasta la fecha de caducidad que figura en las etiquetas de los viales siempre que sean correctamente manipulados y almacenados.
- La presencia de valores de control fuera de rango es un indicio de un posible deterioro.
- Consultar en la tarjeta de calibración las concentraciones exactas.

S0:	Suero equino con 0 IU/mL anti-rubéola IgG, y azida sódica al < 0,1%.
S1, S2, S3, S4, S5:	Suero equino y plasma desfibrinado humano conteniendo aproximadamente 10, 25, 50, 200 y 500 IU/mL de IgG humana anti-rubéola y azida sódica al < 0,1%.
Tarjeta de calibración:	1

Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe

utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.

- Se ha analizado el material de origen humano utilizado en la preparación del reactivo y se ha encontrado negativo o no reactivo frente al virus de la Hepatitis B, la Hepatitis C (VHC) y frente al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1 y VIH-2). Considerando que, en la actualidad, no existen métodos analíticos que garanticen la ausencia absoluta de agentes infecciosos, los reactivos, así como las muestras de los pacientes, deben manipularse como si fueran transmisores potenciales de enfermedades infecciosas.¹⁵
- La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo y cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Al desechar los líquidos, debe lavarse con abundante agua para evitar la acumulación de azidas.¹⁰
- La Hoja de Datos de Seguridad (MSDS) puede obtenerse previa solicitud.

Procedimiento	Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la teoría de calibración, la configuración de calibradores, la introducción de solicitud de la prueba de calibración y la revisión de los datos de calibración.
----------------------	---

Detalles de la calibración	Los calibradores Access Rubella IgG Calibrators se suministran a seis niveles - cero y aproximadamente 10, 25, 50, 200 y 500 IU/mL, preparado a partir de suero equino y de plasma desfibrinado humano positivo para IgG anti-rubéola. Los datos de calibración del ensayo son válidos durante un plazo de hasta 28 días. Los calibradores se analizan por duplicado.
-----------------------------------	--

Limitaciones del procedimiento	Si existen indicios de contaminación microbiana o de turbidez excesiva en un reactivo, debe desecharse el vial.
---------------------------------------	---

RUBELLA IgG QC

REF 34439

Indicaciones El Access Rubella IgG QC tiene por objeto el control del rendimiento del sistema del ensayo Access Rubella IgG.

Resumen y explicación Los materiales de control de calidad simulan las características de las muestras de los pacientes y son esenciales para controlar el rendimiento del sistema de inmunoensayo Access Rubella IgG. Asimismo, forman parte integral de las buenas prácticas de laboratorio.^{12,16,17,18,19,20,21} Cuando se realizan ensayos con reactivos Access para los anticuerpos IgG al virus de rubéola, deben incluirse materiales de control de calidad para validar la integridad de los ensayos. Los valores ensayados deben encontrarse dentro del rango aceptable si el sistema de ensayo funciona correctamente.

Correlación El mesurando (analito) de los controles de calidad Access Rubella IgG QC es trazable a segundo patrón internacional de la OMS para suero anti-rubéola (2° ISP). El proceso de correlación está basado en la norma EN ISO 17511.

Los valores asignados se establecieron utilizando muestras representativas de este lote de QC y son específicos de los métodos de ensayo de los reactivos Access. Los valores asignados mediante otros métodos pueden ser distintos y en caso de que se observen diferencias, estas pueden ser debidas a los sesgos del método de ensayo.

**Información
sobre el
producto**

Access Rubella IgG QC

Cat. Núm. 34439: 2,5 mL/vial, 3 viales cada nivel

- Se suministra listo para utilizar.
- Debe conservarse en posición vertical y en frigorífico, a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Mezclar el contenido invirtiendo suavemente antes de usar. Evitar la formación de burbujas.
- Permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacena a una temperatura de 2 a 10 °C.
- Después del uso inicial, los viales se mantienen estables durante 30 días siempre que sean correctamente manipulados y almacenados.
- La presencia de valores de control fuera de rango es un indicio de un posible deterioro.
- Consultar en la Tarjeta de Valores QC los valores medios y la desviación estándar (DE).

QC 1:	Plasma desfibrinado humano con azida sódica al < 0,1%: no contiene niveles detectables de IgG anti-rubéola, ensayados con el ensayo Access Rubella IgG.
QC 2:	Plasma desfibrinado humano con azida sódica al < 0,1%: contiene un bajo nivel de IgG anti-rubéola (media diana 22–43 IU/mL), ensayado con el ensayo Access Rubella IgG.
Tarjeta de Valores QC:	1

**Advertencia y
precauciones**

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Las muestras de los pacientes y los hemoderivados pueden procesarse rutinariamente con un mínimo de riesgo utilizando el procedimiento descrito. No obstante, deben manipularse dichos productos como potencialmente infecciosos con arreglo a las precauciones universales y a las buenas prácticas de laboratorio clínico, independientemente de su origen, tratamiento o certificación previa. Debe

utilizarse un desinfectante apropiado para la descontaminación. Deben conservarse y eliminarse dichos materiales y sus envases con arreglo a las normas y directrices locales.

- Se ha analizado el material de origen humano utilizado en la preparación del reactivo y se ha encontrado negativo o no reactivo frente al virus de la Hepatitis B, la Hepatitis C (VHC) y frente al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1 y VIH-2). Considerando que, en la actualidad, no existen métodos analíticos que garanticen la ausencia absoluta de agentes infecciosos, los reactivos, así como las muestras de los pacientes, deben manipularse como si fueran transmisores potenciales de enfermedades infecciosas.¹⁵
- La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo y cobre y formar azidas metálicas muy explosivas. Al desechar los líquidos, debe lavarse con abundante agua para evitar la acumulación de azidas.¹⁰
- La Hoja de Datos de Seguridad (MSDS) puede obtenerse previa solicitud.

Procedimiento	Determinar la concentración de los anticuerpos IgG al virus de rubéola en los materiales Access Rubella IgG QC utilizando el Sistema de Inmunoensayo Access del mismo modo que al analizar las muestras de los pacientes. Dado que las muestras pueden procesarse en cualquier momento en formato de “acceso aleatorio” en lugar de “por lotes”, deben incluirse materiales de control de calidad en cada período de 24 horas. ¹² El uso más frecuente de los controles o el uso de otros controles adicionales se deja a la discreción del usuario, basándose en las buenas prácticas de laboratorio o en los requerimientos de acreditación del laboratorio y en las leyes aplicables. Consulte los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para obtener información sobre la teoría de control de calidad, la configuración de los controles, la introducción de solicitudes de ensayo de la muestra de control de calidad y la revisión de los datos de control de calidad.
----------------------	--

Limitaciones del procedimiento	<ol style="list-style-type: none">1. Los controles de calidad deben utilizarse en las 24 horas anteriores al ensayo de las muestras de pacientes. Incluir controles adicionales si es necesario para el programa de control de calidad del laboratorio, según determinen los organismos normativos apropiados.2. Utilizar los controles de calidad de conformidad con los requisitos de las organizaciones de acreditación apropiadas [para las definiciones adecuadas de control de calidad (CC) en Estados Unidos, ver los documentos C24-A3, I/LA 18-A2 y I/LA6-A del CLSI]. Los usuarios deben consultar los manuales del sistema correspondientes o el sistema de ayuda para determinar las instrucciones sobre el uso de las funciones de Control de Calidad y la selección de normas de QC.3. En Estados Unidos se sugiere utilizar una norma de 1–3s QC para el control reactivo de nivel bajo.4. Los resultados de control de calidad que no se encuentran dentro de los rangos aceptables pueden indicar resultados de ensayo no válidos. Examinar los resultados de todos los ensayos generados desde la obtención del último punto de prueba de control de calidad aceptable para el analito en cuestión.5. Si existen indicios de contaminación microbiana o de turbidez excesiva en un reactivo, debe desecharse el vial.
---------------------------------------	---

Valores esperados	Los valores medios esperados (0) y las desviaciones estándar (σ) para los controles Access Rubella IgG QC (QC1 y QC2) figuran en la tarjeta de valores QC incluida en el kit inicial de Access Rubella IgG configuración del sistema de control de calidad del ensayo. Cada laboratorio establecerá sus propios criterios de aceptabilidad seleccionando las normas de QC a aplicar a los resultados de control. Los resultados de control individuales deben estar dentro del intervalo adecuado; no obstante cada laboratorio deberá actualizar la media y la desviación estándar una vez haya obtenido datos suficientes. ^{20,21}
--------------------------	---

Destinazione d'uso Il test Access Rubella IgG è un immunodosaggio in chemiluminescenza con particelle paramagnetiche per la determinazione qualitativa e quantitativa degli anticorpi IgG diretti verso il virus della rosolia nel siero umano con Access Immunoassay Systems. Il test Access Rubella IgG è utilizzato nella diagnosi dell'infezione di rosolia e nella determinazione dell'immunità.

Caratteristiche generali La rosolia è una malattia virale a diffusione mondiale. L'infezione ha un decorso solitamente benigno, a volte persino asintomatica in bambini o adulti. Le manifestazioni cliniche comprendono un'eruzione cutanea generalizzata su tutto il corpo, temperatura non elevata, mal di testa, e talvolta mal di gola. Le infezioni all'utero, soprattutto durante i primi quattro mesi di gravidanza, possono causare difetti congeniti quali sordità, cardiopatie, cataratta o glaucoma, e a volte anche la morte del feto.^{1,2}

La determinazione di anticorpi specifici anti-rosolia è di grande rilevanza a causa del rischio teratogeno correlato ad un'infezione primaria di rosolia all'inizio della gravidanza. Le prime metodiche utilizzate per la determinazione anticorpale comprendevano la neutralizzazione del siero, la fissazione del complemento o l'immunofluorescenza. Tali procedure sono tuttora di difficile realizzazione e presentano problemi intrinseci di riproducibilità. In seguito, le tecniche di inibizione della emoagglutinazione hanno consentito una più rapida diagnosi sia dello stato infettivo acuto che dello stato immunologico del paziente.^{3,4,5}

Nel 1971, Engvall e Perlmann hanno descritto le prime procedure di dosaggio immunoenzimatico. Lo sviluppo di tali metodiche ha contribuito a migliorare la specificità e la sensibilità nelle tecniche di ricerca con antigeni ed anticorpi anche nel campo della diagnosi di rosolia.⁵

La presenza di anticorpi IgG anti-rosolia in una donna prima del concepimento, assicura una protezione fetale contro infezioni virali da rosolia durante la gravidanza. L'efficacia della vaccinazione è dimostrata dalla presenza degli anticorpi IgG anti-rosolia nel siero in seguito ad immunizzazione. La comparsa o l'aumento significativo delle concentrazioni di IgG specifiche in due campioni di siero prelevati almeno a due settimane di distanza l'uno dall'altro è indice di infezione da rosolia, anche in pazienti asintomatici.⁵

Principio del metodo Il test Access Rubella IgG è un dosaggio immunoenzimatico con tecnica indiretta. Quando il campione viene aggiunto alla cuvetta di reazione insieme a particelle paramagnetiche rivestite con antigene di membrana,^{6,7,8,9} gli anticorpi anti-rosolia si legano all'antigene. Dopo l'incubazione nella cuvetta di reazione, la separazione in un campo magnetico e il lavaggio rimuovono i materiali non legati alla fase solida. Si aggiunge quindi il coniugato formato da fosfatasi alcalina - anticorpi monoclonali anti IgG umane, che si lega agli anticorpi IgG adesi alle particelle. Una seconda fase di separazione seguita da lavaggio rimuove il coniugato non legato. Un substrato chemiluminescente, Lumi-Phos* 530, viene aggiunto alla cuvetta e la luce generata dalla reazione è misurata con un luminometro. La produzione di luce è direttamente proporzionale alla concentrazione di anticorpi IgG anti-rosolia presente nel campione. La quantità di analita nel campione viene determinata mediante una curva di taratura a più punti memorizzata nel sistema e standardizzata in base al preparato di riferimento del WHO (2 Preparato Standard Internazionale per Siero Anti-Rosolia).

Caratteristiche del prodotto **Kit di reagenti Access Rubella IgG**
Cat. N. 34430: 100 determinazioni, 2 confezioni, 50 test/confezione

- Pronti per l'uso.
- Conservare in posizione verticale a una temperatura di 2–10°C.
- Mantenere a una temperatura di 2–10°C per almeno due ore prima dell'utilizzo sullo strumento.

- Stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se conservati a una temperatura di 2–10°C.
- Stabili per 28 giorni dopo l'apertura se conservati a 2–10°C.
- Segni di possibile deterioramento sono la rottura dello strato elastomerico sulla confezione o valori di controllo fuori range.
- Scartare la confezione di reagente qualora risulti danneggiata (p.e., rottura dello strato elastomerico).

R1a:	Particelle paramagnetiche rivestite di antigene di rosolia (ceppo HPV 77) purificato in gradiente di saccarosio sospese in tampone TRIS-salino, con albumina sierica bovina (BSA), < 0,1% di sodio azide e 0,1% di ProClin** 300.
R1b:	Tampone TRIS-salino, con tensioattivo, BSA, < 0,1% di sodio azide e 0,1% di ProClin 300.
R1c:	Anticorpi monoclonali di topo anti IgG umane (clone 125 A 15); - Coniugato fosfatasi alcalina (bovina) in tampone TRIS-salino con tensioattivo, glicerina, BSA, proteina di topo, < 0,1% di sodio azide.

Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Campioni di pazienti e prodotti emoderivati possono essere analizzati di routine con rischio minimo osservando la procedura indicata. Tuttavia, maneggiare questi prodotti come fonte potenziale di infezione, indipendentemente dall'origine, dal trattamento o da precedente certificazione, adottando le precauzioni adeguate e seguendo le corrette pratiche cliniche di laboratorio. Per la decontaminazione, utilizzare un disinfettante adeguato. Per la conservazione e lo smaltimento di queste sostanze e dei loro contenitori, attenersi scrupolosamente alle locali norme di legge in materia.
- La sodio azide potrebbe reagire con le tubature in piombo e in rame formando azidi metalliche altamente esplosive. Smaltire i liquidi con abbondante acqua per evitare l'accumulo di azide.¹⁰
- Xi. Irritante: 0,1% ProClin 300.



R 43: Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.
S 28-37: In caso di contatto con la pelle lavarsi immediatamente ed abbondantemente con acqua e sapone. Usare guanti adatti.

- L'antigene di rosolia che riveste le particelle paramagnetiche è stato sottoposto a un processo di purificazione. Tuttavia, maneggiare ed eliminare le confezioni di reagenti come se si trattasse di materiale potenzialmente infettivo.
- La concentrazione di IgG anti-rosolia presente in un determinato campione ottenuta con tests di diverse aziende può variare a causa di differenze nei metodi e nella specificità dei reagenti.
- La scheda di sicurezza del materiale (MSDS) è disponibile su richiesta.

Prelievo e preparazione del campione

1. Campione ideale è il siero. Per valutare lo stato immunitario, prelevare un unico campione di siero. Per valutare la siero-conversione provocata da un'infezione recente (conversione del siero di un singolo paziente da negativo a positivo), prelevare due campioni di siero a tre settimane di distanza l'uno dall'altro, quindi esaminare entrambi i sieri all'interno della stessa serie.
2. Per la manipolazione, l'analisi e la conservazione dei campioni di sangue attenersi alle seguenti raccomandazioni:¹¹
 - Prelevare i campioni di sangue attenendosi alle precauzioni di routine per il prelievo venoso.
 - Lasciar coagulare completamente i campioni di siero prima della centrifugazione.
 - Tenere le provette sempre sigillate.
 - Entro due ore dalla centrifugazione, trasferire almeno 500 µL di campione privo di cellule in una provetta di conservazione. Richiudere immediatamente la provetta con forza.
 - Conservare i campioni sigillati a temperatura ambiente (15–30°C) per un massimo di otto ore.
 - Qualora il dosaggio non venisse completato entro otto ore, refrigerare i campioni a una temperatura di 2–8°C.
 - Qualora il dosaggio non venisse completato entro 48 ore o in caso di spedizione, congelare il campione ad almeno -20°C.

3. Per preparare i campioni osservare le seguenti linee guida:
 - Assicurarsi che la fibrina e la sostanza cellulare residua siano state rimosse prima di effettuare l'analisi.
 - Per la centrifugazione, seguire le istruzioni del produttore delle provette di prelievo del sangue.
4. Ciascun laboratorio deve determinare l'accettabilità delle proprie provette di prelievo e dei prodotti per la separazione del siero. Tali prodotti possono presentare variazioni da produttore a produttore e, talvolta, da lotto a lotto.
5. Evitare di congelare e scongelare i campioni più volte. Uno studio di 10 campioni di siero nel range 0–73 IU/mL (con sei campioni vicini al cutoff) indica che i campioni possono essere congelati e scongelati un massimo di tre volte.

Materiali forniti

R1 Kit di reagenti Access Rubella IgG

Materiali necessari ma non forniti

1. Calibratori: Access Rubella IgG Calibrators
Forniti a zero e approssimativamente a 10, 25, 50, 200 e 500 IU/mL.
Cat. N. 34435
2. Controlli di Qualità: Access Rubella IgG (QC) o altro materiale di controllo disponibile in commercio. Sono forniti un controllo negativo e un controllo positivo basso (media target 22–43 IU/mL).
Cat. N. 34439
3. Substrato: Access Substrate
Cat. N. 81906
4. **Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Tampone di Lavaggio: Access Wash Buffer II, Cat. N. A16792
UniCel DxI:
Tampone di Lavaggio: UniCel DxI Wash Buffer II, Cat. N. A16793

Commenti Procedurali

1. Consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system per la descrizione specifica di: installazione, avvio, principi di funzionamento, caratteristiche specifiche del sistema, istruzioni operative, procedure di taratura, limiti operativi e precauzioni, rischi, manutenzione e riparazione guasti.
2. Mescolare il contenuto delle confezioni nuove (sigillate) di reagenti capovolgendole delicatamente più volte prima di caricarle nello strumento. Non capovolgere confezioni aperte (forate).
3. Per ogni determinazione utilizzare venti (20) µL di campione oltre ai volumi morti del bicchierino per campioni e del sistema. Per il volume minimo di campione necessario consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.
4. Il risultati dei campioni sono riportati in IU/mL, ovvero come positivi o negativi. Consultare la sezione "Risultati" per ulteriori informazioni su come riportare i risultati.

Procedura

Per informazioni su: gestione dei campioni, configurazione dei test, richiesta test e visualizzazione dei risultati dei test, consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

Dettagli di taratura

Per tutti i test è necessaria una curva di taratura attiva. Per il test Access Rubella IgG, è necessaria una taratura ogni 28 giorni. Per istruzioni dettagliate su principi di taratura, configurazione dei calibratori, inserimento di richieste test sui calibratori e visualizzazione dei dati di taratura, consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

Controllo di Qualità

I materiali utilizzati per il controllo di qualità simulano le caratteristiche dei campioni dei pazienti e sono essenziali per monitorare la validità di sistema delle analisi immunochimiche. Poiché i campioni possono essere analizzati in qualunque momento in accesso "random" anziché in "batch", si raccomanda di utilizzare i materiali di controllo di qualità ogni 24 ore.¹² Un utilizzo più frequente dei controlli o l'uso di controlli supplementari è lasciato alla discrezione dell'utente, nel rispetto delle corrette pratiche di laboratorio, dei requisiti di accreditamento dei laboratori e delle leggi applicabili. Utilizzare controlli di qualità Access Rubella IgG QC o altri materiali di controllo di qualità disponibili in commercio che

coprono almeno due livelli di analita. Seguire le istruzioni del produttore per la ricostituzione e la conservazione. Aggiungere ulteriori controlli se richiesto dal programma di controllo di qualità del laboratorio, in base alle direttive degli organi normativi competenti. Utilizzare i controlli secondo i requisiti degli organismi di controllo competenti (per le corrette definizioni dei QC negli U.S.A., consultare i documenti CLSI C24-A3, I/LA18-A2, e I/LA6-A). Consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system per istruzioni circa l'uso dei Controlli di Qualità e per la selezione delle norme di QC. Negli USA, si suggerisce di avvalersi della regola di QC 1–3s per un controllo positivo basso. I risultati dei controlli di qualità che non rientrano nei range accettabili possono essere indice di risultati di analisi non valide. Esaminare tutti i risultati d'analisi dall'ultimo punto test di controllo di qualità accettabile per questo analita.

Risultati

I risultati dei test eseguiti sui campioni dei pazienti vengono determinati automaticamente dal software del sistema utilizzando un modello matematico “smoothing spline”. La quantità di analita presente nel campione viene determinata in base alla produzione di fotoni misurata mediante i dati di taratura memorizzati nel sistema. I risultati dei test dei pazienti possono essere visualizzati mediante la videata appropriata. Per istruzioni dettagliate sulla visualizzazione dei risultati dei campioni, consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

Il valore di cutoff di 15 IU/mL è stato ottenuto mediante una taratura eseguita in base al Secondo Preparato Internazionale Standard dell'OMS e su uno studio comparativo di 212 campioni caratterizzati dal test HAI. Poiché clinicamente è più importante rilevare uno stato di non immunizzazione, si è scelto un valore di cutoff di 15 IU/mL per assicurare la specificità necessaria alla determinazione di immunità. La selezione di un cutoff di 15 IU/mL è stata supportata da curve caratteristiche Ricevitore-Operatore (ROC).

- Tutti i campioni d'analisi < 10 IU/mL sono considerati non-reattivi alla presenza di anticorpi IgG anti-rosolia. I pazienti che presentano questi valori sono considerati privi di immunità.
- Valori compresi tra ≥ 10 IU/mL e < 15 IU/mL sono considerati reattivi ai fini dell'immunità alla rosolia. Alcuni studi ipotizzano che individui vaccinati che presentano tali bassi livelli di IgG anti-rosolia mostrano in effetti una risposta immunitaria secondaria in seguito a rivaccinazione, ma non sono stati esposti al virus della rosolia vero e proprio.⁵ E' necessario prelevare un campione di follow-up per valutare ulteriormente lo stato immunitario del paziente. Se tale campione risultasse ancora incerto, si consiglia di ricorrere ad altri metodi di analisi.
- Tutti i campioni in esame ≥ 15 IU/mL sono considerati positivi alla presenza di anticorpi IgG anti-rosolia e sono indici di infezione acuta o pregressa, o di vaccinazione.

Per riportare i risultati ottenuti, si consiglia di procedere secondo la procedura di seguito indicata:

“I seguenti risultati sono stati ottenuti con il metodo Access Rubella IgG EIA. Sebbene la taratura sia stata effettuata con un preparato di riferimento, i valori ottenuti con metodi d'analisi di produttori diversi possono non essere intercambiabili. La grandezza del valore riportato di IgG non può essere correlata al titolo di endpoint.”

I campioni possono essere misurati accuratamente nel range lineare dell'analisi (approssimativamente 10–500 IU/mL).

- Se un campione contiene < 10 IU/mL, riportare i risultati come negativi.
- Se un campione contiene ≥ 15 IU/mL, riportarlo come positivo agli anticorpi IgG anti-rosolia, cioè si presume immune all'infezione da rosolia.
- Se un campione contiene una quantità superiore al valore indicato per il calibratore più elevato Access Rubella IgG Calibrator (S5), riportare i risultati come superiori a quel valore (p.e. > approssimativamente 500 IU/mL). In alternativa, diluire un volume di campione con 9 volumi del calibratore Access Rubella IgG Calibrator S0 (zero). Per istruzioni su come inserire una diluizione di campione in una richiesta test consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system. Il sistema riporta i risultati adattati alla diluizione.

Il significato dei valori di IU/mL superiori al cutoff e ciò che costituisce un aumento significativo della concentrazione di anticorpi tra campioni in fase acuta ed in fase convalescenziiale non è ancora stato determinato.

Per i pazienti con sospetta sieroconversione pregressa o recente, è necessario prelevare un secondo campione di siero a distanza di tre settimane e valutarlo insieme al primo campione di siero, per determinare il titolo di anticorpi IgG anti-rosolia. Per campioni di siero accoppiati o in serie, una conversione da negativa a positiva nelle concentrazioni di anticorpi IgG anti-rosolia, tra il primo e il secondo campione di siero, deve essere considerata indice di sieroconversione dovuta a infezione recente. Per ottenere ulteriori dati sierologici volti alla diagnosi di un'infezione recente, si devono inoltre esaminare i campioni per la presenza di concentrazioni significative di anticorpi IgM anti-rosolia.

Nel corso del follow-up sierologico di donne gravide negative alla presenza di IgG anti-rosolia, si consiglia di misurare inoltre le IgM anti-rosolia, in quanto è possibile che, durante o dopo un'infezione recente, la comparsa di IgG anti-rosolia sia leggermente ritardata rispetto a quella delle IgM anti-rosolia.

Tabella 1: Esempi di risultati del test rubella IgG su sieri singoli.

Campione di siero	Risultato (IU/mL)	Interpretazione
Siero 1	0,4	Non-reattivo; non immune.
Siero 2	13,3	Dubbio: sono presenti anticorpi specifici anti-rosolia, esaminare ulteriormente il campione per determinare lo stato immunitario del paziente.
Siero 3	21,5	Reattivo. Immune.
Siero 4	264,3	Reattivo. Immune.
Siero 5	> 470,0	Reattivo. Immune.

Tabella 2: Esempi di risultati di test su campioni di siero appaiati o seriali.

Paziente	Campione	Risultato (IU/mL)	Interpretazione
1	1	0,1	Sieroconversione evidente.
	2	310,1	
2	1	0,1	Sieroconversione evidente.
	2	9,5	
	3	65,7	
	4	116,2	
3	1	0,2	Non evidenza di sieroconversione.
	2	1,0	
4	1	55,6	Non evidenza di sieroconversione.
	2	57,8	
5	1	0,4	Sieroconversione evidente.
	2	58,9	
	3	118,9	

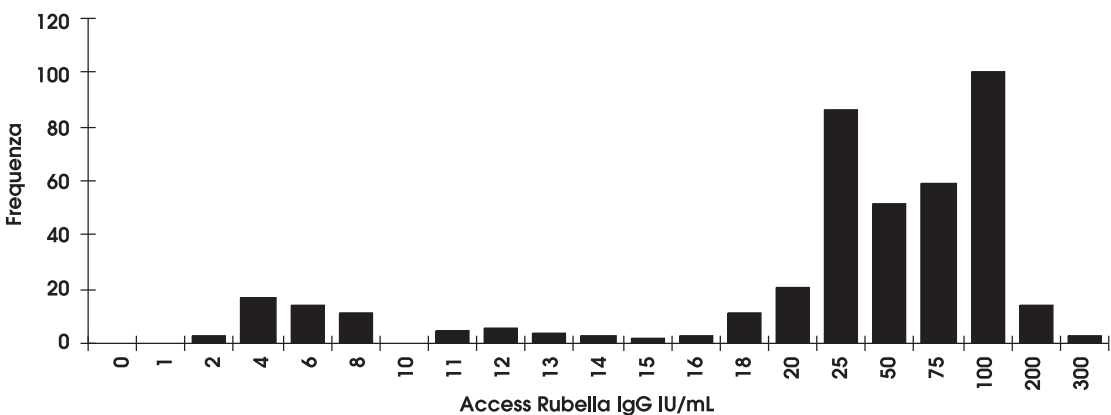
**Limitazioni
della
procedura**

1. Il range lineare dell'analisi è approssimativamente 10–500 IU/mL. Consultare la sezione “Risultati” per informazioni su come interpretare e riportare i risultati.
2. Nei test anticorpali, esiste la possibilità di interferenza degli anticorpi eterofili presenti nei campioni dei pazienti. I pazienti regolarmente a contatto con animali o sottoposti a immunoterapia o a procedure diagnostiche a base di immunoglobuline o frammenti di immunoglobuline possono produrre anticorpi, p.e. HAMA, che interferiscono con gli immunodosaggi. Inoltre, i campioni dei pazienti possono presentare altri anticorpi eterofili quali gli anticorpi umani anti-capra.^{13,14}
Tali anticorpi interferenti possono portare a risultati errati. Valutare attentamente i risultati di pazienti che potrebbero presentare questi anticorpi.
3. I risultati del test Access Rubella IgG devono essere interpretati alla luce del quadro clinico completo del paziente che comprenda: sintomatologia, anamnesi clinica, risultati di altri test e altre informazioni appropriate. E' possibile effettuare la diagnosi di una infezione recente da virus della rosolia soltanto sulla base di criteri sia clinici che sierologici. Il risultato di un singolo campione di siero non costituisce prova sufficiente per la diagnosi di una infezione recente.
4. La presenza di anticorpi IgM diretti verso il virus della rosolia deve essere valutata come parte del controllo sierologico di individui con sospetta infezione da virus della rosolia, in quanto la comparsa di anticorpi IgG anti-rosolia può verificarsi leggermente in ritardo rispetto a quella degli anticorpi IgM anti-rosolia.
5. Si possono verificare concentrazioni anticorpali al di sotto della soglia di determinazione dell'analisi, nel caso di soggetti con compromissione del sistema immunitario, nonché in pazienti affetti da alcune patologie, quali le infezioni gravi, o quelli sottoposti a terapia farmacologica immunosoppressiva.
6. Non si sono ancora stabilite le prestazioni del metodo per i test condotti su neonati o su sangue del cordone ombelicale.
7. Non sono state stabilite caratteristiche specifiche del metodo con test condotti su sieri appaiati (in fase acuta e convalescenziiale) per determinare un cambiamento significativo nel titolo IgG. Per migliori risultati, pre-diluire i sieri appaiati con valori superiori a 200 IU/mL in modo da ottenere valori inferiori a 200 IU/mL.
8. Non è stato determinato il significato dei valori IU/mL sopra il cut-off né ciò che costituisce un aumento anticorpale significativo fra i campioni di pazienti in fase acuta e in fase convalescenziiale.
9. Non sono ancora state definite le caratteristiche specifiche del metodo con sieri contenenti fattore reumatoide o ANA.

Valori attesi La Rosolia ha una diffusione mondiale e si verifica di solito più frequentemente in primavera e nei mesi invernali. I tassi di incidenza variano a seconda del ciclo epidemico, del numero di soggetti non immunizzati in una popolazione e dei contatti interpersonali all'interno del gruppo. Questa patologia è più diffusa fra i bambini di età compresa fra i 5 e i 9 anni.² Studi sierologici in alcune aree dimostrano che fino al 95% delle donne gravide sono sieropositive. Diversi paesi hanno messo in atto un programma di immunizzazione di routine per bambini di 15 mesi circa d'età.

In uno studio condotto a Memphis (TN), negli U.S.A., su 414 campioni di siero prelevati da una popolazione di donatori sani, utilizzando il test Access Rubella IgG, la prevalenza di risultati positivi agli anticorpi IgG anti-rosolia è risultata dell'85%. La distribuzione dei risultati è riportata nel seguente istogramma.

Access Rubella IgG: Screening di una popolazione di donatori Americani.



**Caratteristiche
specifiche di
sistema**

Confronto metodiche

In Francia, due centri indipendenti hanno confrontato la validità clinica del test Access Rubella IgG vs. il test HAI, esaminando un totale di 784 pazienti. Nel centro n. 1, 399 dei campioni sono stati prelevati da donne gravide, seguite nel quadro dello studio sierologico obbligatorio condotto in Francia sulle donne gravide che prevede il monitoraggio mensile di quelle che risultano sieronegative. Un dieci dei campioni del centro n. 1 (tutti provenienti da donne gravide) sono risultati incerti e non sono quindi stati considerati per il calcolo dei risultati. Nel centro n. 2, 290 campioni provenivano da donne gravide. Dieci dei campioni del centro n. 2 (tutte donne, 8 gravide), sono risultati incerti e non sono quindi stati considerati per il calcolo dei risultati. I campioni prospettici provenivano da una popolazione sana di 28 donne gravide, 21 non gravide ed 1 uomo. In questi studi sono stati utilizzati campioni retrospettivi (congelati), al fine di raggiungere più rapidamente il numero desiderato di campioni positivi e negativi ed avere quindi sufficienti parametri di valutazione per l'esame. Tali campioni possono essere stati congelati e scongelati più volte. In uno studio interno, la validità dell'analisi non è risultata influenzata dall'uso di campioni freschi rispetto a quelli congelati/scongelati (fino a tre volte). Per i campioni freschi e congelati, le sensibilità e specificità relative, nonché i corrispondenti intervalli di confidenza del 95% sono riportati alla Tabella 3. Le stime indicate per la sensibilità sono le migliori stime di sensibilità "relativa" per questo prodotto, sulla base dei dati raccolti. Da un intervallo di confidenza del 95% costruito su questi dati ci si può attendere la sensibilità "relativa" con una probabilità del 95%. Le ampiezze degli intervalli di confidenza del 95% indicati per la sensibilità dipendono quasi esclusivamente dal numero di positivi presi a campione.

Tabella 3: Access vs HAI.

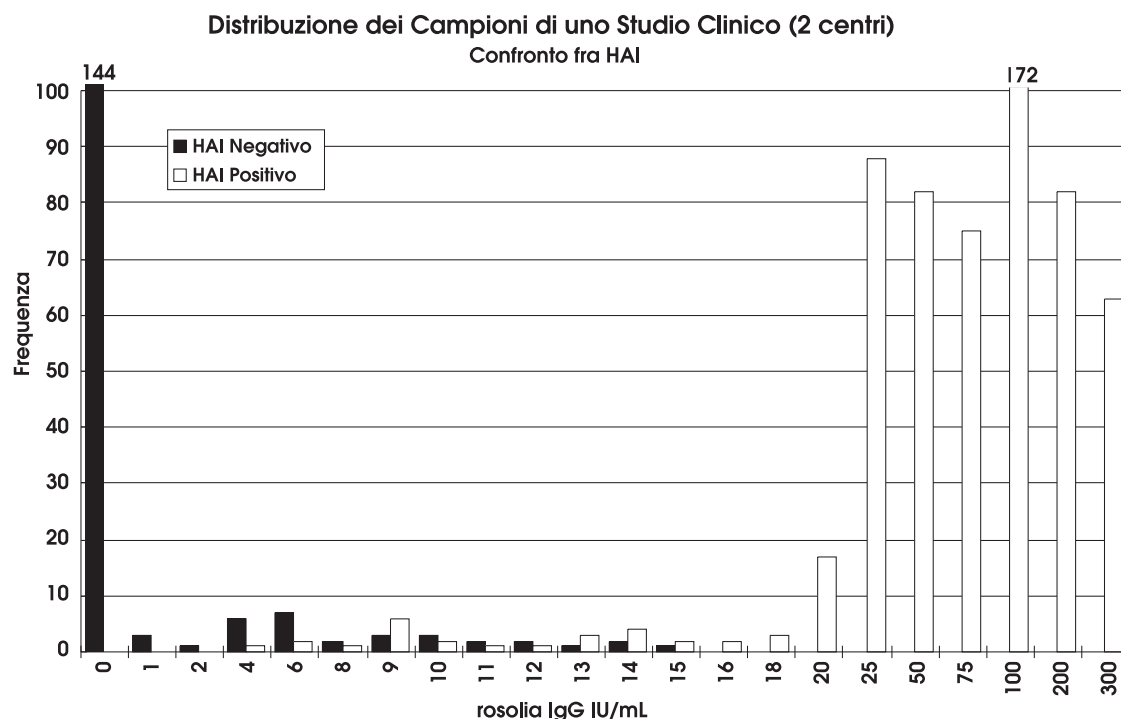
		HAI	+	+	+	-	-	-	Sensibilità	95 %	Specificità	95 %
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-	relativa	Intervallo di	relativa	Intervallo di
									(%)	confidenza	(%)	confidenza
Centro 1	385	Congelato	280	0	1	10	1	93	100	98,7-100	99	94,2-100
Centro 1	25	Fresco	22	0	0	0	0	3	100	84,6-100	100	29,2-100
Centro 2	349	Congelato	264	10	10	0	0	65	96	93,4-98,2	100	94,5-100
Centro 2	25	Fresco	20	0	0	0	0	5	100	83,2-100	100	47,8-100
TOTALE	784		586	10	11	10	1	166	98	96,9-99,2	99	96,7-100

La Tabella 4 riporta i risultati relativi a gruppi di popolazione gravida e non gravida (maschile e femminile) di entrambi i centri. Nel centro n. 1, non sono stati presi in considerazione uno paziente neonato ed uno paziente di sesso ignoto. Questi due campioni non presentavano discordanze e risultavano positivi sia al test Access che a quello HAI.

Tabella 4: Popolazione gravida/non gravida.

		HAI	+	+	+	-	-	-	Sensibilità	95 %	Specificità	95 %
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-	relativa	Intervallo di	relativa	Intervallo di
									(%)	confidenza	(%)	confidenza
Centro 1	399	Gravida	291	0	1	10	1	96	100	98,7-100	99	94,4-100
Centro 2	290	Gravida	216	10	8	0	0	56	96	92-97,9	100	93,6-100
Centro 1	5	Femmina	5	0	0	0	0	0	100	47,8-100	n/a	n/a
Centro 1	4	Maschio	4	0	0	0	0	0	100	39,8-100	n/a	n/a
Centro 2	75	Femmina	64	0	2	0	0	9	100	94,4-100	100	66,4-100
Centro 2	9	Maschio	4	0	0	0	0	5	100	39,8-100	100	47,8-100
TOTALE	782		584	10	11	10	1	166	98	96,9-99,2	99	96,7-100

La distribuzione di tutti i 784 campioni clinici del confronto fra HAI è riportata nell'istogramma che segue. Si sono riscontrati 177 campioni negativi e 607 positivi al test HAI.



In un centro degli Stati Uniti occidentali sono inoltre stati confrontati il test Access Rubella IgG con un'altra analisi EIA disponibile in commercio analizzando 306 campioni retrospettivi. Di questi, 181

sono risultati positivi ad entrambi i test e 79 sono risultati negativi ad entrambi i test. I 46 rimanenti sono risultati reattivi all'EIA ma negativi all'Access. Dei 44 campioni discordanti, esaminati ulteriormente con l'analisi di agglutinazione del lattice, 25 sono risultati concordanti con il test Access.

Risultati del pannello CDC

Le informazioni che seguono sono state ottenute tramite un pannello di sieri provenienti dal CDC (Center for Disease Control - Centro per il controllo delle malattie) e analizzati da un centro esterno con il test Access Rubella IgG. I risultati vengono presentati al fine di fornire ulteriori informazioni circa la validità di quest'analisi con un pannello di sieri caratterizzati e mascherati. Ciò tuttavia non implica alcun riconoscimento del test da parte del CDC.

Il pannello consiste di 82 sieri positivi e 18 sieri negativi. Il test Access Rubella IgG ha mostrato una concordanza totale del 100% con i risultati del CDC, cioè una concordanza del 100% per i campioni positivi e del 100% per i campioni negativi.

Risultati dello standard biologico CDC

Lo standard biologico CDC del siero di riferimento umano anti-rosolia a basso titolo (21,0 IU/mL) è stato testato puro e diluito 1:2 come descritto nel documento CLSI I/LA6-A in tre centri esterni. La media dei risultati dei tre centri ottenuta con il test Access Rubella IgG è risultata di 25,1 IU/mL per il campione puro e di 11,8 IU/mL per la diluizione 1:2.

Rosolia congenita

I campioni di siero relativi ai casi clinicamente documentati di infezione congenita da virus della rosolia sono estremamente rari, tuttavia i dati ottenuti nel corso delle valutazioni esterne del test mostrano una buona concordanza fra le informazioni cliniche e i risultati dell'analisi ottenuti con il kit Access Rubella IgG.

Tabella 5: Rosolia congenita.

Soggetto	Data del prelievo	Informazioni cliniche	Access Rubella IgG (IU/mL)	Titolo HAI	rosolia IgM
Caso 1					
madre	8/13/93	10 giorni dopo l'eruzione cutanea	275	≥ 512	positivo
neonato	9/30/93	rosolia congenita	> 470	≥ 512	positivo
Caso 2					
madre	7/6/93	70 giorni dopo l'eruzione cutanea	375	≥ 512	incerto
neonato	9/15/93	rosolia congenita	> 470	≥ 512	positivo

Studi sulla Risposta Immunitaria

Sono stati esaminati campioni multipli di pazienti che erano stati recentemente affetti da un'infezione di rosolia o sottoposti a vaccinazione anti-rosolia, per valutarne la risposta immunitaria. In 38 dei 44 pazienti esaminati, la presenza di un'infezione acuta di rosolia è stata confermata dai risultati di positività al test per anticorpi IgM anti-rosolia. Nel 1° centro sono stati esaminati 23 campioni di 15 pazienti affetti da infezione recente di rosolia e 22 campioni di 9 pazienti sottoposti a vaccinazione recente. Nel 2° centro sono stati esaminati 21 campioni di 10 pazienti affetti da infezione recente di rosolia e 15 campioni di 7 pazienti sottoposti a vaccinazione recente. Nel 3° centro sono stati esaminati 21 campioni in sieroconversione, provenienti da 3 gruppi di pazienti, acquistati da fornitori di siero. L'aumento di IgG anti-rosolia rilevato dall'analisi Access Rubella IgG è risultato correlato ai crescenti titoli di IgG anti-rosolia individuati con un metodo comparativo. Dei 74 campioni positivi rilevati dal metodo comparativo, il test Access Rubella IgG ne ha individuati 67 reattive, 1 incerto e 6 negativi. Dei 28 campioni risultati negativi al metodo comparativo, il test Access Rubella IgG ne ha individuati 2 incerti e 26 negativi. La Tabella 6 riporta informazioni cliniche ed altri risultati di analisi relativi ai 9 campioni discordanti.

Tabella 6: Campioni discordanti.

Pazienti	Informazioni cliniche	Titolo HAI [†]	Risultati EIA Access Rubella IgG	Risultati secondo EIA rosolia IgG	Resultado rosolia IgM	Risultati del test di agglutinazione di lattice [†]
455	3 giorni dopo l'eruzione cutanea	1:32 positivo	12,1 IU/mL incerto	35 IU/mL positivo	positivo	> 10 positivo
BOU	presentava eruzione cutanea	1:32 positivo	non-reattività	non effettuato	positivo	> 10 positivo
456	prima dell'eruzione cutanea	1:8 positivo	non-reattività	non effettuato	negativo	< 10 negativo
461	prima dell'eruzione cutanea	1:8 positivo	non-reattività	4,5 IU/mL negativo	negativo	< 10 negativo
450	non disponibile	1:8 positivo	non-reattività	non effettuato	negativo	> 10 positivo
458	prima dell'eruzione cutanea	1:32 positivo	non-reattività	0,8 IU/mL negativo	incerto	< 10 negativo
447	prima della vaccinazione	1:128 positivo	non-reattività	0,0 IU/mL negativo	negativo	< 10 negativo
T37581	non disponibile	non effettuato	13,8 IU/mL incerto	negativo	positivo	non effettuato
G40955	non disponibile	non effettuato	13,6 IU/mL incerto	negativo	positivo	non effettuato

[†] I test HAI e di agglutinazione di lattice determinano sia le concentrazioni di IgM che di IgG

I campioni BOU e 455 provengono da pazienti con eruzione cutanea in corso o dopo tre giorni dall'eruzione cutanea. Nella siero-conversione sono risultati positivi alle IgM, ma l'infezione era troppo recente per risultare positivi alle IgG. Nel caso del paziente 455, poiché il risultato del test Access era negativo sul campione prelevato prima dell'eruzione cutanea, il risultato incerto del test Access sul campione prelevato tre giorni dopo l'eruzione cutanea, è indice di crescita del titolo IgG.

I campioni 456, 461, 458 e 447 provengono da pazienti esaminati prima dell'eruzione cutanea o della vaccinazione. Nessun altro risultato di analisi su questi campioni conferma il risultato positivo al test HAI.

Il campione 450 proviene da una sieroconversione molto precoce, come indicato dai risultati positivi ai test HAI e di agglutinazione di lattice (cutoff di 1:8). Le concentrazioni di IgG sono in aumento (9,1 IU/mL), ma non ancora positive. Il prelievo successivo di questo paziente, effettuato due mesi dopo, è risultato decisamente positivo, avendo presentato un titolo HAI di 1:256 e una concentrazione di 210 IU/mL al test Access Rubella IgG.

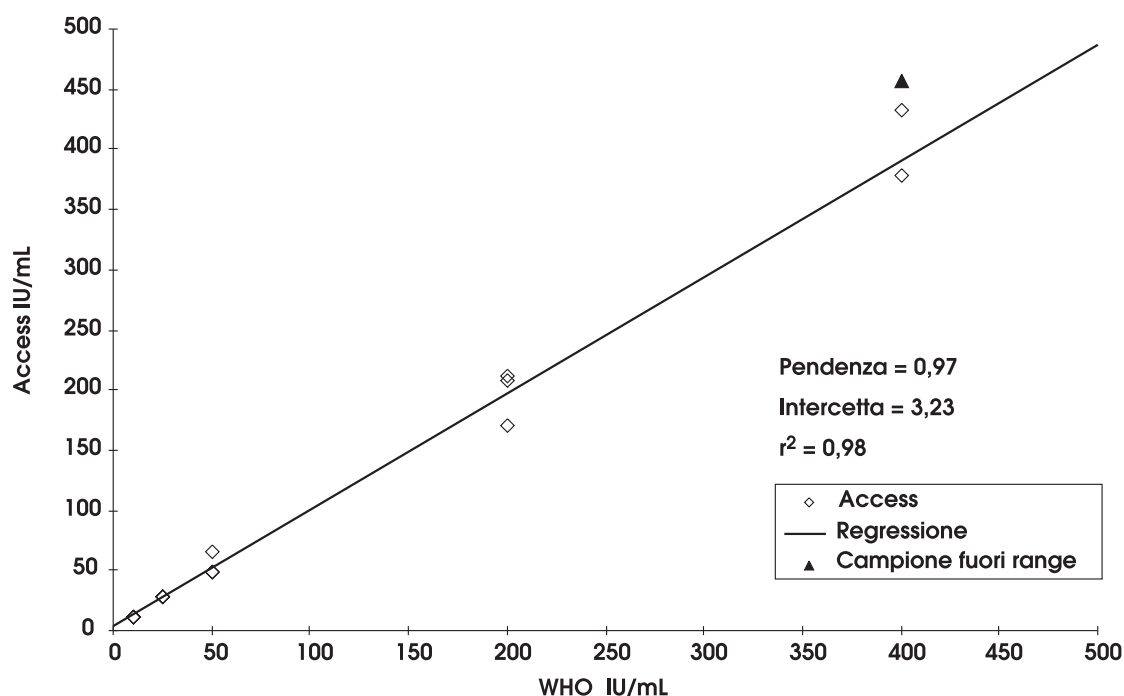
Per i campioni T37581 e G40955, si tratta proprio del prelievo precedente a quello in cui il secondo EIA si converte da negativo a positivo. I valori di IgM sono positivi, indicando che è in corso la sieroconversione.

Considerando che le sieroconversioni di questo gruppo di campioni sono state assai precoci e il fatto che le concentrazioni di IgG compaiono dopo i livelli di IgM, rilevati tramite HAI, le prestazioni delle analisi Access Rubella IgG per la determinazione della risposta immunitaria su campioni di siero, sono state molto soddisfacenti.

Recupero di diluizione (Linearità)

Sono stati analizzati in triplicato 5 diluizioni del secondo Standard Internazionale WHO per il siero anti-rosolia. Uno dei tre replicati della diluizione del valore teorico di 400 IU/mL è risultata fuori range. Per evitare di influenzare la regressione lineare, nessuno dei replicati che fanno parte di questa diluizione sono stati considerati per il grafico lineare sotto riportato.

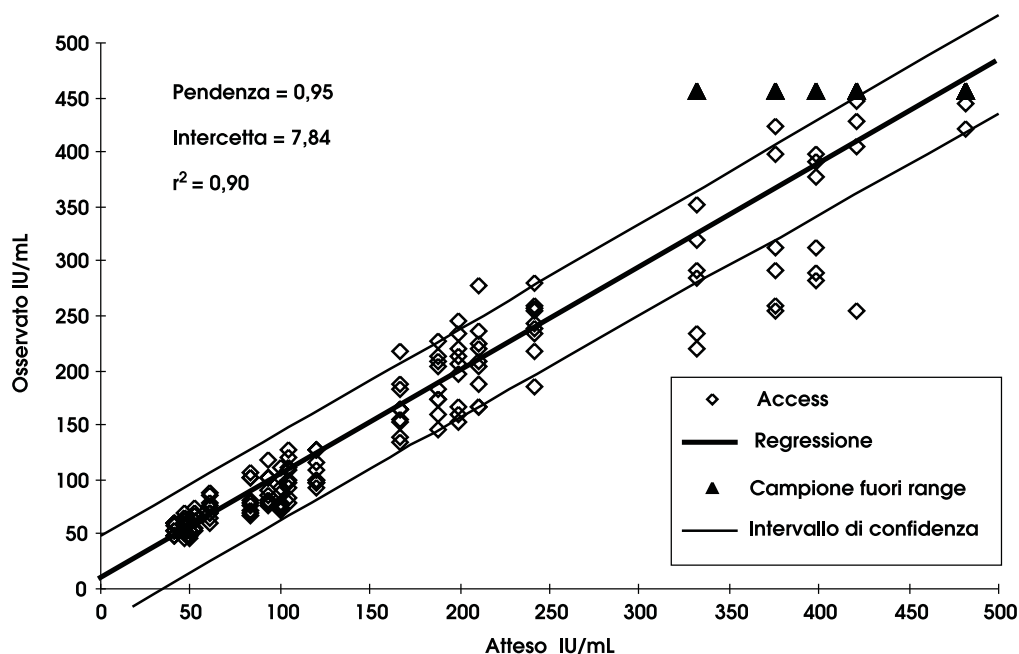
Access Rubella IgG: Diluizioni dello Standard WHO.



Linearità con i campioni “fuori range”

Cinque campioni “fuori range” sono stati diluiti a 1:2, 1:4 e 1:8, quindi analizzati in triplicato in 3 diverse analisi. I valori attesi per ciascun campione erano la media della diluizione a 1:2. Tutti i valori riscontrati per i cinque campioni sono riportati di seguito. La linea di regressione è calcolata utilizzando i dati esclusivamente delle diluizioni che non presentavano campioni “fuori range”.

Access Rubella IgG: Cinque campioni e diluizioni.



Imprecisione

Due controlli e quattro campioni sono stati analizzati in triplicato, due volte al giorno per tre giorni in tre centri (uno interno e due esterni). La taratura è stata effettuata all’inizio dello studio. L’imprecisione del

campione negativo è stata calcolata mediante le unità relative di luce (RLU), mentre per tutti gli altri parametri si sono utilizzati i valori IU/mL. I risultati vengono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7: Imprecisione dei tre centri per le Access Rubella IgG.

Livello	n	Media	Intra-serie		Intra-centro		Imprecisione totale	
			DS	CV %	DS	CV %	DS	CV %
QC1 (RLU)	54	44 139	6514	14,8	6426	14,6	7178	16,3
QC2	54	43,9	2,5	5,7	2,6	5,9	2,6	5,9
P2	53	286,5	26,0	9,1	30,7	10,7	33,3	11,6
P3	54	416,4	27,7	6,7	45,6	11,0	48,4	11,6
P4	54	16,8	0,6	3,8	1,0	6,0	1,4	8,2
P6	54	75,6	2,5	3,2	4,1	5,4	4,4	5,8

Riproducibilità da lotto a lotto

Per ciascun lotto di prodotto di seguito presentato, sono stati esaminati un replicato di 20 campioni negativi (selezionati da un gruppo di 60 campioni negativi) e duplicati di 5 campioni positivi. Tutti i 60 campioni negativi esaminati sono risultati negativi all'analisi Access Rubella IgG. I risultati dei campioni positivi (in IU/mL) vengono riportati di seguito.

Tabella 8: Riproducibilità da lotto a lotto.

Lotto	Campione				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	>458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

Specificità Analitica/Interferenze

I campioni portati artificialmente fino a 9 g/dL di albumina, 20 mg/dL di bilirubina, 3600 mg/dL di trioleina e 2000 mg/dL di emoglobina non influenzano la concentrazione degli anticorpi IgG anti-rosolia.

Sono stati esaminati i seguenti campioni che sono risultati negativi all'analisi Access Rubella IgG, indicando l'assenza di reattività crociata e/o di una reattività aspecifica con gli stessi. I risultati negativi al test Access Rubella IgG sono stati confermati con un altro metodo EIA per la determinazione delle IgG anti-rosolia.

Tabella 9: Reattività crociata e interferenza.

Numero	Tipo campione
16	campioni di IgG anti CMV
17	campioni di IgG anti EBV-VCA
2	campioni di IgM anti EBV-VCA
16	campioni IgG anti HSV-1
12	campioni di IgG anti HSV-2
5	campioni di IgG anti-morbillo
7	campioni di IgM anti-morbillo
7	campioni di IgG anti-toxoplasmosi

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

Destinazione d'uso I calibratori Access Rubella IgG Calibrators devono essere utilizzati per calibrare il test Access Rubella IgG per la determinazione qualitativa e quantitativa de anticorpi IgG anti-virus della rosolia nel siero umano con Access Immunoassay Systems.

Caratteristiche generali La taratura di un dosaggio quantitativo è la procedura mediante la quale campioni contenenti concentrazioni note di analita (ad es. calibratori d'analisi) vengono testati come campioni di pazienti al fine di misurarne la risposta. La relazione matematica tra le risposte misurate e le concentrazioni note di analita stabilisce la curva di taratura. Tale rapporto matematico, o curva di taratura, viene usato per convertire le misure RLU (Unità relative di luce) dei campioni di pazienti in concentrazioni quantitative specifiche di analita.

Rintracciabilità La sostanza in esame (analita) utilizzata nei calibratori Access Rubella IgG Calibrators è rintracciabile in rispetto al Secondo Preparato Internazionale dell'OMS per il siero anti-rosolia (2° ISP). La procedura di rintracciabilità si basa sulla norma EN ISO 17511.

I valori assegnati sono stati stabiliti in base a campioni rappresentativi di questo lotto di calibratori e sono specifici per le metodiche analitiche dei reagenti Access. I valori assegnati con altre metodiche possono essere diversi. Eventuali differenze possono essere causate da deviazioni inter-metodica.

Caratteristiche del prodotto **Access Rubella IgG Calibrators**
Cat. N. 34435: S0–S5: 1,0 mL/flaconcino

- Pronti per l'uso.
- Conservare in posizione verticale a una temperatura di 2–10°C.
- Mescolare il contenuto capovolgendo delicatamente prima dell'uso. Evitare la formazione di bollicine.
- Stabile fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se conservato a 2–10°C.
- La stabilità dei flaconcini aperti dura in genere fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se questi sono conservati e manipolati correttamente.
- Segni di possibile deterioramento sono valori di controllo fuori range.
- Per le concentrazioni esatte consultare la scheda di taratura.

S0:	Siero equino contenenti 0 IU/mL anti-rubella IgG, e < 0,1% di sodio azide.
S1, S2, S3, S4, S5:	Siero equino e plasma defibrinato umano contenenti approssimativamente 10, 25, 50, 200, e 500 IU/mL di IgG umane anti-rosolia e < 0,1% di sodio azide.
Scheda di taratura:	1

- Avvertenze e precauzioni**
- Per uso diagnostico *in vitro*.
 - Campioni di pazienti e prodotti emoderivati possono essere analizzati di routine con rischio minimo osservando la procedura indicata. Tuttavia, maneggiare questi prodotti come fonte potenziale di infezione, indipendentemente dall'origine, dal trattamento o da precedente certificazione, adottando le precauzioni adeguate e seguendo le corrette pratiche cliniche di laboratorio. Per la decontaminazione, utilizzare un disinfettante adeguato. Per la conservazione e lo smaltimento di queste sostanze e dei loro contenitori, attenersi scrupolosamente alle locali norme di legge in materia.

- Il materiale di origine umana utilizzato nella preparazione del reagente è stato testato ed è risultato negativo o non reattivo all'Epatite B, all'Epatite C (HCV) e al virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2). Poiché nessun metodo d'analisi finora conosciuto è in grado di offrire assoluta certezza dell'assenza di agenti infettivi, maneggiare reagenti e campioni di pazienti come potenzialmente infettivi.¹⁵
- La sodio azide potrebbe reagire con le tubature in piombo e in rame formando azidi metalliche altamente esplosive. Smaltire i liquidi con abbondante acqua per evitare l'accumulo di azide.¹⁰
- La scheda di sicurezza del materiale (MSDS) è disponibile su richiesta.

Procedura Per informazioni su: principi di taratura, configurazione dei calibratori, inserimento di richieste test sui calibratori e visualizzazione dei dati di taratura consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

Dettagli di taratura I calibratori Access Rubella IgG Calibrators vengono forniti in sei concentrazioni - zero e approssimativamente 10, 25, 50, 200, e 500 IU/mL - preparato da siero equino e plasma defibrinato umano positivi alle IgG anti-rosolia. I dati di taratura d'analisi sono validi per 28 giorni.

I calibratori si analizzano in duplicato.

Limitazioni della procedura Se si rilevano segni di contaminazione microbica o torbidità eccessiva in un reagente, scartare il flaconcino.

RUBELLA IgG QC

REF 34439

Destinazione d'uso I controlli di qualità Access Rubella IgG QC devono essere impiegati per il monitoraggio della validità di sistema del test Access Rubella IgG.

Caratteristiche generali I materiali dei controlli di qualità simulano le caratteristiche dei campioni dei pazienti e sono essenziali per monitorare la validità di sistema del test Access Rubella IgG. Inoltre, essi costituiscono parte integrante delle corrette pratiche di laboratorio.^{12,16,17,18,19,20,21} Quando si esegue un'analisi con i reagenti Access per anticorpi IgG diretti verso il virus della rosolia, utilizzare materiali di controllo di qualità per convalidare l'integrità dell'analisi. Se il sistema analitico funziona correttamente, i valori dei test devono rientrare nel range accettabile.

Rintracciabilità La sostanza in esame (analita) utilizzata nei controlli di qualità Access Rubella IgG QC è rintracciabile in rispetto al Secondo Preparato Internazionale dell'OMS per il siero anti-rosolia (2° ISP). La procedura di rintracciabilità si basa sulla norma EN ISO 17511.

I valori assegnati sono stati stabiliti in base a campioni rappresentativi di questo lotto di QC e sono specifici per le metodiche analitiche dei reagenti Access. I valori assegnati con altre metodiche possono essere diversi. Eventuali scostamenti di valore sono imputabili alle caratteristiche specifiche delle diverse metodiche.

Caratteristiche del prodotto **Controlli di qualità Access Rubella IgG QC**
Cat. N. 34439: 2,5 mL/flaconcino, 3 flaconcini per ogni concentrazione

- Pronti per l'uso.
- Conservare in posizione verticale a una temperatura di 2–10°C.
- Mescolare il contenuto capovolgendo delicatamente prima dell'uso. Evitare la formazione di bollicine.
- Stabile fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se conservato a una temperatura di 2–10°C.
- Una volta aperti, i flaconcini sono stabili per 30 giorni se conservati e manipolati correttamente.
- Segni di possibile deterioramento sono valori di controllo fuori range.
- Consultare la scheda valori QC per i valori medi e le deviazioni standard (DS).

QC 1:	Plasma defibrinato umano contenenti sodio azide allo < 0,1%. Contengono concentrazioni non rilevabili di IgG anti-rosolia, analizzati col test Access Rubella IgG.
QC 2:	Plasma defibrinato umano contenenti sodio azide allo < 0,1%. Contengono basse concentrazioni di IgG anti-rosolia, (media target 22–43 IU/mL) analizzati col test Access Rubella IgG.
Scheda valori QC:	1

Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
 - Campioni di pazienti e prodotti emoderivati possono essere analizzati di routine con rischio minimo, osservando la procedura indicata. Tuttavia, maneggiare questi prodotti come fonte potenziale di infezione, indipendentemente dall'origine, dal trattamento o da precedente certificazione, adottando le precauzioni adeguate e seguendo le corrette pratiche cliniche di laboratorio. Per la decontaminazione, utilizzare un disinfettante adeguato. Per la conservazione e lo smaltimento di queste sostanze e dei loro contenitori, attenersi scrupolosamente alle locali norme di legge in materia.
 - Il materiale di origine umana utilizzato nella preparazione del reagente è stato testato ed è risultato negativo o non reattivo all'Epatite B, all'Epatite C (HCV) e al virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2). Poiché nessun metodo d'analisi finora conosciuto è in grado di offrire assoluta certezza dell'assenza di agenti infettivi, maneggiare reagenti e campioni di pazienti come potenzialmente infettivi.¹⁵
 - La sodio azide potrebbe reagire con le tubature in piombo e in rame formando azidi metalliche altamente esplosive. Smaltire i liquidi con abbondante acqua per evitare l'accumulo di azide.¹⁰
 - La scheda di sicurezza del materiale (MSDS) è disponibile su richiesta.
-

Procedura

Determinare la concentrazione di anticorpi IgG diretti verso il virus della rosolia nei materiali di controllo di qualità Access Rubella IgG QC con Access Immunoassay System allo stesso modo in cui si procede per i campioni dei pazienti. Poiché i campioni possono essere analizzati in qualunque momento in accesso "random" anziché in "batch", si raccomanda di utilizzare i materiali di controllo di qualità ogni 24 ore.¹² Un utilizzo più frequente dei controlli o l'uso di controlli supplementari è lasciato alla discrezione dell'utente, nel rispetto delle corrette pratiche di laboratorio, dei requisiti di accreditamento dei laboratori e delle leggi applicabili. Per informazioni su principi dei controlli di qualità, configurazione dei controlli, inserimento richiesta test campioni di controllo di qualità e visualizzazione dei dati dei controlli di qualità consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system.

Limitazioni della procedura

1. Analizzare i controlli nelle 24 ore precedenti l'analisi dei campioni dei pazienti. Aggiungere ulteriori controlli se richiesto dal programma di controllo di qualità del laboratorio, in base alle direttive degli organismi normativi competenti.
 2. Utilizzare i controlli secondo i requisiti degli organismi di controllo competenti (per le corrette definizioni dei QC negli U.S.A., consultare i documenti CLSI C24-A3, I/LA18-A2, e I/LA6-A). Consultare i relativi manuali di sistema e/o l'Help system per istruzioni circa l'uso dei Controlli di Qualità e per la selezione delle norme di QC.
 3. Negli USA, si suggerisce di avvalersi della regola di QC 1–3s per un controllo positivo basso.
 4. I risultati dei controlli di qualità che non rientrano nei range accettabili possono essere indice di risultati di analisi non valide. Esaminare tutti i risultati d'analisi dall'ultimo punto test di controllo di qualità accettabile per questo analita.
 5. Se un reagente presenta segni di contaminazione microbica o torbidità eccessiva, scartare il flaconcino.
-

Valori attesi

Le medie attese (θ) e le DS (σ) per i controlli Access Rubella IgG QC (QC1 e QC2) sono indicate sulla scheda valori QC, fornita col kit, per la configurazione iniziale del sistema di controllo di qualità dell'analisi Access Rubella IgG. Ciascun laboratorio stabilirà i propri criteri di accettabilità scegliendo le procedure di QC da applicare ai risultati dei controlli. I singoli risultati devono rientrare nel range iniziale di accettabilità; tuttavia, ciascun laboratorio deve aggiornare la media e le DS dopo aver raccolto una quantità sufficiente di dati.^{20,21}

Verwendungszweck Der Access Rubella IgG-Assay ist ein Chemolumineszenz-Immunoassay mit paramagnetischen Partikeln und dient zur qualitativen und quantitativen Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das Rötelnvirus in Humanserum an den Access Immunoassay Systemen. Der Access Rubella IgG-Assay unterstützt die Diagnose von Rötelninfektionen sowie die Feststellung einer Immunität.

Zusammenfassung und Erklärung Röteln ist eine weltweit verbreitete virale Infektionskrankheit, die bei Kindern und Erwachsenen fast immer gutartig oder sogar unauffällig verläuft. Klinisch tritt sie mit einem über den ganzen Körper verbreitetem Exanthem, niedrigem Fieber sowie Allgemeinsymptomen, wie Kopf- und mitunter Halsschmerzen in Erscheinung. Die intrauterine Infektion des Fetus, vor allem wenn sie während der vier ersten Schwangerschaftsmonate eintritt, kann zur Geburt eines Kindes führen, das an Taubheit sowie Mißbildungen des Herzens und der Augen (Katarakt, Glaukom) leidet. Manchmal nimmt die Infektion auch einen für den Fetus tödlichen Verlauf.^{1,2}

Das mit einer Erstinfektion zu Beginn einer Schwangerschaft verbundene teratogene Risiko kann über den Nachweis spezifischer Virus-antikörper abgeschätzt werden. Ältere Methoden für den Antikörpernachweis sind der Neutralisationstest, die Komplementbindungsreaktion und die Immunfluoreszenz. Diese Methoden sind jedoch von der Durchführung her problematisch und mit einer schlechten Reproduzierbarkeit behaftet. Der später eingeführte Hämagglutinationshemmungstest ermöglicht eine schnelle Diagnose der akuten Infektion sowie der Immunitätslage eines Patienten.^{3,4,5}

Im Jahre 1971 wurde der erste Enzymimmunoassay von Engvall und Perlmann beschrieben. Die Weiterentwicklung dieser Technik hat zu einer Verbesserung der Spezifität und Sensitivität von Verfahren zum Antigen- und Antikörpernachweis, vor allem auf dem Gebiet der Röteldiagnostik, beigetragen.⁵

Eine Rötelninfektion der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft bleibt ohne Folgen für den Fetus, sofern schützende IgG-Antikörper im mütterlichen Serum vorhanden sind. Die Effizienz einer Impfung kann über den Nachweis von IgG-Antikörpern gegen das Rötelnvirus bestimmt werden. Ein deutlicher Anstieg der IgG-Titer in zwei, im Abstand von mindestens zwei Wochen entnommenen Proben ist ein Hinweis auf eine Rötelninfektion, auch wenn die typischen Symptome fehlen.⁵

Testprinzip Der Access Rubella IgG-Assay ist ein enzymatischer Immunoassay mit indirektem Verfahren. Eine Probe wird zusammen mit paramagnetischen Partikeln, die mit Antigenen der Rötelnvirusmembran beschichtet sind, einem Reaktionsgefäß hinzugefügt.^{6,7,8,9} Nach Inkubation in einem Reaktionsgefäß werden Stoffe, die nicht an die Festphase gebunden sind, durch Trennung in einem Magnetfeld und durch Waschen entfernt. Dann wird ein mit alkalischer Phosphatase markierter monoklonaler Antikörper gegen Human-IgG hinzugefügt. Er lagert sich an die IgG-Antikörper auf den Partikeln. In einem zweiten Trenn- und Waschschritt wird nicht gebundenes Konjugat entfernt. Ein chemolumineszentes Substrat, Lumi-Phos* 530, wird in das Reaktionsgefäß hinzugegeben und das bei der Reaktion erzeugte Licht mit Hilfe eines Luminometers gemessen. Die erzeugte Lichtmenge ist der Konzentration der IgG-Antikörper gegen das Rötelnvirus in der Probe direkt proportional. Der Analytgehalt der Probe wird anhand einer gespeicherten Mehrpunktkalibrierungskurve bestimmt, die am Referenzpräparat der Weltgesundheitsorganisation WHO (2. Internationaler Standard für Röteln-Antiserum) abgeglichen ist.

Produktinformationen **Access Rubella IgG-Reagenzienpackung**
Bestell-Nr. 34430: 100 Bestimmungen, 2 Packungen, 50 Tests/Packung

- Gebrauchsfertig geliefert.
- Aufrecht und bei 2 bis 10 °C gekühlt lagern.
- Vor der Verwendung am Gerät mindestens zwei Stunden lang bei 2 bis 10 °C kühl lagern.
- Bei Lagerung zwischen 2 und 10 °C bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum stabil.
- Nach dem Anbrechen ist die bei 2 bis 10 °C gelagerte Substanz 28 Tage lang stabil.
- Anzeichen für eine mögliche Zersetzung sind eine gebrochene Elastomerschicht auf der Packung oder außerhalb des Bereichs liegende Kontrollwerte.
- Bei beschädigter Reagenzienpackung (d.h. Bruch der Elastomerschicht) die Packung verwerfen.

R1a:	Mit Saccharose-Dichtegradient gereinigtem Rötelnantigen (Rötelnstamm HPV 77) beschichtete paramagnetische Partikel in TRIS-gepuffelter Kochsalzlösung mit Rinderserumalbumin, < 0,1 % Natriumazid und 0,1 % ProClin** 300.
R1b:	TRIS-gepufferte Kochsalzlösung mit Tensid, Rinderserumalbumin, < 0,1 % Natriumazid und 0,1 % ProClin 300.
R1c:	Monoklonaler Mausantikörper gegen Human-IgG (clone 125 A 15) mit alkalischer Phosphatase (Rind) markiert in TRIS-gepuffelter Kochsalzlösung mit Tensid, Glycerol, Rinderserumalbumin, Mausprotein und < 0,1 % Natriumazid.

Warnhinweise und Vorsichts- maßnahmen

- *In-vitro*-Diagnostikum.
- Patientenproben und aus Blut hergestellte Produkte können mit dem hier beschriebenen Verfahren mit minimalem Risiko routinemäßig getestet werden. Diese Produkte sollten jedoch, ungeachtet ihrer Herkunft, Aufbereitung oder vorherigen Bescheinigung, wie potenziell infektiöses Material unter Beachtung allgemein anerkannter Vorsichtsmaßnahmen und der GLP-Richtlinien gehandhabt werden. Zur Dekontamination ist ein geeignetes Desinfektionsmittel zu verwenden. Diese Materialien und ihre Behälter sind nach den örtlichen Vorschriften und Richtlinien zu lagern und zu beseitigen.
- Natriumazid kann mit Blei und Kupfer in Leitungen unter Bildung hochexplosiver Metallazide reagieren. Um die Ansammlung solcher Metallazide zu vermeiden, nach dem Ausgießen mit reichlich Wasser nachspülen.¹⁰
- Xi. Reizend: 0,1 % ProClin 300.



R 43: Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich.

S 28-37: Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser und Seife. Geeignete Schutzhandschuhe tragen.

- Das Rötelnantigen, mit dem die paramagnetischen Partikel beschichtet sind, wurde einem Aufreinigungsverfahren unterzogen. Die Reagenzienpackungen sind dennoch wie potentiell infektiöses Material zu handhaben und zu entsorgen.
- Die mit den Testen verschiedener Hersteller bestimmten Konzentrationen der Röteln-IgG-Antikörper in einer Probe können, bedingt durch Unterschiede in den Testmethoden und der Spezifität der Reagenzien, von einander abweichende Werte zeigen.
- Entsprechendes Sicherheitsdatenblatt (MSDS) auf Anfrage erhältlich.

Gewinnung und Aufbereitung des Probenmaterials

1. Als Probenmaterial wird Serum empfohlen. Zur Feststellung des Immunstatus wird eine Einzelprobe abgenommen. Um die auf eine frische Infektion folgende Serokonversion (die Veränderung von negativ nach positiv bei zwei aufeinanderfolgenden Abnahmen vom selben Patienten) nachweisen zu können, werden zwei Serumproben im Abstand von drei Wochen abgenommen und in einem Testansatz untersucht.
2. Bei der Handhabung, Verarbeitung und Lagerung von Blutproben folgende Empfehlungen beachten:¹¹
 - Bei der Entnahme sämtlicher Blutproben sind die routinemäßigen Vorsichtsmaßnahmen für die Venenpunktion einzuhalten.
 - Serumproben vor dem Zentrifugieren vollständig gerinnen lassen.

- Röhrchen stets verschlossen halten.
 - Innerhalb von zwei Stunden nach dem Zentrifugieren mindestens 500 µL zellfreie Probe in ein Aufbewahrungsröhrchen transferieren. Das Röhrchen sofort fest verschließen.
 - Die Proben fest verschlossen und nicht länger als acht Stunden bei Zimmertemperatur (15 bis 30 °C) lagern.
 - Erfolgt die Bestimmung nicht innerhalb von 8 Stunden, die Proben bei 2 bis 8 °C im Kühlschrank lagern.
 - Erfolgt die Bestimmung nicht innerhalb von 48 Stunden oder sollen Proben versandt werden, bei -20 °C oder tieferen Temperaturen einfrieren.
3. Bei der Aufbereitung des Probenmaterials die folgenden Richtlinien beachten:
 - Sicherstellen, dass Fibrin-Reste und Zellbestandteile vor der Analyse entfernt werden.
 - Die Empfehlungen des Blutentnahmeröhrchen-Herstellers im Hinblick auf das Zentrifugieren beachten.
 4. Jedes Labor sollte die Eignung seiner eigenen Blutentnahmeröhrchen und Serumtrennartikel ermitteln. Diese Artikel können von Hersteller zu Hersteller und mitunter auch von Los zu Los unterschiedlich ausfallen.
 5. Proben nicht mehrmals einfrieren und auftauen. Anhand einer Studie mit 10 Serumproben im Bereich von 0 bis 73 IU/mL (6 davon im grenzwertigen Bereich) können Proben bis dreimal eingefroren und aufgetaut werden.

Gelieferte Artikel

R1 Access Rubella IgG-Reagenzienpackungen

Zusätzlich benötigte Artikel

1. Access Rubella IgG Calibrators (Kalibratoren)
In Konzentrationen von Null sowie ca. 10, 25, 50, 200 und 500 IU/mL.
Bestell-Nr. 34435
2. Access Rubella IgG QC oder sonstige im Handel erhältliche Kontrollen.
Als Set mit einer negativen und einer schwach positiven Kontrolle erhältlich (Zielbereich 22–43 IU/mL).
Bestell-Nr. 34439
3. Access Substrate (Substrat)
Bestell-Nr. 81906
4. **Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Access Wash Buffer II (Waschpuffer II), Bestell-Nr. A16792
UniCel DxI:
UniCel DxI Wash Buffer II (Waschpuffer II), Bestell-Nr. A16793

Hinweise zum Verfahren

1. Die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem enthalten spezifische Erläuterungen zu: Installation, Inbetriebnahme, Arbeitsweise, Systemleistungsmerkmalen, Systembetrieb (d.h. Bedienungsanweisungen), Kalibrierungsverfahren, Funktionsgrenzen sowie Vorsichtsmaßnahmen, Gefahrenquellen, Wartung und Fehlerbeseitigung.
2. Inhalt neuer (nicht punktierter) Reagenzienpackungen vor dem Laden in das Gerät mischen; dazu Packung mehrmals behutsam überkopfdrehen. Geöffnete (punktierte) Packungen nicht überkopfdrehen.
3. Für jede Bestimmung sind zusätzlich zu den Totvolumina des Probengefäßes und Systems zwanzig (20) µL Probe erforderlich. Bezüglich des erforderlichen Mindestprobenvolumens, siehe die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.
4. Die Probenergebnisse werden in IU/mL ausgegeben oder als reaktiv bzw. nicht-reaktiv. Weitere Angaben zum Berichten der Ergebnisse enthält der Abschnitt "Ergebnisse".

Testablauf

Informationen bezüglich Probenhandhabung, Testkonfiguration, Testanforderung und Einsehen der Testergebnisse enthalten die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.

Einzelheiten zur Kalibrierung Für jeden Test ist eine aktive Kalibrierungskurve erforderlich. Der Access Rubella IgG-Assay muss alle 28 Tage kalibriert werden. Informationen bezüglich Kalibrierungsprinzipien, Kalibratorkonfiguration, Anfordern von Kalibratortests und Einsehen der Kalibrierungsdaten enthalten die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.

Qualitätskontrolle Qualitätskontrollmaterialien gleichen weitestgehend den Eigenschaften von Patientenproben und sind zur Überwachung der Systemleistung immunchemischer Assays unerlässlich. Weil Proben im „random-access“-Modus anders als im „batch“-Modus jederzeit untersucht werden können, sollten Qualitätskontrollmaterialien alle 24 Stunden mitbestimmt werden.¹² Der häufigere Einsatz von Kontrollen oder der Einsatz zusätzlicher Kontrollen liegt im Ermessen des Anwenders, wobei die Regeln der Guten Laborpraxis bzw. die Zulassungsaufgaben des betreffenden Labors und die geltende Gesetzgebung zu berücksichtigen sind. Access Rubella IgG QC oder sonstige im Handel erhältliche Qualitätskontrollen in mindestens zwei Konzentrationsstufen des Analyten mitführen. Beachten Sie bitte die Herstelleranweisungen zur Rekonstitution und Lagerung. Verwenden Sie weitere Kontrollmaterialien – soweit für das Qualitätskontrollprogramm des Labors erforderlich – entsprechend den Vorschriften der zuständigen Behörden. Verwenden Sie Kontrollmaterialien in Übereinstimmung mit den Anforderungen der entsprechenden Akkreditierungsorganisationen (entsprechende US-QK-Definitionen enthalten die CLSI-Dokumente C24-A3, I/LA18-A2 und I/LA6-A). Hinweise zum Gebrauch der Qualitätskontrollfunktionen sowie zur Wahl der QK-Regeln bieten die Anleitung für das betreffende System und/oder das Hilfesystem. In den USA wird für schwach positive Kontrollen die QK-Regel 1–3s empfohlen. Liegen die Qualitätskontrollergebnisse außerhalb der zulässigen Bereiche, kann der aktuelle Testlauf ungültig sein. Überprüfen Sie in diesem Fall sämtliche Testergebnisse, die für diesen Analyten seit der zuletzt akzeptierten Qualitätskontrolle erhalten wurden.

Ergebnisse Die Patiententestergebnisse werden von der Systemsoftware automatisch anhand eines mathematischen Modells mit Spline-Glättung ermittelt. Der Analytgehalt der Probe wird anhand der gespeicherten Kalibrierungsdaten aus der gemessenen Lichtproduktion ermittelt. Die Patiententestergebnisse können im entsprechenden Bildschirm eingesehen werden. Bezüglich vollständiger Anweisungen zum Anzeigen der Probenergebnisse, siehe die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.

Der Grenzwert von 15 IU/mL basiert auf die Kalibrierung gegen die Internationale Referenzpräparation der WHO und eine Vergleichsstudie mit 212 Proben, die mit den Hämagglutinationshemmtest (HAH) charakterisiert wurden. Weil aus klinischer Sicht dem Nachweis eines mangelnden Rötelschutzes die größte Bedeutung zukommt, wurde der Grenzwert 15 IU/mL gewählt, um die zur Feststellung einer Immunität erforderliche Spezifität zu gewährleisten. Bei der Wahl des Grenzwerts von 15 IU/mL war ferner eine ROC-Analyse behilflich.

- Proben mit < 10 IU/mL sind als nichtreaktiv für Röteln-IgG-Antikörper anzusehen. Die betreffenden Patienten sind als empfänglich für Röteln einzustufen.
- Bei Konzentrationen zwischen ≥ 10 IU/mL und < 15 IU/mL ist der Rötelschutz als fraglich einzustufen. Studien zufolge haben geimpfte Patienten mit diesen niedrigen Röteln-IgG-Antikörperspiegeln keine Wildvirusinfektion durchgemacht, zeigen aber eine sekundäre Immunantwort nach einer Wiederholungsimpfung.⁵ Zur Bestimmung des Immunstatus sollte eine weitere Probe abgenommen werden. Ist das Ergebnis dieser Probe auch fraglich, ist die Untersuchung der Probe mit einer alternativen Methode zu erwägen.
- Alle Proben mit ≥ 15 IU/mL werden als reaktiv für Röteln-IgG-Antikörper angesehen und weisen auf eine frische oder früher durchgemachte Infektion oder eine Impfung hin.

Es folgt eine Empfehlung hinsichtlich des Befundberichts an den Einsender:

“Die folgenden Ergebnisse wurden mit dem Access Rubella IgG EIA Test erhalten. Die mit den Testen verschiedener Hersteller erhaltenen Werte sind nicht unbedingt vergleichbar, auch wenn die Tests an einer Referenzpräparation abgeglichen wurden. Der direkte Vergleich des angegebenen IgG-Spiegels mit einem Endpunktiter ist nicht möglich.”

Die korrekte Probenbestimmung erfolgt innerhalb des linearen Assay-Bereichs (ca. 10–500 IU/mL).

- Ergebnisse für Proben, die weniger als < 10 IU/mL enthalten, sind als nicht-reaktiv zu berichten.

- Ergebnisse für Proben, die ≥ 15 IU/mL oder mehr enthalten, sind als positiv (bzw. reaktiv) für Anti-Röteln-IgG zu berichten und als immun gegen Rötelninfektionen zu erachten.
- Ergebnisse für Proben, die mehr als den angegebenen Wert des höchsten Access Rubella IgG Calibrator (S5) enthalten, sind als über diesem Wert liegend zu berichten (d.h. ca. > 500 IU/mL). Es kann auch ein Teil Probe mit 9 Teilen Access Rubella IgG Calibrator S0 (Null) verdünnt werden. Anweisungen zur Testanforderung für verdünnte Proben enthalten die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem. Das System korrigiert die berichteten Ergebnisse im Hinblick auf die Verdünnung.

Die Bedeutung von IU/mL-Werten oberhalb des Schwellenwerts und was einen signifikanten Antikörperanstieg zwischen Akut- und Rekonvaleszenzproben darstellt, wurden noch nicht ermittelt.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine frühe oder kürzlich erfolgte Serokonversion sollte eine zweite Serumprobe nach drei Wochen abgenommen und zusammen mit der ersten Serumprobe auf ihren Gehalt an Röteln-IgG-Antikörpern untersucht werden. Bei zwei aufeinander folgenden Proben oder Serienproben ist eine Veränderung der Konzentration der Röteln-IgG-Antikörper von nichtreaktiv nach reaktiv zwischen der ersten und zweiten Probe als Beweis für ein Serokonversion infolge einer frischen Infektion anzusehen. Um weitere serologische Angaben für die Diagnose einer frischen Infektion zu erhalten, sollten die Proben auch auf das Vorhandensein eines signifikanten Röteln-IgM-Antikörperspiegels untersucht werden.

Während der serologischen Verlaufsbeobachtung schwangerer Frauen, die nichtreaktiv hinsichtlich Röteln-IgG sind, ist die Bestimmung von Röteln-IgM-Antikörpern ebenfalls sinnvoll, angesichts des im Anschluß an eine frische Infektion im Vergleich zu einer IgM-Antwort möglichen, späteren Auftretens der Röteln-IgG-Antikörper.

Tabelle 1: Beispiele von Röteln-IgG-Testergebnissen einzelner Proben.

Serumprobe	Ergebnis (IU/mL)	Befund
Serum 1	0,4	Nicht reaktiv; keine Immunität.
Serum 2	13,3	Fraglich positiv: Spezifische Rötelnantikörper vorhanden. Eine Nachtestung zur Bestimmung des Immunstatus ist anzuschließen.
Serum 3	21,5	Reaktiv. Immun.
Serum 4	264,3	Reaktiv. Immun.
Serum 5	$> 470,0$	Reaktiv. Immun.

Tabelle 2: Beispiele mit zwei aufeinanderfolgenden Proben oder Serienproben.

Patienten	Proben	Ergebnis (IU/mL)	Befund
1	1	0,1	Hinweis für eine Serokonversion.
	2	310,1	
2	1	0,1	Hinweis für eine Serokonversion.
	2	9,5	
	3	65,7	
	4	116,2	
3	1	0,2	Kein Hinweis für eine Serokonversion.
	2	1,0	
4	1	55,6	Kein Hinweis für eine Serokonversion.
	2	57,8	
5	1	0,4	Hinweis für eine Serokonversion.
	2	58,9	
	3	118,9	

Grenzen des Verfahrens

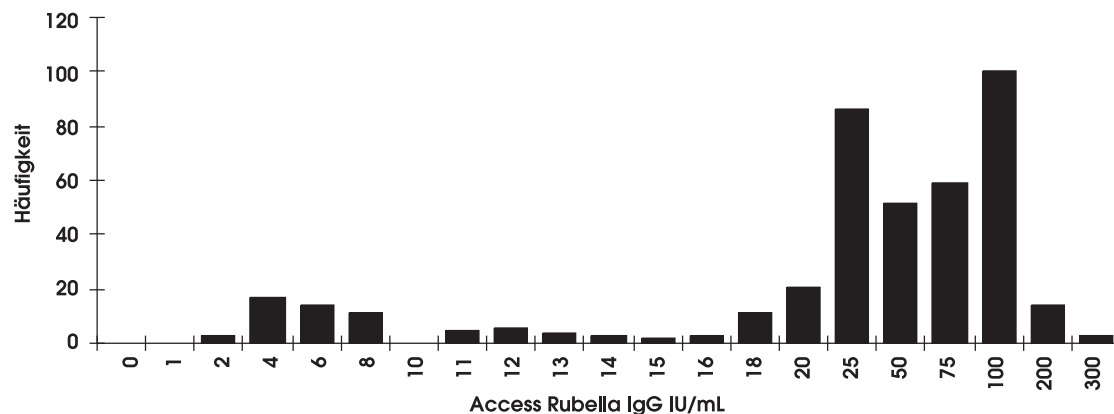
1. Der Test hat einen linearen Messbereich von ca. 10 bis 500 IU/mL. Angaben zum Interpretieren und Berichten von Ergebnissen enthält der Abschnitt "Ergebnisse".
2. Bei Assays, die Antikörper nutzen, besteht die Möglichkeit einer Störung durch in der Patientenprobe enthaltene heterophile Antikörper. Patienten, die regelmäßig mit Tieren in Kontakt kommen oder sich immuntherapeutischen oder -diagnostischen Verfahren unter Einsatz von Immunglobulinen oder Immunglobulin-Fragmenten unterzogen haben, können Antikörper bilden (wie bspw. HAMA), welche die Immunoassays stören. Außerdem können Patientenproben andere heterophile Antikörper enthalten, wie z.B. Human-Anti-Ziegen- Antikörper.^{13,14}
Derartige störende Antikörper können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Die Ergebnisse von Patienten, bei denen das Vorliegen derartiger Antikörper zu vermuten ist, sind sorgfältig zu untersuchen.
3. Die Ergebnisse des Access Rubella IgG-Assays sollten unter Berücksichtigung des klinischen Gesamterscheinungsbildes des Patienten interpretiert werden, darunter: Symptome, klinische Vorgeschichte, Daten zusätzlicher Tests sowie sonstige relevante Informationen. Die Diagnose einer frischen Rötelninfektion kann nur auf der Basis klinischer und serologischer Daten gesichert werden. Das Ergebnis einer einzelnen Serumprobe ist für die Diagnose einer frischen Infektion unzureichend.
4. Im Rahmen der serologischen Überprüfung von Personen mit Verdacht auf eine Rötelninfektion sollte auch auf das Vorhandensein von Röteln-IgM-Antikörpern getestet werden, weil IgG-Antikörper gegen Röteln später als IgM-Antikörper auftreten können.
5. Immungeschwächte Personen und Zustände, wie schwere Infektionen und die Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten, kann dazu führen, dass die Antikörperspiegel unter die Nachweisgrenze des Tests absinken.
6. Der Test wurde mit Nabelschnurblut und dem Blut Neugeborener nicht validiert.
7. Testergebnisse zum Nachweis einer signifikanten IgG-Titerveränderung bei zwei aufeinanderfolgenden Proben (während der Akut- und Konvaleszenzphase) liegen bislang nicht vor. Zur Erzielung optimaler Ergebnisse sollten Serumpaare mit Werten über 200 IU/mL auf Werte unter 200 IU/mL vorverdünnt werden.
8. Die Bedeutung der IU/mL-Werte über dem Schwellenwert und was einen signifikanten Antikörperanstieg zwischen Akut- und Rekonvaleszenzproben darstellt, wurde noch nicht ermittelt.
9. Für Rheumafaktor oder ANA enthaltende Seren liegen keine Assay-Leistungsmerkmale vor.

Erwartete Werte

Die Röteln sind weltweit verbreitet. Typisch ist ihr gehäuftes Auftreten in den Monaten des Winters und Frühlings. Die Inzidenz variiert abhängig von epidemischen Zyklus, von der Anzahl der empfänglichen Personen in einer Population und der interindividuellen Kontakte innerhalb einer Gruppe. Am Häufigsten ist die Erkrankung bei Kindern im Alter von 5 bis 9 Jahren.² Serologischen Untersuchungen zufolge sind in gewissen Gebieten bis 95 % der schwangeren Frauen seropositiv. In mehreren Ländern wurde ein Impfprogramm für Kleinkinder im Alter von ca. 15 Monaten eingeführt.

Eine Untersuchung mit dem Access Rubella IgG Test von 414 Blutspenderseren aus Memphis, TN (U.S.A.), ergab eine Häufigkeit reaktiver Befunde hinsichtlich Röteln-IgG-Antikörper von 85 %. Die Verteilung der Ergebnisse ist im nachfolgenden Histogramm dargestellt.

Access Rubella IgG: Screening eines Blutspenderkollektivs in den U.S.A.



Spezifische Leistungsmerkmale

Methodenvergleich

Die klinischen Leistungsmerkmale des Access Rubella IgG Test und des HAH-Tests wurden von zwei unabhängigen Stellen in Frankreich verglichen. Insgesamt 784 Patienten wurden untersucht. In der ersten Untersuchungsstelle waren 399 der Proben von seronegativen schwangeren Frauen, die im Rahmen der gesetzlichen serologischen Schwangerschaftsvorsorge in Frankreich einmal im Monat untersucht wurden. Elf Proben (alle von schwangeren Frauen) wurden als unklar eingestuft und bei der Ergebnisauswertung nicht berücksichtigt. In der zweiten Untersuchungsstelle waren 290 Proben von schwangeren Frauen. Zehn der Proben (alle von Frauen, 8 davon schwanger) wurden als unklar eingestuft und von der Ergebnisauswertung ausgeschlossen. Die prospektiven Proben stammten von einem Normalkollektiv aus 28 schwangeren Frauen, 21 nicht schwangeren Frauen und einem Mann. Retrospektive (gefrorene) Proben wurden bei diesen Studien eingesetzt, um die für die hinreichende Beurteilung des Tests erforderliche Anzahl von reaktiven und nicht-reaktiven Proben zu erhalten. Diese Proben waren möglicherweise mehrmals eingefroren und aufgetaut worden. Bei einer internen Studie stellte sich heraus, dass die Assay-Leistung durch mehrmaliges Einfrieren/Auftauen (bis 3mal) nicht beeinflusst wird. Die Angaben zur relativen Empfindlichkeit, zur Spezifität sowie die entsprechenden 95%-Vertrauensbereiche für native und gefrorene Seren sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die aufgeführten, geschätzten Sensitivitätsdaten sind die beste Schätzung der "relativen" Sensitivität für dieses Produkt auf Basis der gesammelten Daten. Es ist anzunehmen, daß ein anhand solcher Daten erhobener 95 % Vertrauensbereich die "relative" Sensitivität mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % enthält. Die Breite der aufgeführten 95 % Vertrauensbereiche ist nahezu ausschließlich von der Anzahl der positiven Befunde abhängig.

Tabelle 3: Access gegen HAH.

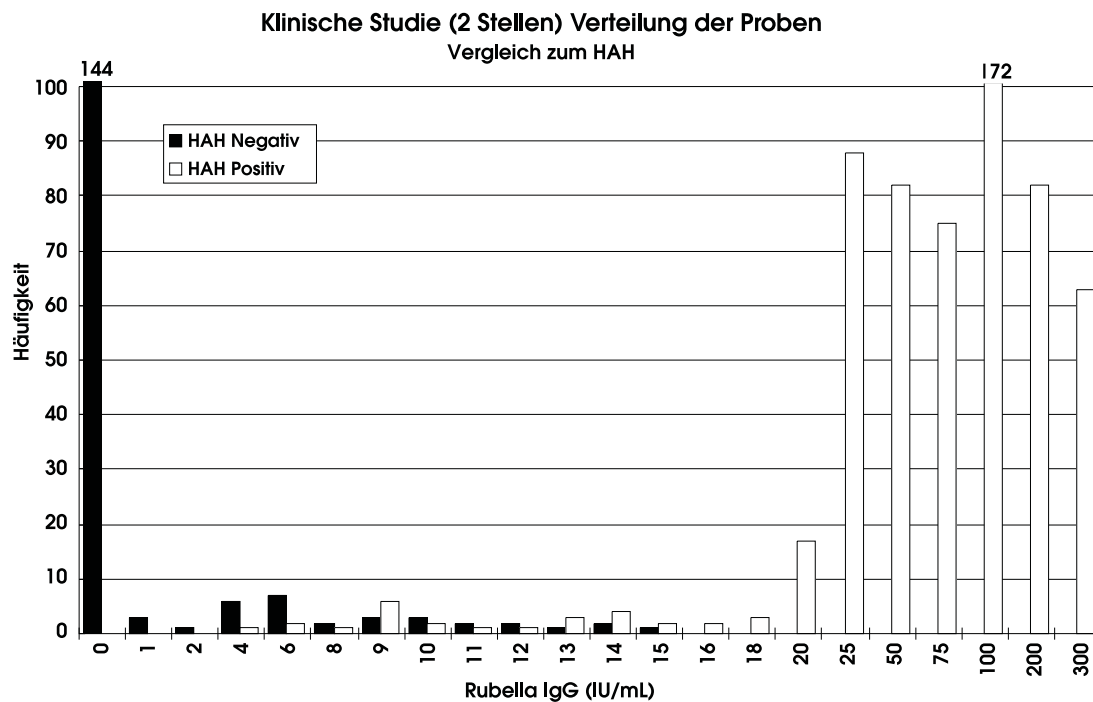
		HAH	+	+	+	-	-	-	Relative Sensitivität (%)	95 % Vertrauensbereiche	Relative Spezifität (%)	95 % Vertrauensbereiche
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-				
Stelle 1	385	Gefroren	280	0	1	10	1	93	100	98,7–100	99	94,2–100
Stelle 1	25	Nativ	22	0	0	0	0	3	100	84,6–100	100	29,2–100
Stelle 2	349	Gefroren	264	10	10	0	0	65	96	93,4–98,2	100	94,5–100
Stelle 2	25	Nativ	20	0	0	0	0	5	100	83,2–100	100	47,8–100
ALLE	784		586	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

Die Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der schwangeren und nichtschwangeren (Männer und Frauen) Kollektive beider Untersuchungsstellen. In der Untersuchungsstelle 1 wurden ein neugeborener Patient und ein Patient unbekannten Geschlechts ausgeschlossen. Diese zwei Proben waren beide reaktiv sowohl mit Access wie mit dem HAH.

Tabelle 4: Schwangere/Nichtschwangere Kollektive.

		HAH	+	+	+	-	-	-	Relative	95 %	Relative	95 %
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-	Sensitivität	Vertrauens-	Spezifität	Vertrauens-
Stelle 1	399	Schwangere	291	0	1	10	1	96	100	98,7–100	99	94,4–100
Stelle 2	290	Schwangere	216	10	8	0	0	56	96	92–97,9	100	93,6–100
Stelle 1	5	Frauen	5	0	0	0	0	0	100	47,8–100	NZ	NZ
Stelle 1	4	Männer	4	0	0	0	0	0	100	39,8–100	NZ	NZ
Stelle 2	75	Frauen	64	0	2	0	0	9	100	94,4–100	100	66,4–100
Stelle 2	9	Männer	4	0	0	0	0	5	100	39,8–100	100	47,8–100
ALLE	782		584	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

Die Verteilung aller 784 klinischen Proben aus dem Vergleich mit dem HAH ist im nachfolgenden Histogramm dargestellt. Mit dem HAH waren 177 Proben negativ und 607 positiv.



Der Access Rubella IgG Test wurde mit einem weiteren käuflich erhältlichen EIA anhand von 306 retrospektiven Proben von einer Untersuchungsstelle im Westen der U.S.A. verglichen. 181 Proben waren mit beiden Testen reaktiv, 79 mit beiden Testen nicht reaktiv. Die restlichen 46 Proben waren EIA-reaktiv/Access nicht-reaktiv. Von den diskrepanten Proben wurden 44 mit einem Latex-agglutinationstest nachuntersucht, wobei 25 mit Access übereinstimmten.

Ergebnisse mit einem CDC-Panel

Die nachfolgenden Daten wurden mit einem CDC-Serumpanel erhalten, das mit dem Access Rubella IgG Test von einer externen Stelle untersucht wurde. Die Ergebnisse veranschaulichen die anhand eines kodifizierten, charakterisierten Serumpanels ermittelte Leistungsfähigkeit dieses Tests. Sie dürfen nicht als eine Billigung des Tests vom CDC verstanden werden.

Das Panel besteht aus 82 positiven und 18 negativen Seren. Der Access Rubella IgG Test stimmte zu 100 % mit den Ergebnissen des CDC überein. Er zeigte eine Übereinstimmung von jeweils 100 % mit den positiven und den negativen Seren.

Ergebnisse mit dem Biologischen Standard des CDC

Das niedrigtitrige (21,0 IU/mL) Anti-Röteln humane Referenzserum der CDC (Biologischer Standard) wurde nativ und in einer 1:2-Verdünnung, wie im Dokument I/LA6-A der CLSI beschrieben, von drei externen Stellen mit dem Access Rubella IgG Test getestet. Die Mittelwerte der Ergebnisse der drei Stellen waren 25,1 IU/mL mit der nativen Probe und 11,8 IU/mL mit der 1:2 verdünnten Probe.

Kongenitale Röteln

Serumproben von klinisch dokumentierten Fällen einer kongenitalen Rötelninfektion sind äußerst selten. Die folgenden, bei den externen Untersuchungen erhaltenen Daten zeigen jedoch eine gute Übereinstimmung der mit dem Access Rubella IgG Test erzielten Ergebnisse und dem klinischen Befund.

Tabelle 5: Kongenitale Röteln.

Individuum	Erstellungsdatum	Klinischer Befund	Access Rubella IgG (IU/mL)	HAH-Titer	Rubella IgM
Fall 1					
Mutter	8/13/93	10 Tage nach Exanthem	275	≥ 512	Positiv
Neugeborenen	9/30/93	Kongenitale Röteln	> 470	≥ 512	Positiv
Fall 2					
Mutter	7/6/93	70 Tage nach Exanthem	375	≥ 512	Fraglich
Neugeborenen	9/15/93	Kongenitale Röteln	> 470	≥ 512	Positiv

Studien zur Immunantwort

Von Patienten mit einer frischen Rötelninfektion oder geimpften Patienten wurden mehrere Proben abgenommen und auf ihre Immunantwort untersucht. Das Vorliegen einer akuten Rötelninfektion wurde bei 38 von 44 Fällen von einem reaktiven Röteln-IgM-Antikörper- Befund unterstützt. Eine Stelle untersuchte 23 Proben von 15 Patienten mit einer frischen Rötelninfektion und 22 Proben von 9 kurz vorher geimpften Patienten. Eine zweite Stelle untersuchte 21 Proben von 10 Patienten mit einer frischen Rötelninfektion und 15 Proben von 7 kurz vorher geimpften Patienten. Eine dritte Stelle untersuchte 21 von verschiedenen SerumLieferanten eingekaufte Serokonversionsproben von 3 Patientenkollektiven. Der mit dem Access Rubella IgG Test gemessene Konzentrationsanstieg der Röteln-IgG-Antikörper korrelierte mit dem Anstieg des Röteln-IgG-Antikörpertiters eines anderen Röteln-IgG-Antikörpertests. Von 74 mit dem Vergleichstest reaktiven Proben, reagierten mit dem Access Rubella IgG Test 67 reaktiv, 1 Probe fraglich und 6 nicht reaktiv. Von 28 mit dem Vergleichstest nichtreaktiven Proben, reagierten mit dem Access Rubella IgG Test 2 fraglich und 26 nicht reaktiv. Die klinischen Daten und die Ergebnisse weiterer Untersuchungen der 9 diskrepanten Proben sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Zusammenfassung der diskrepanten Proben.

Patient	Klinische Angaben	HAH-Titer [†]	EIA Access Rubella IgG Ergebnis	Zweiter EIA Rubella IgG Ergebnis	Rubella IgM Ergebnis	Latex-agglutination Ergebnis [†]
455	3 Tage nach Exanthem	1:32 positiv	12,1 IU/mL fraglich	35 IU/mL positiv	positive	> 10 positiv
BOU	Nach Exanthem	1:32 positiv	nicht reaktiv	nicht durchgeführt	positiv	> 10 positiv
456	Vor Exanthem	1:8 positiv	nicht reaktiv	nicht durchgeführt	negativ	< 10 negativ
461	Vor Exanthem	1:8 positiv	nicht reaktiv	4,5 IU/mL negativ	negativ	< 10 negativ
450	nicht verfügbar	1:8 positiv	nicht reaktiv	nicht durchgeführt	negativ	> 10 positiv
458	Vor Exanthem	1:32 positiv	nicht reaktiv	0,8 IU/mL negativ	fraglich	< 10 negativ
447	Vor Impfung	1:128 positiv	nicht reaktiv	0,0 IU/mL negativ	negativ	< 10 negativ
T37581	nicht verfügbar	nicht durchgeführt	13,8 IU/mL fraglich	negativ	positiv	nicht durchgeführt
G40955	nicht verfügbar	nicht durchgeführt	13,6 IU/mL fraglich	negativ	positiv	nicht durchgeführt

[†] Mit dem HAH und der Latexagglutination werden IgM- und IgG-Antikörper nachgewiesen

Die Proben BOU und 455 wurden von Patienten bei Ausbruch des Exanthems oder gerade drei Tage danach abgenommen. Sie sind IgM-positiv und zu früh im Verlauf der Serokonversion, um IgG-reaktiv zu sein. Weil das Access Ergebnis der vor dem Exanthem abgenommenen Probe des Patienten 455 nicht reaktiv war, weist das fragliche Ergebnis der drei Tage nach dem Exanthem erhaltenen Probe auf einen steigenden IgG-Titer hin.

Die Proben 456, 461, 458, und 447 wurden von Patienten vor Ausbruch des Exanthems oder vor einer Impfung abgenommen. Die HAH-positiven Ergebnisse dieser Proben konnten mit keinem anderen Test bestätigt werden.

Die Probe 450 stammt von einer sehr frühen Serokonversion, wie anhand der grenzwertig positiven (1:8) Ergebnisse mit dem HAH und der Latexagglutination anzunehmen ist. Der IgG-Spiegel ist zwar im Ansteigen begriffen (9,1 IU/mL) ist aber noch nicht positiv. Die nächste Abnahme vom selben Patienten zwei Monate später war bei einem HAH-Titer von 1:256 und 210 IU/mL mit dem Access Rubella IgG Test eindeutig positiv.

Die Proben T37581 und G40955 wurden unmittelbar vor den Proben abgenommen, die sich im zweiten EIA von negativ nach positiv veränderten. Das IgM-Ergebnis ist positiv, wodurch eine angehende Serokonversion angezeigt wird.

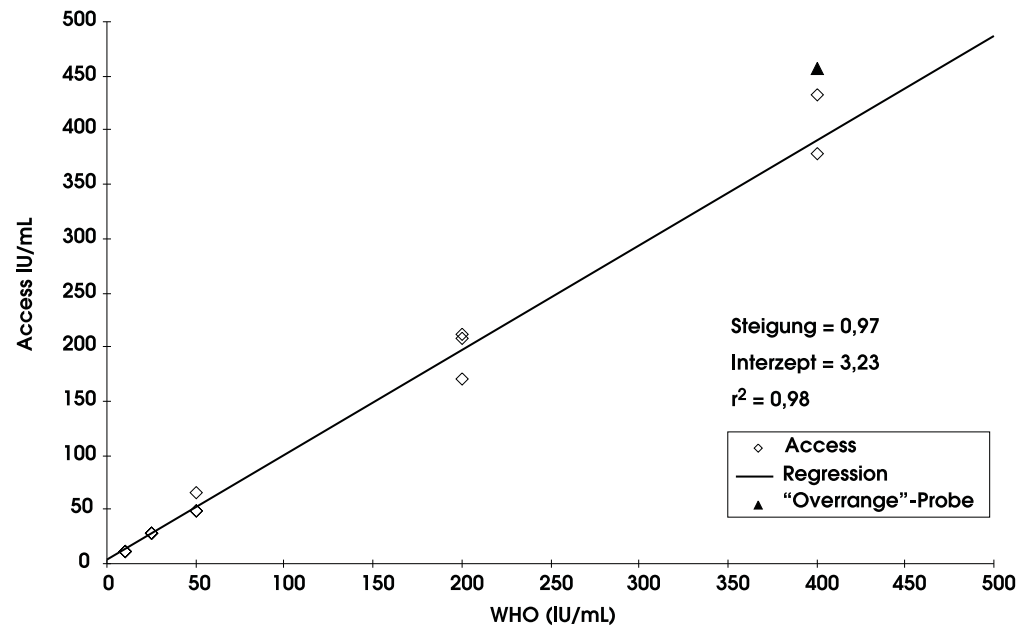
Angesichts der sehr frühen Serokonversionen dieses Probenkollektivs und der Tatsache, daß die IgG-Spiegel später als die mit dem HAH nachgewiesenen IgG-Spiegel auftreten, ist das Ergebnis des Access Rubella IgG Tests mit während einer Immunantwort abgenommenen Proben sehr gut.

Wiederfindung nach Verdünnung (Linearität)

Linearität mit dem WHO-Standard

Fünf Verdünnungen des Zweiten Internationalen Standards der WHO für Röteln-Antiserum wurden in Dreifachbestimmung getestet. Von den drei Bestimmungen der 400 IU/mL-Verdünnung lag ein Wert über dem Messbereich. Um eine Verzerrung der linearen Regression zu vermeiden, wurden sämtliche Replikate dieser Verdünnung bei der Erstellung der nachfolgenden linearen Darstellung ausgeschlossen.

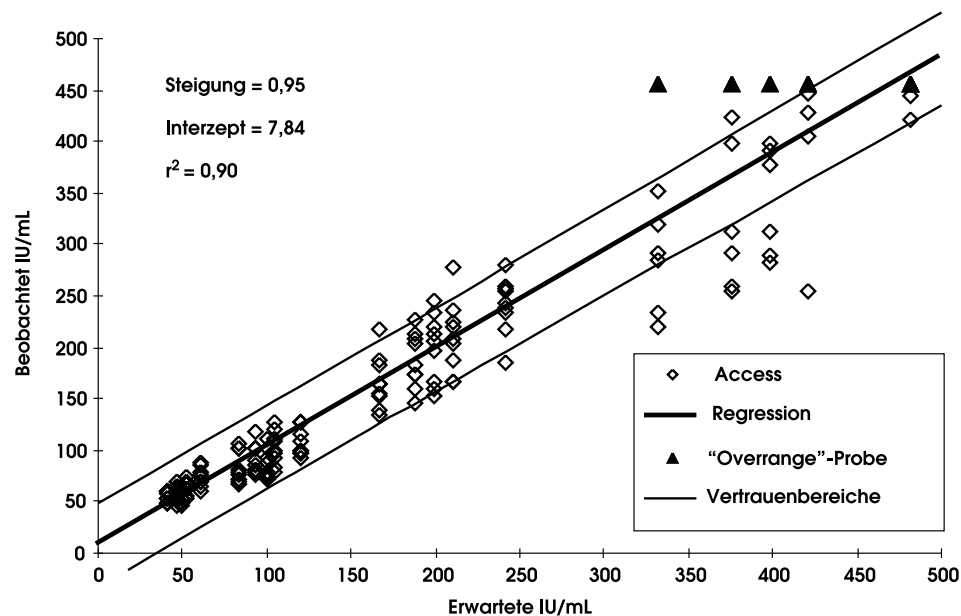
Access Rubella IgG: Verdünnungen des WHO-Standards



Linearität mit "Over Range" Patientenproben

Fünf "Over Range" Patientenproben wurden 1:2, 1:4, und 1:8 verdünnt und in Dreifachbestimmung mit drei verschiedenen Testen untersucht. Als erwartete Werte der einzelnen Patientenproben gelten die Mittelwerte deren 1:2-Verdünnung. Alle mit den fünf Proben erhaltenen Werte sind nachfolgend dargestellt. Bei der Berechnung der Regressionsgeraden wurden nur die Verdünnungen berücksichtigt, die keine "over range" Ergebnisse enthalten.

Access Rubella IgG: Fünf Proben und ihre Verdünnungen.



Impräzision

An drei Standorten (einem internen und zwei externen) wurden zwei Kontrollen und vier Proben drei Tage lang zweimal täglich im Dreifachansatz untersucht. Eine Kalibrierung wurde zu Beginn der Studie durchgeführt. Die Impräzision der einen nicht-reaktiven Probe wurde anhand der relativen Lichteinheiten

(RLU) errechnet. Alle anderen Berechnungen erfolgten auf Basis der IU/mL-Werte. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tabelle 7: Access Rubella IgG Impräzision von drei Stellen.

Spiegel	n	Mittelwert	Innerhalb eines Laufs		Zwischen den Serien		Gesamt-Impräzision	
			S	% VK	S	% VK	S	% VK
QC1 (RLU)	54	44 139	6514	14,8	6426	14,6	7178	16,3
QC2	54	43,9	2,5	5,7	2,6	5,9	2,6	5,9
P2	53	286,5	26,0	9,1	30,7	10,7	33,3	11,6
P3	54	416,4	27,7	6,7	45,6	11,0	48,4	11,6
P4	54	16,8	0,6	3,8	1,0	6,0	1,4	8,2
P6	54	75,6	2,5	3,2	4,1	5,4	4,4	5,8

Reproduzierbarkeit von Los zu Los

Mit jeder der nachfolgend aufgeführten Produktchargen wurden 20 nicht reaktive Proben (von einer Serumbank mit 60 nichtreaktiven Patientproben ausgewählt) in Einfachbestimmung und fünf reaktive Patientenproben in Doppelbestimmung untersucht. Alle 60 nichtreaktiven Patientenproben waren mit dem Access Rubella IgG Test negativ. Die Ergebnisse der reaktiven Patientenproben (in IU/mL) sind nachfolgend veranschaulicht.

Tabelle 8: Reproduzierbarkeit von Los zu Los.

Los	Patientenprobe				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	>458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

Analytische Spezifität/Störeinflüsse

Die Konzentration der Röteln-IgG-Antikörper kann störungsfrei aus bis 9 g/dL Albumin, 20 mg/dL Bilirubin, 3600 mg/dL Triolein, und 2000 mg/dL Hämoglobin künstlich aufgestockten Proben gemessen werden.

Die folgenden Proben wurden mit dem Access Rubella IgG-Assay untersucht und dabei als nicht-reaktiv befunden, was darauf hinweist, daß es bei diesen Proben nicht zu Kreuzreaktionen und/oder nicht zu unspezifischen Reaktionen kommt. Die nicht-reaktiven Access Rubella IgG-Ergebnisse wurden durch Testen mit einer weiteren Röteln-IgG-EIA-Methode bestätigt.

Tabelle 9: Kreuzreaktivität und Interferenzen.

Anzahl	Probentyp
16	CMV-IgG-Proben
17	EBV-VCA-IgG-Proben
2	EBV-VCA-IgM-Proben
16	HSV-1-IgG-Proben
12	HSV-2-IgG-Proben
5	Masern-IgG-Proben
7	Masern-IgM-Proben
7	Toxo-IgG-Proben

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

Verwendungszweck Die Access Rubella IgG Calibrators dienen zur Kalibrierung des Access Rubella IgG-Assays für die qualitativen oder quantitative Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das Rötelnvirus in Humanserum an den Access Immunoassay Systemen.

Zusammenfassung und Erklärung Die quantitative Testkalibrierung ist ein Verfahren, bei dem Proben mit bekannter Konzentration des betreffenden Analyten (d.h. Assay-Kalibratoren) wie Patientenproben getestet und das Messsignal bestimmt wird. Das mathematische Verhältnis zwischen dem Messsignal und der bekannten Konzentration des Analyten legt die Kalibrierungskurve fest. Dieses mathematische Verhältnis (die Kalibrierungskurve) wird dazu verwendet, die gemessenen RLU-Werte (RLU=relative Lichteinheiten) von Patientenproben in spezifische, quantitative Analytkonzentrationen umzuwandeln.

Rückverfolgbarkeit Der in den Access Rubella IgG Calibrators enthaltene zu bestimmende Bestandteil (der Analyt) ist rückverfolgbar auf der 2. internationale Standardpräparation für Röteln- Antiseren (2nd ISP). Der Rückverfolgbarkeitsprozess basiert auf EN ISO 17511.

Die Sollwerte wurden unter Verwendung repräsentativer Proben dieses Kalibratorloses erstellt und sind spezifisch für die Assay-Methoden der Access-Reagenzien. Mit anderen Methoden ermittelte Sollwerte können anders ausfallen. Das Auftreten derartiger Unterschiede kann durch systematische Abweichungen von Methode zu Methode bedingt sein.

Produktinformationen **Access Rubella IgG Calibrators (Kalibratoren)**
Bestell-Nr. 34435: S0–S5, 1,0 mL/Fläschchen

- Gebrauchsfertig geliefert.
- Aufrecht und bei 2 bis 10 °C gekühlt lagern.
- Inhalt vor Gebrauch durch behutsames Überkopfdrehen mischen. Luftblasenbildung vermeiden.
- Bei Lagerung zwischen 2 und 10°C bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum stabil.
- Bei korrekter Lagerung und Handhabung bleibt das geöffnete Fläschchen normalerweise bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum stabil.
- Anzeichen für eine mögliche Zersetzung sind außerhalb des Bereichs liegende Kontrollwerte.
- Exakte Konzentrationswerte sind auf der Kalibratorkarte angegeben.

S0:	Pferdeserum. Enthält 0 IU/mL von IgG-Antikörpern gegen das Rötelnvirus und < 0,1 % Natriumazid.
S1, S2, S3, S4, S5:	Pferdeserum und defibriertes Humanplasma mit ca. 10, 25, 50, 200 und 500 IU/mL Human-Anti-Röteln-IgG, sowie < 0,1 % Natriumazid.
Kalibratorkarte:	1

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- *In-vitro*-Diagnostikum.
- Patientenproben und aus Blut hergestellte Produkte können mit dem hier beschriebenen Verfahren mit minimalem Risiko routinemäßig getestet werden. Diese Produkte sollten jedoch, ungeachtet ihrer Herkunft, Aufbereitung oder vorherigen Bescheinigung, wie potenziell infektiöses Material unter Beachtung allgemein anerkannter Vorsichtsmaßnahmen und der GLP-Richtlinien gehandhabt werden.

Zur Dekontamination ist ein geeignetes Desinfektionsmittel zu verwenden. Diese Materialien und ihre Behälter sind nach den örtlichen Vorschriften und Richtlinien zu lagern und zu beseitigen.

- Das bei der Herstellung des Reagenzes verwendete Humanmaterial wurde mit negativem bzw. nicht-reaktivem Ergebnis auf das Vorhandensein von Hepatitis B, Hepatitis C (HCV) und die Humanimmundefizienzviren (HIV-1 und HIV-2) untersucht. Weil jedoch nie völlig ausgeschlossen werden kann, dass infektiöse Erreger vorhanden sind (keine heute bekannte Testmethode kann dies mit letzter Sicherheit gewährleisten), sollten alle Reagenzien und Patientenproben als potenziell infektiös angesehen und mit entsprechender Sorgfalt gehandhabt werden.¹⁵
- Natriumazid kann mit Blei und Kupfer in Leitungen unter Bildung hochexplosiver Metallazide reagieren. Um Ansammlungen solcher Metallazide zu vermeiden, nach dem Ausgießen mit reichlich Wasser nachspülen.¹⁰
- Entsprechendes Sicherheitsdatenblatt (MSDS) auf Anfrage erhältlich.

Testablauf	Informationen bezüglich Kalibrierungsprinzipien, Kalibratorkonfiguration, Anfordern von Kalibratortests und Einsehen der Kalibrierungsdaten enthalten die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.
Einzelheiten zur Kalibrierung	Die Access Rubella IgG Calibrators sind in sechs Konzentrationen erhältlich: Null und ca. 10, 25, 50, 200 und 500 IU/mL aus Pferdeserum und Röteln-IgG-positiven Humansen hergestellt. Die Assay-Kalibrierungsdaten sind bis zu 28 Tage lang gültig. Kalibratoranalyse im Duplikat.
Grenzen des Verfahrens	Bei Anzeichen mikrobieller Kontaminierung oder starker Trübung des Reagenzes das Fläschchen verwerfen.

RUBELLA IgG QC

REF 34439

Verwendungszweck	Die Kontrolle Access Rubella IgG QC dient zur Überwachung der Systemleistung des Access Rubella IgG-Assay.						
Zusammenfassung und Erklärung	Qualitätskontrollmaterialien gleichen weitestgehend den Eigenschaften von Patientenproben und sind zur Überwachung der Systemleistung des Access Rubella IgG-Immunoassays unerlässlich. Außerdem sind sie ein integraler Bestandteil der guten Laborpraxis. ^{12,16,17,18,19,20,21} Bei der Durchführung von Assays mit den Access-Reagenzien für IgG-Antikörper gegen das Rötelnvirus sollten zur Validierung der Assay-Integrität Qualitätskontrollmaterialien mitgeführt werden. Bei korrekt funktionierendem Testsystem sollten die Assay-Werte innerhalb des Akzeptanzbereichs liegen.						
Rückverfolgbarkeit	<p>Der in den QK-Materialien Access Rubella IgG QC enthaltene zu bestimmende Bestandteil (der Analyt) ist rückverfolgbar auf der die 2. internationale Standardpräparation für Röteln- Antiseren (2nd ISP). Der Rückverfolgbarkeitsprozess basiert auf EN ISO 17511.</p> <p>Die Sollwerte wurden unter Verwendung repräsentativer Proben dieser QC-Los erstellt und sind spezifisch für die Assay-Methoden der Access-Reagenzien. Mit anderen Methoden ermittelte Sollwerte können anders ausfallen. Das Auftreten derartiger Unterschiede kann durch Abweichungen von Methode zu Methode bedingt sein.</p>						
Produktinformationen	<p>Access Rubella IgG QC</p> <p>Bestell-Nr. 34439: 2,5 mL/Fläschchen, 3 Fläschchen jeder Konzentrationsstufe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauchsfertig geliefert. • Aufrecht bei 2 bis 10 °C lagern. • Inhalt vor Gebrauch durch behutsames Überkopfdrehen mischen. Luftblasenbildung vermeiden. • Bei Lagerung zwischen 2 und 10 °C bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum stabil. • Bei korrekter Lagerung und Handhabung bleiben die Fläschchen nach dem Anbrechen 30 Tage lang stabil. • Anzeichen für eine mögliche Zersetzung sind außerhalb des Bereichs liegende Kontrollwerte. • Mittelwerte und Standardabweichungen (S) sind der QK-Wertekarte zu entnehmen. <table border="1"> <tr> <td>QC 1:</td><td>Defibriniertes Humanplasma und < 0,1% Natriumazid, negativ für IgG-Antikörper mit dem Access Rubella IgG Test.</td></tr> <tr> <td>QC 2:</td><td>Defibriniertes Humanplasma und < 0,1% Natriumazid, sie enthalten niedrige Konzentrationen von Röteln-IgG-Antikörpern (mit dem Access Rubella IgG Test ermittelter Zielbereich 22–43 IU/mL).</td></tr> <tr> <td>QK-Wertekarte:</td><td>1</td></tr> </table>	QC 1:	Defibriniertes Humanplasma und < 0,1% Natriumazid, negativ für IgG-Antikörper mit dem Access Rubella IgG Test.	QC 2:	Defibriniertes Humanplasma und < 0,1% Natriumazid, sie enthalten niedrige Konzentrationen von Röteln-IgG-Antikörpern (mit dem Access Rubella IgG Test ermittelter Zielbereich 22–43 IU/mL).	QK-Wertekarte:	1
QC 1:	Defibriniertes Humanplasma und < 0,1% Natriumazid, negativ für IgG-Antikörper mit dem Access Rubella IgG Test.						
QC 2:	Defibriniertes Humanplasma und < 0,1% Natriumazid, sie enthalten niedrige Konzentrationen von Röteln-IgG-Antikörpern (mit dem Access Rubella IgG Test ermittelter Zielbereich 22–43 IU/mL).						
QK-Wertekarte:	1						
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • <i>In-vitro</i>-Diagnostikum. • Patientenproben und aus Blut hergestellte Produkte können mit dem hier beschriebenen Verfahren mit minimalem Risiko routinemäßig getestet werden. Diese Produkte sollten jedoch, ungeachtet ihrer Herkunft, Aufbereitung oder vorherigen Bescheinigung, wie potenziell infektiöses Material unter Beachtung allgemein anerkannter Vorsichtsmaßnahmen und der GLP-Richtlinien gehandhabt werden. Zur Dekontamination ist ein geeignetes Desinfektionsmittel zu verwenden. Diese Materialien und ihre Behälter sind nach den örtlichen Vorschriften und Richtlinien zu lagern und zu beseitigen. 						

- Das bei der Herstellung des Reagenzes verwendete Humanmaterial wurde mit negativem bzw. nicht-reaktivem Ergebnis auf das Vorhandensein von Hepatitis B, Hepatitis C (HCV) und die Humanimmundefizienzviren (HIV-1 und HIV-2) untersucht. Weil jedoch nie völlig ausgeschlossen werden kann, dass infektiöse Erreger vorhanden sind (keine heute bekannte Testmethode kann dies mit letzter Sicherheit gewährleisten) sollten alle Reagenzien und Patientenproben als potenziell infektiös angesehen und mit entsprechender Sorgfalt gehandhabt werden.¹⁵
 - Natriumazid kann mit Blei und Kupfer in Leitungen unter Bildung hochexplosiver Metallazide reagieren. Um Ansammlungen solcher Metallazide zu vermeiden, nach dem Ausgießen mit reichlich Wasser nachspülen.¹⁰
 - Entsprechendes Sicherheitsdatenblatt (MSDS) auf Anfrage erhältlich.
-

Testablauf Die IgG-Antikörper gegen das Rötelnvirus-Konzentration der Kontrollen Access Rubella IgG QC in der gleichen Weise am Access Immunoassay System bestimmen, wie bei Patientenproben. Weil Proben im „random-access“-Modus anders als im „batch“-Modus jederzeit untersucht werden können, sollten Qualitätskontrollmaterialien alle 24 Stunden mitbestimmt werden.¹² Der häufigere Einsatz von Kontrollen oder der Einsatz zusätzlicher Kontrollen liegt im Ermessen des Anwenders, wobei die Regeln der Guten Laborpraxis bzw. die Zulassungsaufgaben des betreffenden Labors und die geltende Gesetzgebung zu berücksichtigen sind. Informationen bezüglich Qualitätskontrollprinzipien, Kontrollenkonfiguration, Anfordern von Qualitätskontrollproben und Einsehen der Qualitätskontrolldaten enthalten die Anleitungen für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.

- Grenzen des Verfahrens**
1. Kontrollen müssen innerhalb von 24 Stunden vor einem Testlauf mit Patientenproben getestet werden. Verwenden Sie weitere Kontrollmaterialien – soweit für das Qualitätskontrollprogramm des Labors erforderlich – entsprechend den Vorschriften der zuständigen Behörden.
 2. Verwenden Sie Kontrollmaterialien in Übereinstimmung mit den Anforderungen der entsprechenden Akkreditierungsorganisationen (entsprechende US-QK-Definitionen enthalten die CLSI-Dokumente C24-A3, I/LA18-A2 und I/LA6-A). Hinweise zum Gebrauch der Qualitätskontrollfunktionen sowie zur Wahl der Qualitätskontrollregeln bieten die Anleitung für das betreffende System und/oder das Hilfesystem.
 3. In den USA wird für schwach positive Kontrollen die QK-Regel 1–3s empfohlen.
 4. Liegen die Qualitätskontrollergebnisse außerhalb der zulässigen Bereiche, kann der aktuelle Testlauf ungültig sein. Überprüfen Sie in diesem Fall sämtliche Testergebnisse, die für diesen Analyten seit der zuletzt akzeptierten Qualitätskontrolle erhalten wurden.
 5. Bei Anzeichen mikrobieller Kontamination oder starker Trübung des Reagenzes das Fläschchen verwerfen.
-

Erwartete Werte Die erwarteten Mittelwerte (θ) und Standardabweichungen (σ) der Access Rubella IgG QC Controls (QC1 und QC2) sind für die erste, anlässlich der Access Rubella IgG Qualitätskontrolle durchgeführte Systemkonfiguration auf der QC-Datenkarte enthalten, die dem Kit beiliegt. Jedes Labor sollte seine eigenen Akzeptanzkriterien erstellen, indem es die für die Kontrollergebnisse geltenden statistischen Kenngrößen selektiert. Die individuellen Kontrollwerte sollten in den gültigen Bereichen liegen. Jedes Labor sollte jedoch die Mittelwerte und Standardabweichungen auf den neusten Stand bringen, nachdem genügend Daten gesammelt wurden.^{20,21}

Finalidade prevista O ensaio Access Rubella IgG é uma partícula paramagnética, um imunoensaio quimiluminescente para a determinação qualitativa e quantitativa dos anticorpos IgG para o vírus rubella em soro humano utilizando os Sistemas de Imunoensaio Access. O ensaio Access Rubella IgG auxilia no diagnóstico da infecção por rubella e na determinação da imunidade.

Resumo e explicação do produto A rubéola é uma doença viral com distribuição mundial. A infecção é geralmente benigna ou mesmo imperceptível em crianças ou adultos. As manifestações clínicas incluem um “rash” cutâneo generalizado ao longo de todo o corpo, febre com grau baixo, dor de cabeça e algumas vezes inflamação da garganta. Infecções no útero, particularmente durante os primeiros quatro meses de gravidez, podem conduzir a defeitos congênitos tais como surdez, problemas cardíacos, catarata ou glaucoma, e algumas vezes morte fetal.^{1,2}

A detecção de anticorpos específicos para rubéola é de grande interesse devido ao risco, teratogênico relacionado com uma infecção primária por rubéola no início da gravidez. Metodologias recentes utilizadas para a detecção de anticorpo incluem a neutralização do soro, ligação de complemento ou imunofluorescência. Esses testes são difíceis de serem realizados e apresentam problemas inerentes de reprodutibilidade. Subseqüentemente, as técnicas de inibição de hemaglutinação permitiram um diagnóstico mais rápido tanto do estado de infecção aguda como do estado imunológico do paciente.^{3,4,5}

Em 1971, Engvall e Perlmann descreveram os primeiros procedimentos de imunoensaios enzimáticos. O desenvolvimento de tais métodos contribuíram para uma sensibilidade e especificidade melhoradas para técnicas de pesquisa com antígenos e anticorpos, inclusive no campo de diagnóstico da rubéola.⁵

A demonstração do anticorpo IgG para rubella em uma mulher grávida antes da concepção fornece garantia de proteção fetal de possível infecção viral por rubella durante a gravidez. A eficácia da vacinação é demonstrada pela detecção do anticorpo IgG para rubella no soro após imunização. O surgimento ou o aumento significativo da concentração de IgG específico em duas amostras de soro coletadas no mínimo com duas semanas de intervalo é indicativo de infecção por rubella, mesmo quando os sintomas típicos talvez não estejam presentes.⁵

Princípios do teste O teste Access Rubella IgG é um ensaio imunoenzimático que utiliza uma técnica indirecta. Quando uma amostra é adicionada a um recipiente de reação com partículas paramagnéticas revestidas com o antígeno de membrana viral rubella,^{6,7,8,9} os anticorpos para rubella se ligam ao antígeno. Após incubação em um recipiente de reação, a separação em um campo magnético e a lavagem remove os materiais não ligados à fase sólida. O conjugado de fosfatase alcalina -anticorpo IgG monoclonal anti-humano é então adicionado e se liga aos anticorpos IgG capturados nas partículas. Uma segunda etapa de separação e lavagem remove o conjugado não ligado. Um substrato quimiluminescente, Lumi-Phos* 530, é adicionado ao recipiente de reação e a luz produzida pela reação é medida com um luminômetro. A produção da luz é diretamente proporcional à concentração dos anticorpos IgG para o vírus rubella na amostra. A quantidade do analito na amostra é determinada a partir de uma curva de calibração multi-ponto, armazenada padronizada em comparação com a Segunda Preparação Padrão Internacional da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o Soro Anti-Rubella.

Informações sobre o produto **Kit de reagentes Access Rubella IgG**
Nº Cat. 34430: 100 determinações, 2 embalagens, 50 testes/embalagem
• Fornecido pronto para utilizar.

- Armazenar em posição vertical e refrigerar a 2–10°C.
- Manter refrigerado a 2–10°C por no mínimo duas horas antes de usar no equipamento.
- Estável até ao vencimento do prazo de validade marcado no rótulo quando armazenado a 2–10°C.
- Estável a 2–10°C por 28 dias após utilização inicial.
- Uma possível degradação pode ser indicada pela ruptura da camada de elastómero da embalagem ou por valores de controlo fora do intervalo de variação.
- Rejeitar a embalagem de reagente caso tenha sofrido prejuízos (por ex. ruptura da camada elastomérica).

R1a:	Partículas paramagnéticas revestidas com antígeno rubella (cepa HPV 77) purificado gradiente de sacarose, suspensas em solução salina TRIS tamponada, com albumina sérica bovina (BSA), azida sódica < 0,1% e ProClin** 300 0,1%.
R1b:	Solução salina TRIS tamponada com surfactante, BSA, azida sódica < 0,1% e ProClin 300 0,1%.
R1c:	Conjugado de fosfatase alcalina (bovina) – anticorpo IgG monoclonal anti-humano (clone 125 A 15) de camundongo em solução salina TRIS tamponada com surfactante, glicerol, BSA, proteínas de camundongo, azida sódica < 0,1%.

Avisos e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- As amostras dos doentes e os produtos hemoderivados podem ser analisados rotineiramente com riscos mínimos utilizando o procedimento descrito. Contudo, deve manusear estes produtos como potencialmente infecciosos de acordo com as precauções gerais e os métodos adequados de laboratórios clínicos, independentemente da origem, tratamento ou certificação anterior. Usar um desinfetante apropriado para a descontaminação. Armazenar e eliminar estes materiais e os respectivos contentores segundo o regulamento e as normas locais.
- A azida sódica pode reagir com as canalizações de chumbo ou cobre formando azidas metálicas altamente explosivas. Portanto, deixar fluir água em abundância nos tubos durante a eliminação de líquidos para prevenir a acumulação de azidas.¹⁰
- Xi. Irritante: ProClin 300 0,1%.



R 43: Pode causar sensibilização em contacto com a pele.

S 28-37: Após contacto com a pele, lavar imediata e abundantemente com água e sabão. Usar luvas adequadas.

- O antígeno rubella revestido nas partículas paramagnéticas foi submetido a um processo de purificação. Contudo, manusear e descartar as embalagens de reagente como material potencialmente infectante.
- A concentração de IgG anti-rubella em uma citada amostra determinada com ensaios de diferentes fabricantes pode variar devido a diferenças em métodos de ensaio e especificidade do reagente.
- A Folha dos Dados de Segurança do Material (MSDS) está disponível a pedido.

Colheita e preparação da amostra

1. Soro é a amostra aconselhada. Para a avaliação do estado imunológico, coletar uma amostra única de soro. Para a avaliação de soroconversão devido a infecção recente (a conversão de um soro do paciente individual de negativo para positivo), coletar duas amostras de soro com três semanas de intervalo e testar ambos os soros dentro do mesmo processo.
2. Seguir as recomendações abaixo para manipular, analisar e armazenar amostras de sangue:¹¹
 - Colher todas as amostras de sangue tomando as precauções habituais para a colheita venosa.
 - Deixar as amostras de soro coagularem completamente antes da centrifugação.
 - Manter as provetas sempre fechadas.
 - Dentro de duas horas após a centrifugação, transferir no mínimo 500 µL de amostra isenta de células para uma proveta de armazenamento. Tapar imediatamente a proveta com a rolha, apertando bem.

- Armazenar as amostras hermeticamente fechadas à temperatura ambiente (a 15–30°C) durante o máximo de oito horas.
 - Se o ensaio não estiver pronto dentro de oito horas, refrigerar as amostra a 2–8°C.
 - Se o ensaio não estiver pronto dentro de 48 horas, ou no caso de amostras a serem expedidas, congelar a -20°C ou a temperatura mais baixa.
3. Seguir as instruções abaixo para preparar as amostras:
 - Certificar-se de que a fibrina e a matéria celular residuais tenham sido removidas antes da análise.
 - Para a centrifugação, seguir as instruções do fabricante das provetas de colheita de sangue.
 4. Cada laboratório deve determinar a aceitabilidade das próprias provetas de colheita de sangue e dos produtos de separação do soro. Estes produtos podem variar entre fabricantes diferentes e, às vezes, de um lote para o outro.
 5. Evitar o congelamento e o descongelamento repetido das amostras. Um estudo de 10 amostras de soro variando de 0–73 IU/mL (com seis amostras próximas ao valor cutoff) indica que as amostras podem ser congeladas e descongeladas até três vezes.

Materiais fornecidos

R1 Kits de reagentes Access Rubella IgG

Materiais necessários mas não fornecidos

1. Calibradores: Access Rubella IgG Calibrators
Fornecido em zero e aproximadamente 10, 25, 50, 200 e 500 IU/mL.
Nº Cat. 34435
2. Access Rubella IgG QC ou outro material de controle de disponível no mercado.
Fornecido como um controle positivo de nível baixo e um controle negativo (média alvo de 22–43 IU/mL).
Nº Cat. 34439
3. Substrato: Access Substrate
Nº Cat. 81906
4. **Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Tampão de lavagem: Access Wash Buffer II, Nº Cat. A16792
UniCel DxI:
Tampão de lavagem: UniCel DxI Wash Buffer II, Nº Cat. A16793

Comentários sobre o procedimento

1. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para uma descrição específica da instalação, inicialização, princípios de funcionamento, características de desempenho do sistema, instruções de funcionamento, procedimentos de calibração, limitações operacionais e precauções, riscos, manutenção e solução de problemas.
2. Misturar o conteúdo das embalagens novas (vedadas) de reagentes invertendo delicadamente a embalagem várias vezes antes de carregá-la no equipamento. Não inverter embalagens abertas (perfuradas).
3. Usar vinte (20) µL de amostra para cada determinação além dos volumes mortos do recipiente da amostra e do sistema. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para o volume mínimo de amostra necessário.
4. Os resultados da amostra são registrados em IU/mL ou como reativo ou não-reativo. Ver a seção dos “Resultados” para informações adicionais sobre os resultados registrados.

Procedimento

Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para obter informações sobre a gestão das amostras, a configuração dos testes, a solicitação de testes e a visualização dos resultados dos testes.

Detalhes da calibração

Para todos os testes, é necessário ter uma curva de calibração activa. Para o ensaio Access Rubella IgG, a calibração é necessária a cada 28 dias. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de

Ajuda para obter informações sobre os métodos de calibração, a configuração de calibradores, a introdução de solicitações de testes dos calibradores e a visualização de dados de calibração.

Controlo de qualidade

Os materiais de controlo de qualidade simulam as características das amostras dos doentes e são fundamentais para a monitorização do desempenho do sistema de análises imunoquímicas. Dado que as amostras podem ser analisadas a qualquer momento utilizando um formato de “acesso aleatório” em vez dum formato “por lote”, é aconselhável utilizar os materiais de controlo de qualidade a cada 24 horas.¹² O uso mais frequente de controlos ou o uso de controlos adicionais fica a critério do utilizador de acordo com os métodos adequados ou os requisitos de acreditação dos laboratórios e as leis competentes. Utilizar controlos de qualidade Access Rubella IgG QC ou outros materiais de controlo de qualidade disponíveis no mercado que cubram pelo menos dois níveis de analito. Seguir as instruções do fabricante para a reconstituição e o armazenamento. Incluir quaisquer controlos adicionais se for requisitado pelo programa de controle de qualidade do laboratório conforme determinado pelas organizações normativas apropriadas. Utilizar os controlos de acordo com as exigências das organizações de referência apropriadas (para as definições apropriadas do QC nos EUA consultar os documentos CLSI C24-A3, I/LA18-A2 e I/LA6-A). Os utilizadores devem consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para informações sobre o uso das funções do Controlo de Qualidade e para a selecção das regras de QC. Nos Estados Unidos, é sugerido que uma norma 1–3s QC seja utilizada para um controle reativo de nível baixo. Os resultados do controlo de qualidade que não estiverem dentro dos limites aceitáveis, podem indicar resultados de testes não válidos. Examinar todos os resultados dos testes obtidos desde o último ponto de teste de controlo de qualidade aceitável para este analito.

Resultados

Os resultados dos testes dos doentes são determinados automaticamente pelo software do sistema utilizando um modelo matemático smoothing spline. A quantidade de analito na amostra é determinada a partir da produção de luz medida através dos dados de calibração armazenados no sistema. Os resultados dos testes dos doentes podem ser visualizados através do ecrã apropriado. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para as instruções completas sobre como visualizar os resultados das amostras.

O valor cutoff de 15 IU/mL foi baseado na calibração com a Segunda Preparação Padrão Internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) e um estudo de comparação de 212 amostras caracterizadas por HAI. Por causa da detecção do estado não-imunológico ser clinicamente mais importante, um valor cutoff de 15 IU/mL foi selecionado para assegurar a especificidade necessária para determinação da imunidade. As curvas Características Receptor-Operador (ROC) apoiaram a seleção do valor cutoff 15 IU/mL.

- Todas as amostras de teste < 10 IU/mL são consideradas não-reativas para a presença de anticorpos IgG para rubella. Os pacientes com esses resultados são considerados como tendo uma ausência de imunidade.
- As concentrações entre ≥ 10 IU/mL e < 15 IU/mL são consideradas duvidosas para a determinação da imunidade para rubella. Os estudos sugerem que os indivíduos vacinados possuindo esses níveis baixos de IgG anti-rubella apresentam uma resposta imune secundária após uma segunda vacinação mas não entraram em contato com o vírus selvagem da rubella.⁵ Um acompanhamento da amostra deve ser realizado para avaliação adicional do estado imunológico. Se a amostra repetida ainda for duvidosa, pode ser necessário testar a amostra com outros métodos.
- Todas as amostras de teste ≥ 15 IU/mL são consideradas reativas para a presença de anticorpos IgG para rubella e indicam infecção aguda ou passada ou vacinação.

O seguinte método é o método recomendado para comunicar os resultados obtidos:

“Os seguintes resultados foram obtidos com o ensaio Access Rubella IgG EIA. Apesar da calibração ser realizada através de uma preparação de referência, os valores obtidos com os métodos de ensaio de fabricantes diferentes não podem ser usados intercambialmente. A magnitude do nível de IgG registrado não pode ser correlacionada com um título de ponto final”.

As amostras podem ser medidas com precisão dentro da faixa linear do ensaio (aproximadamente 10–500 IU/mL).

- Se uma amostra contém < 10 IU/mL, registrar os resultados como não-reativos.
- Se uma amostra contém ≥ 15 IU/mL, registrar como positivo (ou reativo) para IgG anti-rubella; presumivelmente imune para infecção por rubella.
- Se uma amostra contém mais do que o valor estabelecido para o maior calibrador Access Rubella IgG Calibrator (S5), registrar o resultado como maior do que este valor (isto é, aproximadamente > 500 IU/mL). Alternativamente, diluir um volume da amostra com 9 volumes do calibrador Access Rubella IgG Calibrator S0 (zero). Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para as instruções sobre a introdução de uma diluição de amostra numa solicitação de teste. O sistema mostra os resultados adaptados à diluição.

O significado dos valores IU/mL acima do valor cutoff e o que constitui um aumento do nível de anticorpo significativo entre amostras agudas e convalescentes não foi determinado.

Para aqueles pacientes com suspeita de soroconversão precoce ou recente, uma segunda amostra de soro deve ser coletada três semanas mais tarde e avaliada juntamente com a primeira amostra de soro para o título do anti-corpo IgG para o vírus rubella. Para amostras de soro seriadas ou pareadas, uma conversão de uma concentração não reativa para uma reativa de anticorpo IgG para o vírus rubella entre a primeira e segunda amostra de soro deve ser considerada como evidência de soroconversão devido a infecção recente. O laboratório deve avaliar também as amostras para a presença de um nível significativo de anticorpo IgM para rubella para obter dados sorológicos adicionais para auxiliar no diagnóstico de uma infecção recente.

Durante o acompanhamento sorológico da IgG para rubella não-reativa em mulheres grávidas, recomenda-se também medir a IgM anti-rubella, a medida que é possível que o surgimento da IgG anti-rubella possa ser um pouco atrasada com relação a IgM anti-rubella durante ou após infecção recente.

Tabela 1: Exemplos de resultados de teste de IgG para rubella com amostra única de soro.

Amostra de soro	Resultado (IU/mL)	Interpretação
Soro 1	0,4	Não-reativo; não imune.
Soro 2	13,3	Duvidoso: anticorpo específico para Rubella presente, avaliar adicionalmente para determinar o estado imunológico.
Soro 3	21,5	Reativo. Imune.
Soro 4	264,3	Reativo. Imune.
Soro 5	> 470,0	Reativo. Imune.

Tabela 2: Exemplos de resultados de teste de amostra de soro seriada ou pareada.

Paciente	Amostra	Resultado (IU/mL)	Interpretação
1	1	0,1	Evidência de soroconversão.
	2	310,1	
2	1	0,1	Evidência de soroconversão.
	2	9,5	
	3	65,7	
	4	116,2	
3	1	0,2	Nenhuma evidência de soroconversão.
	2	1,0	
4	1	55,6	Nenhuma evidência de soroconversão.
	2	57,8	
5	1	0,4	Evidência de soroconversão.
	2	58,9	
	3	118,9	

Limitações do Procedimento

1. A faixa linear do ensaio é aproximadamente de 10–500 IU/mL. Ver a seção dos “Resultados” para a obtenção de informações sobre interpretação e registro de resultados.
2. Nos ensaios que utilizam anticorpos, existe a possibilidade de interferência dos anticorpos heterófilos contidos na amostra do doente. Os doentes que estão regularmente em contacto com animais ou que tenham sido submetidos a imunoterapia ou a técnicas de diagnóstico que utilizam imunoglobulinas ou fragmentos de imunoglobulinas podem produzir anticorpos, por ex. HAMA, que interferem com os imunoenaios. Para além disso, outros anticorpos heterófilos, tais como os anticorpos humanos anti-cabra, podem estar presentes nas amostras dos doentes.^{13,14}
Tais anticorpos interferentes podem produzir resultados errados. Os resultados de doentes suspeitos de ter estes anticorpos devem ser avaliados com cuidado.
3. Os resultados do Access Rubella IgG devem ser interpretados baseando-se no quadro clínico geral do doente, incluindo: os sintomas, a anamnese clínica, os dados de outros testes e outras informações apropriadas. O diagnóstico duma infecção recente pelo vírus da rubéola pode ser estabelecido apenas com base na combinação de critérios clínicos e serológicos. O resultado duma única amostra de soro não constitui prova suficiente para o diagnóstico duma infecção recente.
4. A presença do anticorpo IgM para o vírus rubella pode ser também avaliada como parte do acompanhamento sorológico de indivíduos com suspeita de infecção pelo vírus rubella, a medida que o surgimento do anticorpo IgG para rubella pode ocorrer um pouco mais tarde do que o anticorpo IgM para rubella.
5. Indivíduos imunocomprometidos e condições, tais como infecção grave e terapia com drogas imunossupressoras, podem resultar na supressão de níveis de anticorpos abaixo do início de detecção para o ensaio.
6. As características de desempenho do ensaio não foram estabelecidas para o teste em neonatos ou no sangue do cordão umbilical.
7. As características de desempenho do ensaio não foram estabelecidas usando soros emparelhados (de doentes agudos ou convalescentes) para determinar uma mudança significativa no título das IgG. Para resultados melhores, pré-diluir os soros emparelhados com valores maiores que 200 IU/mL para obter valores menores que 200 IU/mL.
8. O significado dos valores IU/mL acima do cut-off e o que constitui um aumento significativo de anticorpos entre as amostras de doentes na fase aguda e em convalescença não foi determinado.
9. As características de desempenho do ensaio ainda não foram definidas para soros contendo factor reumatóide ou ANA.

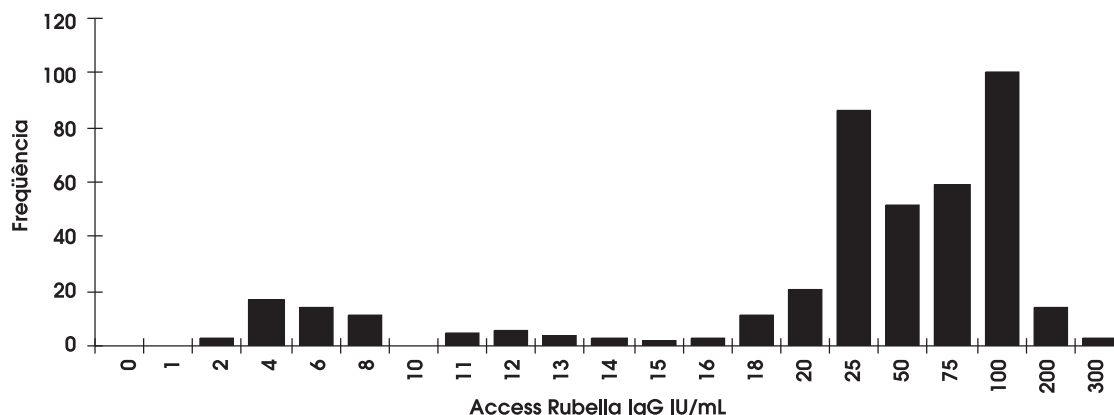
Valores esperados

A rubéola têm distribuição mundial e ocorre geralmente mais freqüentemente nos meses de inverno e primavera. As taxas de ocorrência variam com o ciclo epidêmico, o número de susceptíveis entre uma população e o contato interpessoal dentro do grupo. A doença é mais prevalente entre crianças de 5–9 anos de idade.² Estudos sorológicos em algumas áreas mostram que até 95% das mulheres grávidas são

soropositivas. Vários países implementaram um programa de imunização de rotina para crianças com uma idade de aproximadamente 15 meses.

A prevalência de resultados reativos para anticorpos IgG anti-rubella foi de 85% conforme determinado de 414 amostras de soro obtidos de uma população normal de doadores de sangue de Memphis, TN (EUA) utilizando o ensaio Access Rubella IgG. A distribuição dos resultados é fornecida no seguinte histograma.

Access Rubella IgG: Pesquisa da população de doadores de sangue dos Estados Unidos



Características específicas de desempenho

Comparação de métodos

Dois sítios independentes na França avaliaram o desempenho clínico do ensaio Access Rubella IgG por comparação com HAI. Um total de 784 pacientes foram testados. Para o sítio 1, 399 das amostras eram de mulheres grávidas dentro do objetivo de acompanhamento sorológico compulsório de mulheres grávidas na França, o que inclui o monitoramento mensal daqueles testes como soronegativo. Uma quantidade de onze amostras do sítio 1 (todas de mulheres grávidas) eram duvidosas e foram removidas dos cálculos dos resultados. Para o sítio 2, 290 amostras eram de mulheres grávidas. Um quantitativo de 10 amostras do sítio 2 (todas de mulheres, 8 de mulheres grávidas) eram duvidosas e foram removidas dos cálculos dos resultados. As amostras prospectivas eram de uma população normal que consistia de 28 mulheres grávidas, 21 mulheres não grávidas e 1 homem. As amostras retrospectivas (congeladas) foram utilizadas nesses estudos para acelerar a obtenção do número desejado de amostras reativas e não-reativas para avaliar suficientemente o ensaio. Essas amostras devem ter sido submetidas a ciclos múltiplos de congelamento/descongelamento. Em um estudo interno foi concluído que o desempenho do ensaio não foi afetado por amostras recentemente coletadas em comparação com amostras congeladas/descongeladas (até 3 ciclos). As sensibilidades relativas, especificidades e os intervalos de confiança de 95% correspondentes são fornecidos na Tabela 3 para amostras recentemente coletadas e congeladas. As estimativas de sensibilidade citadas são as melhores estimativas das sensibilidades “relativas” desse produto com os dados coletados. Espera-se que um intervalo de confiança de 95% elaborado a partir desses dados possa conter a sensibilidade “relativa” com uma probabilidade de 95%. A amplitude desses intervalos de confiança de sensibilidade de 95% dependem quase exclusivamente do número de amostras positivas.

Tabela 3: Ensaio Access x HAI.

		HAI	+	+	+	-	-	-	Sensibilidade	Intervalo de	Especificidade	Intervalo de
	n	Access	+	-	DUV ^{††}	DUV	+	-	relativa (%)	Confiança 95%	Relativa (%)	Confiança 95%
Sítio 1	385	Congelada	280	0	1	10	1	93	100	98,7–100	99	94,2–100
Sítio 1	25	Recentemente coletada	22	0	0	0	0	3	100	84,6–100	100	29,2–100
Sítio 2	349	Congelada	264	10	10	0	0	65	96	93,4–98,2	100	94,5–100

Tabela 3: Ensaio Access x HAI.

		HAI	+	+	+	-	-	-	Sensibilidade	Intervalo de	Especificidade	Intervalo de
	n	Access	+	-	DUV ^{††}	DUV	+	-	relativa (%)	Confiança 95%	Relativa (%)	Confiança 95%
Sítio 2	25	Recentemente coletada	20	0	0	0	0	5	100	83,2–100	100	47,8–100
TOTAL	784		586	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

^{††}Duvidosa.

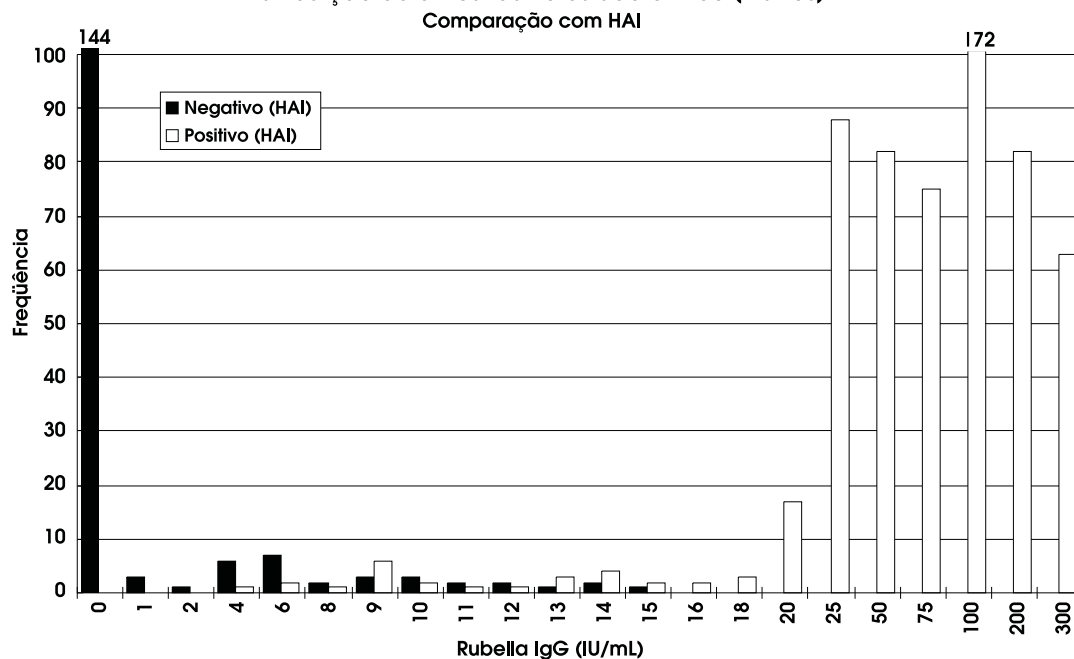
A tabela 4 apresenta os resultados de populações grávidas e não grávidas (homens e mulheres) de ambos os sítios. No sítio 1, havia um paciente recém-nato e um paciente de sexo desconhecido que não foram incluídos. Essas duas amostras não eram discordantes e não eram reativas para ambos os ensaios Access e HAI.

Tabela 4: População grávida/não grávida.

		HAI	+	+	+	-	-	-	Sensibilidade	Intervalo de	Especificidade	Intervalo de
	n	Access	+	-	DUV	DUV	+	-	relativa (%)	Confiança 95%	Relativa (%)	Confiança 95%
Sítio 1	399	grávida	291	0	1	10	1	96	100	98,7–100	99	94,4–100
Sítio 2	290	grávida	216	10	8	0	0	56	96	92–97,9	100	93,6–100
Sítio 1	5	Mulheres	5	0	0	0	0	0	100	47,8–100	NA	NA
Sítio 1	4	Homens	4	0	0	0	0	0	100	39,8–100	NA	NA
Sítio 2	75	Mulheres	64	0	2	0	0	9	100	94,4–100	100	66,4–100
Sítio 2	9	Homens	4	0	0	0	0	5	100	39,8–100	100	47,8–100
TOTAL	782		584	10	11	10	1	166	98	96,9–99,2	99	96,7–100

A distribuição de todas as 784 amostras clínicas da comparação com HAI é fornecida no histograma abaixo. Havia 177 amostras negativas (HAI) e 607 amostras positivas (HAI).

Distribuição de amostras no estudo clínico (2 sítios)



O ensaio Access Rubella IgG foi comparado com outro ensaio EIA disponível comercialmente utilizando 306 amostras retrospectivas em um sítio no oeste dos Estados Unidos. Havia 181 amostras identificadas como reativas por ambos os testes e 79 amostras identificadas como não-reativas por ambos os testes. As 46 amostras restantes foram reativas com o ensaio EIA e não-reativas com o ensaio Access. Das 44

amostras discordantes e analisadas posteriormente por um ensaio de aglutinação em látex, 25 amostras estavam em conformidade com o ensaio Access.

Resultados do Painel CDC

A seguinte informação é proveniente de um painel de soro obtido do CDC e testado por um sítio externo utilizando o ensaio Access Rubella IgG. Os resultados estão apresentados como um meio de transmitir informação adicional sobre o desempenho do ensaio com um painel de soro caracterizado e mascarado. Isso não implica em uma aprovação do ensaio pelo CDC.

O painel consiste de 82 soros positivos e 18 soros negativos. O ensaio Access Rubella IgG demonstrou 100% de conformidade total com os resultados de CDC, houve 100% de conformidade com as amostras positivas e 100% de conformidade com as amostras negativas.

Resultados do Padrão Biológico CDC

O título baixo (21,0 IU/mL) do padrão biológico CDC do soro de referência humano anti-rubella foi testado puro e diluído na proporção de 1:2 conforme descrito no documento CLSI I/LA6-A em três níveis externos. A média dos resultados dos três sítios utilizando o ensaio Access Rubella IgG foram de 25,1 IU/mL para a amostra pura e 11,8 IU/mL para a diluição na proporção de 1:2.

Rubéola congênita

As amostras séricas relacionadas com casos documentados clinicamente de infecção congênita pelo vírus rubella são extremamente raras, contudo, os seguintes dados obtidos durante as avaliações externas do ensaio demonstraram boa conformidade entre a informação clínica e os resultados de ensaio obtidos com o ensaio Access Rubella IgG.

Tabela 5: Rubéola congênita.

Indivíduos	Data da coleta	Informação clínica	Access Rubella IgG (IU/mL)	Título de HAI	Rubella IgM
Caso 1					
Mãe	8/13/93	10 dias após o “rash”	275	≥ 512	positivo
Recém-nato	9/30/93	rubéola congênita	> 470	≥ 512	positivo
Caso 2					
Mãe	7/6/93	70 dias após o “rash”	375	≥ 512	duvidosa
Recém-nato	9/15/93	rubéola congênita	> 470	≥ 512	positivo

Estudos de resposta imunológica

Amostras múltiplas retiradas de pacientes com uma infecção recente por rubella ou vacinação foram testados para avaliar a resposta imunológica. A evidência de infecção aguda por rubella foi baseada em 38 entre 44 desses indivíduos por um resultado de teste reativo para anticorpo IgM para rubella. O sítio 1 testou 23 amostras de 15 pacientes com infecção recente por rubella e 22 amostras de 9 pacientes recentemente vacinados. O sítio 2 testou 21 amostras de 10 pacientes com infecção recente por rubella e 15 amostras de 7 pacientes recentemente vacinados. O sítio 3 testou 21 amostras de soroconversão de 3 painéis de pacientes adquiridos de fornecedores de soro. O aumento na IgG para rubella conforme medido pelo ensaio Access Rubella IgG estava relacionado com os títulos aumentados de IgG para rubella conforme detectado pelo ensaio comparativo rubella IgG. Das 74 amostras reativas conforme determinado pelo método de comparação, o Access Rubella IgG identificou 67 como reativas, 1 como duvidosa e 6 como não-reativas. Das 28 amostras não-reativas como determinado pelo método de comparação, o Access Rubella IgG identificou 2 amostras como duvidosas e 26 amostras como não-reativas. Informações clínicas e resultados adicionais de teste disponíveis de 9 amostras discordantes são apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Estudo de amostra discordante.

Paciente	Informação clínica	Título de HAI [†]	Resultado do ensaio Access Rubella IgG EIA	Resultado do segundo ensaio EIA Rubella IgG	Resultado de IgM Rubella	Resultado [†] do teste de aglutinação em látex
455	3 dias após o “rash”	1:32 positivo	12,1 IU/mL duvidosa	35 IU/mL positivo	positivo	> 10 positivo
BOU	Apresentou “rash”	1:32 positivo	Não-reativo	Não realizado	positivo	> 10 positivo
456	Antes do “rash”	1:8 positivo	Não-reativo	Não realizado	negativo	< 10 negativo
461	Antes do “rash”	1:8 positivo	Não-reativo	4,5 IU/mL negativo	negativo	< 10 negativo
450	Não disponível	1:8 positivo	Não-reativo	Não realizado	negativo	> 10 positivo
458	Antes do “rash”	1:32 positivo	Não-reativo	0,8 IU/mL negativo	duvidosa	< 10 negativo
447	Antes da vacinação	1:128 positivo	Não-reativo	0,0 IU/mL negativo	negativo	< 10 negativo
T37581	Não disponível	Não realizado	13,8 IU/mL duvidosa	negativo	positivo	Não realizado
G40955	Não disponível	Não realizado	13,6 IU/mL duvidosa	negativo	positivo	Não realizado

[†]Os ensaios HAI e aglutinação em látex detectam IgM e IgG.

Amostras BOU e 455 são de pacientes com “rash” ou com exatamente três dias após o “rash”. São IgM positivas e a soroconversão está muito precoce para serem reativas para IgG. Como o resultado com Access foi não-reativo na amostra antes do “rash” para o paciente 455, o resultado duvidoso com o ensaio Access nos três dias após a amostra de “rash” indica que o título de IgG está aumentando.

Amostras 456, 461, 458 e 447 são de pacientes antes do “rash” ou vacinação. Nenhum outro resultado de teste nessas amostras confirma o resultado positivo pelo ensaio HAI.

A amostra 450 é de soroconversão muito recente conforme indicado pelos resultados positivos (no valor cutoff de 1:8) pelo ensaio HAI e pelo ensaio de aglutinação em látex. O nível de IgG está aumentando (9,1 IU/mL) mas ainda não está positivo. A próxima coleta desse indivíduo dois meses mais tarde foi definitivamente positiva possuindo um título de HAI de 1:256 e 210 IU/mL pelo ensaio Access Rubella IgG.

Para as amostras T37581 e G40955, essa coleta é a anterior à coleta na qual o segundo ensaio EIA converte de negativo para positivo. Os resultados de IgM são positivos indicando que a soroconversão está em evolução.

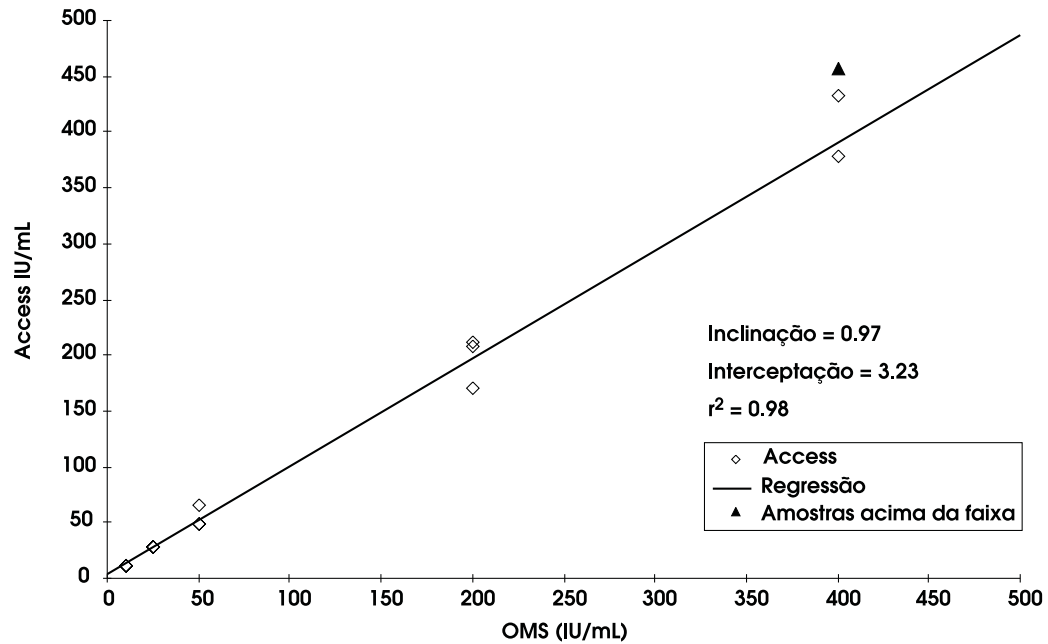
Considerando que as soroconversões são muito prematuras nessa população de amostra e o fato de que os níveis de IgG surgem após os níveis de IgM que são detectados pelo ensaio HAI, o desempenho do ensaio Access Rubella IgG nas amostras de resposta imunológica foi muito bom.

Recuperação da diluição (linearidade)

Linearidade com o Padrão OMS (Organização Mundial de Saúde)

Cinco diluições do segundo Padrão Internacional da OMS (Organização Mundial de Saúde) para o Soro Anti-Rubella foram testadas em triplicata. Uma das três replicatas da diluição 400 IU/mL estava acima da faixa. A fim de evitar o desvio da regressão linear, nenhuma das replicatas dessa diluição estão incluídas na formação do gráfico linear abaixo.

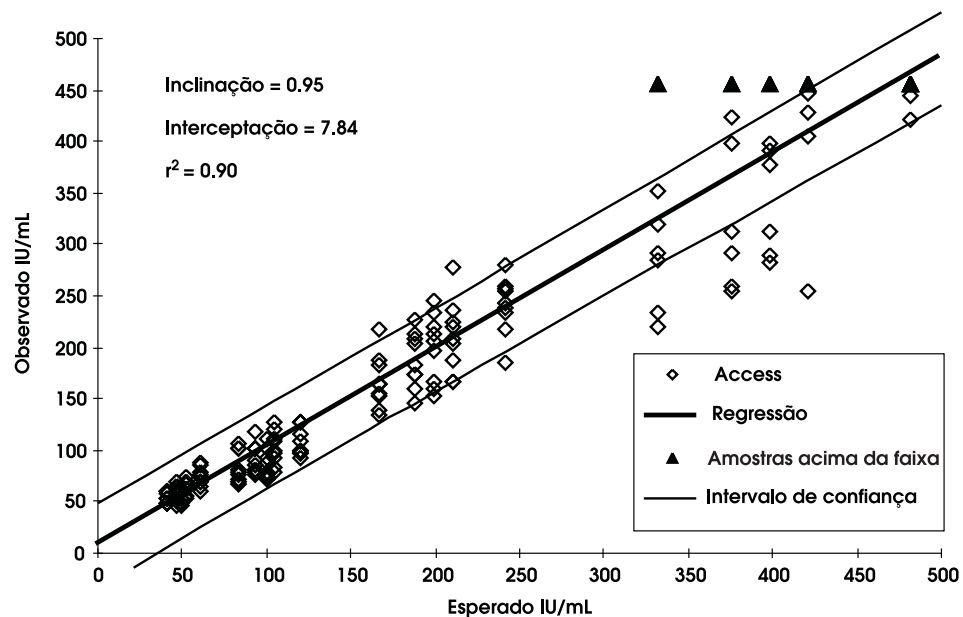
Access Rubella IgG: Diluições do Padrão OMS (Organização Mundial de Saúde)



Linearidade com Amostras de Pacientes “Acima” da Faixa

Cinco amostras de pacientes “acima da faixa” foram diluídas na proporção de 1:2, 1:4 e 1:8 e testadas em triplicata em três ensaios diferentes. Os valores esperados para cada amostra do paciente foram as médias da diluição 1:2. Todos os valores observados para as cinco amostras estão apresentadas abaixo. A linha de regressão é calculada utilizando os dados somente daquelas diluições que não possuíam resultados de amostra “acima da faixa”.

Access Rubella IgG: Cinco amostras e diluições



Imprecisão

Três sítios (um interno e dois externos) analisaram dois controles e quatro amostras em triplicata, duas vezes ao dia durante três dias. Uma calibração foi realizada no início do estudo. A imprecisão da amostra não-reativa foi calculada das unidades de luz relativa (RLU), todos os outros cálculos utilizaram os valores IU/mL. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7: Imprecisão do Access Rubella IgG nos 3 sítios.

Nível	n	Média	Dentro do processamento		Dentro do sítio		Imprecisão total	
			DP	% CV	DP	% CV	DP	% CV
QC1 (RLU)	54	44 139	6514	14,8	6426	14,6	7178	16,3
QC2	54	43,9	2,5	5,7	2,6	5,9	2,6	5,9
P2	53	286,5	26,0	9,1	30,7	10,7	33,3	11,6
P3	54	416,4	27,7	6,7	45,6	11,0	48,4	11,6
P4	54	16,8	0,6	3,8	1,0	6,0	1,4	8,2
P6	54	75,6	2,5	3,2	4,1	5,4	4,4	5,8

Reprodutibilidade lote a lote

Para cada lote de produto abaixo, uma replicata de 20 amostras de pacientes não-reativos (selecionadas de um banco de 60 amostras de pacientes não-reativos) e duplicatas de cinco amostras de pacientes reativos foram testados. Todas as 60 amostras de pacientes não-reativos testadas foram consideradas como sendo não-reativas no ensaio Access Rubella IgG. Os resultados para as amostras de pacientes reativos (em IU/mL) estão apresentados abaixo.

Tabela 8: Reprodutibilidade lote a lote.

Lote	Amostra de paciente				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	> 458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

Especificidade analítica/Interferências

Amostras artificialmente adicionadas para conter até 9 g/dL de albumina, até 20 mg/dL de bilirrubina, até 3600 mg/dL de trioleína e até 2000 mg/dL de hemoglobina não afetam a concentração medida dos anticorpos IgG para rubella detectados.

As seguintes amostras foram avaliadas e consideradas não-reativas no ensaio Access Rubella IgG indicando uma falta de reatividade cruzada e/ou reatividade não-específica com essas amostras. Os resultados do ensaio Access Rubella IgG não-reativos foram confirmados pelo teste com outro método EIA de IgG para rubella.

Tabela 9: Reatividade cruzada e interferência.

Número	Tipo de amostra
16	Amostras IgG anti-CMV
17	Amostras IgG anti-EBV-VCA
2	Amostras IgM anti-EBV-VCA
16	Amostras IgG anti-HSV 1
12	Amostras IgG anti-HSV 2
5	Amostras IgG anti-sarampo
7	Amostras IgM anti-sarampo
7	Amostras IgG anti-toxoplasma

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

Finalidade prevista Os Calibradores Access Rubella IgG Calibrators são utilizados para calibrar o ensaio Access Rubella IgG para a determinação qualitativa e quantitativa dos anticorpos IgG para o vírus rubella no soro humano utilizando os Sistemas de Imunoensaio Access.

Resumo e explicação do produto A calibração dum ensaio quantitativo é o processo pelo qual as amostras com concentrações conhecidas de analito (por ex., calibradores de ensaio) são testadas como amostras de doentes a fim de medir a sua resposta. A relação matemática entre as respostas medidas e as concentrações conhecidas de analito define a curva de calibração. Esta relação matemática, ou curva de calibração, é utilizada para converter as medições URL (Unidade Relativa de Luz) de amostras de doentes em concentrações quantitativas específicas de analito.

Rastreabilidade A substância a ser medida (analito) nos calibradores Access Rubella IgG Calibrators tem como referência a Segunda Preparação Padrão Internacional da OMS para o Soro anti-rubéola (2º ISP). O processo de rastreabilidade baseia-se na norma EN ISO 17511.

Os valores atribuídos foram estabelecidos usando amostras representativas deste lote de calibrador e são específicos para as metodologias de ensaio dos reagentes Access. Os valores atribuídos por outras metodologias podem ser diferentes. Tais diferenças, se presentes, podem ser causadas por desvios sistemáticos entre os métodos.

Informações sobre o produto

Calibradores Access Rubella IgG Calibrators

Nº Cat. 34435: S0–S5, 1,0 mL/recipiente

- Fornecidos prontos para utilizar.
- Armazenar em posição vertical e refrigerar a 2–10°C.
- Misturar o conteúdo invertendo delicadamente antes da utilização. Evitar a formação de bolhas.
- Estável até ao vencimento do prazo de validade marcado no rótulo quando armazenado a 2 a 10°C.
- Em geral, a estabilidade do recipiente aberto dura até ao vencimento do prazo de validade marcado na etiqueta do recipiente, quando armazenado e manuseado de maneira adequada.
- Uma possível degradação pode ser indicada por valores de controlo fora do intervalo de variação.
- Consultar o cartão de calibração para as concentrações exactas.

S0:	Soro eqüino com 0 IU/mL de IgG anti-rubella e azida sódica < 0,1%.
S1, S2, S3, S4, S5:	Soro eqüino e plasma humano desfibrinado contendo aproximadamente 10, 25, 50, 200 e 500 IU/mL de anticorpo IgG anti-rubella humano e azida sódica < 0,1%.
Cartão de calibração:	1

- Avisos e precauções**
- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
 - As amostras dos doentes e os produtos hemoderivados podem ser analisados rotineiramente com riscos mínimos utilizando o procedimento descrito. Contudo, deve manusear estes produtos como potencialmente infecciosos de acordo com as precauções gerais e os métodos adequados de laboratórios clínicos, independentemente da origem, tratamento ou certificação anterior. Usar um

desinfetante apropriado para a descontaminação. Armazenar e eliminar estes materiais e os respectivos contentores segundo o regulamento e as normas locais.

- O material de origem humana utilizado na preparação do reagente foi testado e considerado negativo ou não reactivo para a Hepatite B, a Hepatite C (HCV) e para o Vírus da Imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). Dado que nenhum método de ensaio conhecido pode oferecer a segurança completa da ausência de agentes infecciosos, manusear os reagentes e as amostras dos doentes como potencialmente infecciosos.¹⁵
- A azida sódica pode reagir com as canalizações de chumbo ou cobre formando azidas metálicas altamente explosivas. Portanto, deixar fluir água em abundância nos tubos durante a eliminação de líquidos para prevenir a acumulação de azidas.¹⁰
- A Folha dos Dados de Segurança do Material (MSDS) está disponível a pedido.

Procedimento	Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para obter informações sobre os métodos de calibração, a configuração de calibradores, a introdução de solicitações de testes dos calibradores e a visualização de dados de calibração.
---------------------	---

Detalhes da calibração	Os calibradores Access Rubella IgG Calibrators são fornecidos em seis níveis – zero e aproximadamente 10, 25, 50, 200 e 500 IU/mL – preparados a partir de soro equino e plasma humano desfibrinado positivo para IgG anti-rubella. Os dados de calibração do ensaio são válidos por até 28 dias. Os calibradores são analisados em duplicado.
-------------------------------	---

Limitações do procedimento	Se forem notados sinais de contaminação microbiana ou excesso de turvação num reagente, rejeitar o recipiente.
-----------------------------------	--

RUBELLA IgG QC

REF 34439

Finalidade prevista Os controlos de qualidade Access Rubella IgG QC são utilizados para monitorizar o desempenho do sistema do ensaio Access Rubella IgG.

Resumo e explicação do produto Os materiais dos controlos de qualidade simulam as características das amostras dos doentes e são fundamentais para a monitorização do desempenho do sistema do imunoensaio Access Rubella IgG. Para além disso, estes são uma parte integral das boas práticas de laboratório.^{12,16,17,18,19,20,21} Ao realizar ensaios com os reagentes Access para anticorpos IgG para o vírus rubella, utilizar materiais dos controlos de qualidade para validar a integridade dos ensaios. Se o sistema de análise funciona correctamente, os valores testados devem estar dentro dos intervalos de variação aceitáveis.

Rastreabilidade A substância a ser medida (analito) nos controlos Access Rubella IgG QC tem como referência a Segunda Preparação Padrão Internacional da OMS para o Soro anti-rubéola (2º ISP). O processo de rastreabilidade baseia-se na norma EN ISO 17511.

Os valores atribuídos foram estabelecidos usando amostras representativas deste lote de controlos de qualidade e são específicos para as metodologias de ensaio dos reagentes Access. Os valores atribuídos por outras metodologias podem ser diferentes. Tais diferenças, se presentes, podem ser causadas por desvios entre os métodos.

Informações sobre o produto **Access Rubella IgG QC**

Nº Cat. 34439: 2.5 mL/recipiente, 3 recipientes por nível

- Fornecidos prontos para utilizar.
- Armazenar em posição vertical e refrigerar a 2–10°C.
- Misturar o conteúdo invertendo delicadamente antes da utilização. Evitar a formação de bolhas.
- Estável até ao vencimento do prazo de validade marcado no rótulo quando armazenado a 2 a 10°C.
- Depois de abertura, os recipientes permanecem estáveis por 30 dias, quando manuseados e armazenados correctamente.
- Uma possível degradação pode ser indicada por valores de controlo fora do intervalo de variação.
- Consultar o cartão de valores QC para os valores médios e os desvios padrão (DP).

QC 1:	Plasma humano desfibrinado com azida sódica < 0,1%; não contém nível detectável de IgG anti-rubella quando analisado utilizando o ensaio Access Rubella IgG.
QC 2:	Plasma humano desfibrinado com azida sódica < 0,1%; contém um nível baixo de IgG anti-rubella (média alvo de 22–43 IU/mL) quando analisado utilizando o ensaio Access Rubella IgG.
Cartão de valores QC:	1

- Avisos e precauções**
- Para utilização em diagnóstico *in vitro*.
 - As amostras dos doentes e os produtos hemoderivados podem ser analisados rotineiramente com riscos mínimos utilizando o procedimento descrito. Contudo, deve manusear estes produtos como potencialmente infecciosos de acordo com as precauções gerais e os métodos adequados de

laboratórios clínicos, independentemente da origem, tratamento ou certificação anterior. Usar um desinfetante apropriado para a descontaminação. Armazenar e eliminar estes materiais e os respectivos contentores segundo o regulamento e as normas locais.

- O material de origem humana utilizado na preparação do reagente foi testado e considerado negativo ou não reactivo para a Hepatite B, a Hepatite C (HCV) e para o Vírus da Imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2). Dado que nenhum método de ensaio conhecido pode oferecer a segurança completa da ausência de agentes infecciosos, manusear os reagentes e as amostras dos doentes como potencialmente infecciosos.¹⁵
- A azida sódica pode reagir com as canalizações de chumbo ou cobre formando azidas metálicas altamente explosivas. Portanto, deixar fluir água em abundância nos tubos durante a eliminação de líquidos para prevenir a acumulação de azidas.¹⁰
- A Folha dos Dados de Segurança do Material (MSDS) está disponível a pedido.

Procedimento

Determinar a concentração de anticorpos IgG para o vírus rubella nos materiais do controlo de qualidade Access Rubella IgG QC usando o Sistema de Imunoensaio Access da mesma forma utilizada para uma amostra do doente. Dado que as amostras podem ser analisadas a qualquer momento utilizando um formato de “acesso aleatório” em vez dum formato “por lote”, é aconselhável utilizar os materiais de controlo de qualidade a cada 24 horas.¹² O uso mais frequente de controlos ou o uso de controlos adicionais fica a critério do utilizador de acordo com os métodos adequados ou os requisitos de acreditação dos laboratórios e as leis competentes. Consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para obter informações sobre os métodos dos controlos de qualidade, a configuração de controlos, a introdução de solicitações de testes de amostras de controlo de qualidade e a visualização dos dados dos controlos de qualidade.

Limitações do procedimento

1. Os controlos de qualidade devem ser processados no período de 24 horas antes do processamento das amostras do paciente. Incluir quaisquer controlos adicionais se for requisitado pelo programa de controle de qualidade do laboratório segundo determinação das organizações normativas apropriadas.
 2. Utilizar controlos de qualidade de acordo com as exigências das organizações de referência apropriadas (para as definições do QC nos Estados Unidos, consultar os documentos CLSI C24-A3, I/LA18-A2 e I/LA6-A). Os utilizadores devem consultar os respectivos manuais de sistema e/ou o sistema de Ajuda para informações sobre o uso das funções do Controlo de Qualidade e para a selecção das regras de QC.
 3. Nos Estados Unidos, sugere-se utilizar uma norma de QC 1–3s para um controle reativo de nível baixo.
 4. Os resultados do controlo de qualidade que não estiverem dentro dos limites aceitáveis, podem indicar resultados de testes não válidos. Examinar todos os resultados dos testes obtidos desde o último ponto de teste de controlo de qualidade aceitável para este analito.
 5. Se forem notados sinais de contaminação microbiana ou excesso de turvação num reagente, rejeitar o recipiente.
-

Valores esperados

Os valores médios esperados (θ) e o desvio padrão (σ) para os controlos Access Rubella IgG QC (QC1 e QC2) são fornecidos no cartão de valor QC contido no kit para a configuração do sistema de controle de qualidade do ensaio Access Rubella IgG inicial. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios critérios de aceitabilidade seleccionando as normas de QC a serem aplicadas aos resultados de controlos. Os resultados do controle individual deve estar de acordo com a faixa aceitável inicial, contudo, cada laboratório deve atualizar a média e o desvio padrão após a coleta de dados suficientes.^{20,21}

사용 목적 Access Rubella IgG 분석은 Access Immunoassay Systems 를 사용하여 사람의 혈청에서 풍진 바이러스에 대한 IgG 항체의 정성적 및 정량적 측정을 위한 상자성 입자 화학 발광 면역분석입니다. Access Rubella IgG 분석은 풍진 감염의 진단 및 면역 판정에 도움을 줍니다.

개요 및 설명 풍진은 전세계에 분포되어 있는 바이러스성 질병입니다. 감염은 아동 또는 성인에게 있어서 보통 양성이거나 명백하지 않기도 합니다. 임상 징후로는 몸 전체에 퍼진 피부 발진, 낮은 등급의 열, 두통, 때로는 인후염까지 포함합니다. 자궁 내 감염, 특히 임신 첫 4달 동안에 이루어진 감염은 청각 손실, 심장 장애, 백내장 또는 녹내장과 같은 선천적 장애는 물론 종종 태아사망에까지 이를 수 있습니다.^{1,2}

임신 초기에는 풍진 최초 감염과 관련된 기형 발행의 위험 때문에 특정한 풍진 항체의 감지가 중요한 문제입니다. 항체 감지에 사용되는 초기 방법으로는 혈청 중화, 보체 결합 또는 면역형광법이 있습니다. 이런 검사는 수행하기가 힘들고 재현성에 있어서 내재적인 문제를 보입니다. 그러나 적혈구 응집 억제 기법은 급성 감염 상태와 환자의 면역 상태 모두 더욱 신속한 진단을 가능하게 해 줍니다.^{3,4,5}

1971 년, Engvall 과 Perlmann 이 최초 효소 면역검사의 절차를 기술하였습니다. 이러한 여러 방법의 개발은 풍진 진단 영역을 비롯하여 여러 항원과 항체의 연구 기법을 위한 특이도와 민감도의 개선에 기여했습니다.⁵

착상 전 임신부에서 풍진 IgG 항체가 발견되면 임신 중 풍진 바이러스 감염의 가능성으로부터 태아가 보호되는 것이 확실합니다. 백신 접종의 효과는 예방 접종에 이은 혈청 내 풍진 IgG 항체의 감지로 입증됩니다. 최소 2 주 간격으로 수집한 두 개의 혈청 검체에서 특정 IgG 농도가 출현하거나 유의미하게 상승하면 특유의 증상이 존재하지 않더라도 풍진 감염을 나타냅니다.⁵

절차의 원리 Access Rubella IgG 분석은 간접 기법을 이용한 효소 면역 분석법입니다. 풍진 바이러스성 세포막항원으로 피복된 상자성 입자의 반응 용기에 검체를 추가하면^{6,7,8,9} 풍진 항체가 항원에 결합합니다. 반응 용기에서 배양 후 고체상에 결합되지 않은 물질은 자기장에서 분리되어 씻겨 없어집니다. 그러면 단일 클론 항인 IgG 항체 포함 알칼리 인산분해효소가 추가되어 입자에 포획된 IgG 항체에 들러붙습니다. 이차 분리와 세척 단계로 결합되지 않은 포함체를 제거합니다. 화학 발광 기질 Lumi-Phos* 530 이 반응 용기에 추가되고, 발광측정기로 반응에 의해 생성되는 광원이 측정됩니다. 광원 생성은 검체 내 풍진 바이러스에 대한 IgE 항체 농도에 비례합니다. 검체 내 분석물질의 양은 WHO 2nd International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum 을 기준으로 표준화된 내장 다지점 보정에서 결정됩니다.

제품 정보 Access Rubella IgG 시약 팩

카탈로그 번호 34430: 100 회 측정, 2 개 팩, 50 회 검사 / 팩

- 즉시 사용할 수 있는 상태로 제공됩니다.
- 똑바로 세워 2 - 10°C 사이에서 냉장 보관하십시오.
- 기기에서 사용하기 전 최소 2 시간 동안 2 - 10°C 에서 냉장 보관하십시오.
- 2 - 10°C 에서 보관할 때 라벨에 표시된 사용기한까지 안정적입니다.
- 최초 사용 후 2 - 10°C 에서 28 일 동안 안정적입니다.
- 손상의 징후로는 팩의 탄성 중합체 층의 파손이나 정도관리 값의 범위 초과가 있습니다.
- 시약 팩이 손상된 경우 (즉, 탄성 중합체 파손) 팩을 폐기하십시오.

R1a:	TRIS 완충식염수에서 부유시킨 루벨라 (HPV 77 계통) 수크로오스 기올기 정제 항원 피복 상자성 입자, Bovine Serum Albumin (BSA), <0.1% 소듐아자이드, 0.1% ProClin** 300 포함.
R1b:	TRIS 완충식염수, 계면활성제, BSA, <0.1% 소듐아자이드, 0.1% ProClin 300 포함.
R1c:	마우스 단일 클론 항인 IgG 항체 (클론 125 A 15) - TRIS 완충식염수의 알칼리 인산분해효소 (소) 포함체, 계면활성제, 글리세롤, BSA, 마우스 단백질, <0.1% 소듐아자이드 포함.

경고 및 주의 사항

- *체외* 진단용으로 사용됩니다.
- 환자 검체 및 혈액에서 유도된 생성물은 설명된 절차를 사용하여 위험 수준을 최소화한 상태로 일상적인 처리가 가능합니다. 그러나 기원, 처리 또는 사전 인증에 상관없이 일반적인 주의 사항과 우수 실험실 관리 기준 (GLP) 을 따라 이러한 물질을 잠재적으로 전염성이 있는 물질로 취급하십시오. 오염 제거를 위한 적절한 살균제를 사용하십시오. 이러한 물질과 용기를 현지 규정 및 지침에 따라 보관하고 폐기하십시오.
- 소듐아자이드는 납, 구리 배관과 반응하여 폭발성 금속 아자이드를 생성할 수 있습니다. 용액을 폐기할 때는 아자이드 축적을 방지하기 위해 다량의 물을 부어 씻어 내야 합니다.¹⁰
- Xi. 자극성 물질 : 0.1% ProClin 300.



R 43: 피부 접촉에 의해 과민 반응을 일으킬 수 있습니다.

S 28-37: 피부에 접촉한 후 다량의 비눗물로 즉시 씻어 내십시오. 적합한 장갑을 착용하십시오.

- 상자성 입자로 피복된 풍진 항원은 정제 과정을 거쳤습니다. 그러나 시약 팩은 감염 위험이 있는 물질로 취급 및 폐기하십시오.
- 다른 제조업체의 분석을 통해 결정된 특정 검체에서 항 - 풍진 IgG 의 농도는 분석 방법과 시약 특이도의 차이로 인해 달라질 수 있습니다.
- 물질안전보건자료 (MSDS) 는 요청 시 제공됩니다.

검체 수집 및 준비

1. 검체로는 혈청이 권장됩니다. 면역 상태 평가용으로 혈청 검체를 하나 수집하고, 최근 감염으로 인한 혈청전환 (개별 환자의 혈청이 음성에서 양성으로 전환) 의 평가를 위해 3 주 간격으로 두 개의 혈청 검체를 수집하여 동일 검사 내에서 두 혈청 모두를 검사하십시오.
2. 혈액 샘플을 취급, 처리 및 보관할 때는 다음의 권장 사항을 준수하십시오.¹¹
 - 정맥천자와 관련한 일반 주의 사항을 준수하여 모든 혈액 샘플을 채혈하십시오.
 - 원심분리 전에 혈청 검체를 완전히 응고시키십시오.
 - 항상 튜브에 마개를 씌워 두십시오.
 - 원심분리 후 2시간 내에 최소 500 µL의 세포를 함유하지 않은 검체를 마개를 단단히 씌운 보관 튜브로 옮기십시오.
 - 8 시간 미만 보관할 경우에는 마개를 단단히 씌운 상태로 검체를 실온 (15 - 30°C) 에 보관하십시오.
 - 8 시간 이내에 분석이 완료되지 않는 경우에는 검체를 2 - 8°C 에서 냉장 보관하십시오.
 - 48 시간 이내에 분석이 완료되지 않거나 검체를 운송해야 할 경우, -20°C 이하에서 냉동시키십시오.
3. 검체를 준비할 때는 다음의 지침을 따르십시오.
 - 분석 전에 잔여 섬유소와 세포성 물질을 제거했는지 확인하십시오.
 - 원심분리 시 채혈 튜브 제조업체의 권장 사항을 따르십시오.
4. 각 실험실에서 자체 채혈 튜브 및 혈청 분리 제품의 수용 가능성을 결정해야 합니다. 제조업체마다 이러한 제품 간에 차이가 있을 수 있으며, 경우에 따라서는 로트별로 차이가 있을 수 있습니다.

5. 검체를 반복해서 냉동 / 해동하지 않도록 하십시오. 0 - 73 IU/mL 범위의 혈청 검체 10 개의 연구 (판정기준치와 가까운 6 개 검체 포함) 는 검체가 최대 3 번까지 냉동 및 해동될 수 있음을 나타냅니다.

제공되는 물질 R1 Access Rubella IgG 시약 팩

**필요하지만
제공되지 않는
물질**

1. Access Rubella IgG Calibrators
0 과 약 10, 25, 50, 200, 500 IU/mL 로 제공됩니다.
카탈로그 번호 34435
2. Access Rubella IgG 정도관리 물질 (QC) 또는 기타 상용 정도관리 물질
음성 1 개, 수치가 낮은 양성 1 개의 정도관리 물질로 제공됩니다 (목표 평균값 : 22 - 43 IU/mL).
카탈로그 번호 34439
3. Access Substrate
카탈로그 번호 81906
4. **Access, Access 2, SYNCHRON LXi:**
Access Wash Buffer II, 카탈로그 번호 A16792
UniCel DxI:
UniCel DxI Wash Buffer II, 카탈로그 번호 A16793

검사절차

1. 설치, 시동, 작동 원리, 시스템 성능 특성, 작동 지침, 보정 절차, 작동 한계 및 주의 사항, 위험, 유지보수, 문제 해결 등에 대한 구체적인 설명은 해당 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템을 참조하십시오.
2. 기기에 장착하기 전에 천천히 팩을 뒤집어 여러 번 흔들어 새로운 (구멍을 뚫지 않은) 시약 팩의 내용물을 섞으십시오. 개봉 (구멍을 뚫은) 팩을 뒤집어 흔들지 마십시오.
3. 검체 용기 및 시스템 불용체적 이외에 각 측정 시 20 µL 의 검체를 사용하십시오. 필요한 최소 검체 부피에 대해서는 해당 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템을 참조하십시오.
4. 검체 결과는 IU/mL 단위로, 또는 반응성 / 비반응성으로 보고됩니다. 결과 보고에 대한 추가 정보는 “ 결과 ” 부분을 참조하십시오.

절차

검체 관리, 검사 구성, 검사 요청, 검사 결과 검토에 대한 정보는 해당 시스템 설명서 및/또는 도움말 시스템을 참조하십시오.

보정 세부 정보

모든 검사에는 유효 보정 곡선이 필요합니다. Access Rubella IgG 검사의 경우 매 28 일마다 보정이 필요합니다. 보정 이론, 보정물질 구성, 보정물질 검사 요청 입력, 보정 데이터 검토에 관한 정보는 해당 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템을 참조하십시오.

정도 관리 정도관리 (QC) 물질은 환자 검체의 특성을 시뮬레이션하며, 면역화학 분석의 시스템 성능을 모니터링하는 데 필수적입니다. 검체는 “batch” 형식이 아닌 “임의 접근” 방식으로 언제든지 처리될 수 있기 때문에 각 24 시간 기간 내에 정도관리 물질이 포함되어야 합니다.¹² 정도관리 물질을 보다 자주 사용하거나 추가 정도관리 물질을 사용하는 것은 우수 실험실 기준 또는 실험실 인가 요구 사항과 해당하는 법률을 기준으로 사용자의 재량에 따라 결정됩니다. Access Rubella IgG QC 또는 최소 2 개 농도의 분석물질을 수용할 수 있는 그 밖의 상용 정도관리 물질을 포함시키십시오. 재구성 및 보관에 대해서는 제조업체의 지침을 따르십시오. 해당하는 규제기관에서 지시한 대로 검사실의 정도관리 프로그램에서 필요한 경우 추가 정도관리 물질을 포함시키십시오. 해당 인증 조직의 요구 사항에 따라 정도관리 물질을 사용하십시오 (미국에서 QC에 대한 정의는 CLSI 문서 C24-A3, I/LA18-A2 및 I/LA6-A를 참조). 사용자는 해당하는 시스템 설명서 및/또는 도움말 시스템에서 정도관리 물질 기능의 사용 방법과 QC 규칙 선택에 대한 자세한 내용을 확인해야 합니다. 미국에서는 수치가 낮은 반응성 정도관리 물질에 대해 1 - 3s QC 규칙을 사용할 것을 권장합니다. 허용 범위에 속하지 않는 정도관리 결과는 유효하지 않은 검사 결과를 나타낼 수 있습니다. 이 분석물질에 대해 마지막으로 허용되는 정도관리 검사 지점을 얻은 이후 생성된 모든 검사 결과를 평가하십시오.

결과 환자 검사 결과는 스플라인 평탄화 수학 모델을 사용하여 시스템 소프트웨어에 의해 자동으로 결정됩니다. 검체에서 분석물질의 양은 저장된 보정 데이터를 사용하여 측정된 광원 생성으로부터 얻어집니다. 환자 검사 결과는 적절한 화면을 사용하여 검토할 수 있습니다. 검체 결과 검토에 대한 전체적인 지침은 해당 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템을 참조하십시오. 15 IU/mL 판정기준치는 WHO Second International Standard Preparation 에 따른 보정과 HAI 로 확인된 212개 검체의 비교 연구를 기준으로 합니다. 면역성이 없는 상태의 감지가 임상적으로 더 중요하기 때문에 면역 판단에 필요한 특이도를 확실하게 하기 위하여 15 IU/mL 판정기준치를 선택하였습니다. 수신자 조작 특성 (ROC) 곡선이 15 IU/mL 판정기준치의 선택을 뒷받침합니다.

- < 10 IU/mL 의 모든 검사 검체는 풍진 IgG 항체의 존재에 대하여 반응이 없는 것으로 간주됩니다. 이러한 결과가 나온 환자는 면역력이 없는 것으로 간주합니다.
- 농도가 ≥ 10 IU/mL - < 15 IU/mL 인 경우 풍진 면역력에 대한 판단이 불분명한 것으로 간주합니다. 여러 연구에서는 이러한 낮은 등급의 항풍진 IgG 를 보유한 백신 접종자가 백신 재접종 후 확실히 2 차 면역 반응을 보이거나 야생형 풍진 바이러스로부터 완전히 보호받는 것은 아님을 암시합니다.⁵ 면역 상태를 추가적으로 평가하기 위해서는 후속 검체를 수집해야 합니다. 만약 반복 검체의 결과가 아직 불분명하다면 해당 검체는 대체 방법으로 검사해야 할 수도 있습니다.
- ≥ 15 IU/mL 의 모든 검사 검체는 풍진 IgG 항체의 존재에 반응하는 것으로 간주되고 급성 또는 과거 감염, 혹은 백신 접종을 나타냅니다.

다음은 도출한 결과 보고의 권장 방법입니다.

“다음 결과는 Access Rubella IgG EIA 로 얻은 것입니다. 참조물질 준비를 통한 보정에도 불구하고 다른 제조사의 검사법으로 도출한 수치를 교환하여 사용해서는 안 됩니다. 보고된 IgG 수치의 절대값은 시험결과 역가와 상관관계가 있을 수 없습니다.”

검체는 검사의 직선 범위 (약 10 - 500 IU/mL) 내에서 정확히 측정할 수 있습니다.

- 검체 내 분석물질의 양이 < 10 IU/mL 이면 결과를 비반응성으로 보고하십시오.
- 검체 내 분석물질의 양이 ≥ 15 IU/mL 이면 항 - 풍진 IgG 에 대하여 양성 (또는 반응) 으로 보고하십시오. 이 경우 풍진 감염에 면역이 있는 것으로 추정됩니다.
- 검체 내 분석물질이 명시된 최고 Access Rubella IgG Calibrator(S5) 값보다 농도가 더 큰 경우, 결과를 해당 값(즉, 약 > 500 U/mL) 초과로 보고하십시오. 또는 검체를 Access Rubella IgG Calibrator S0(제로) 과 1:9 비율로 희석하십시오. 검사 요청에 검체 희석을 입력하는 방법에 대해서는 해당 시스템 설명서 및/또는 도움말 시스템을 참조하십시오. 이 시스템은 희석에 대해 조정된 결과를 보고합니다.

판정기준치보다 높은 IU/mL 수치의 의미와 급성 및 회복기 검체 사이의 유의미한 항체 수치 상승의 구성 요인은 밝혀지지 않았습니다.

초기 또는 최근 혈청 변환이 의심되는 환자의 경우 3 주 후 2 차 혈청 검체를 한 개 수집하여 풍진 바이러스에 대한 IgG 항체 역가에 대하여 1 차 혈청 검체와 함께 평가해야 합니다. 한쌍 또는 연속한 혈청 검체의 경우, 1 차 및 2 차 혈청 검체 사이에 풍진 바이러스에 대한 IgG 항체 농도가 비반응성에서 반응성으로 바뀌는 것은 최근 감염으로 인한 혈청전환의 증거로 간주해야 합니다. 또한 실험실에서 풍진에 대하여 유의미한 수치의 IgM 항체 존재에 대한 검체를 평가함으로써 추가 혈청 데이터를 얻어야 최근 감염의 진단에 도움이 됩니다.

풍진 IgG 비반응 임신부의 혈청 후속 조사 중에는, 최근 감염 도중 또는 이후에 항풍진 IgM의 출현에 대하여 항풍진 IgG 출현이 약간 지연될 수 있으므로 항풍진 IgM 을 측정할 것 또한 권장합니다.

표 1: 1 회 혈청 풍진 IgG 검사 결과의 예

혈청 검체	결과 (IU/mL)	해석
혈청 1	0.4	비반응성, 면역성 없음.
혈청 2	13.3	불분명함: 풍진 특이 항체 존재, 면역 상태를 판단하려면 추가 평가를 수행하십시오.
혈청 3	21.5	반응성, 면역 있음.
혈청 4	264.3	반응성, 면역 있음.
혈청 5	> 470.0	반응성, 면역 있음.

표 2: 한쌍 또는 연속 혈청 검사 결과의 예

환자	검체	결과 (IU/mL)	해석
1	1	0.1	혈청전환의 증거.
	2	310.1	
2	1	0.1	혈청전환의 증거.
	2	9.5	
	3	65.7	
	4	116.2	
3	1	0.2	혈청전환의 증거 없음.
	2	1.0	
4	1	55.6	혈청전환의 증거 없음.
	2	57.8	
5	1	0.4	혈청전환의 증거.
	2	58.9	
	3	118.9	

절차의 한계

- 이 검사의 직선 범위는 약 10 - 500 IU/mL 입니다. 결과 해석 및 보고에 대한 추가 정보는 “결과” 부분을 참조하십시오.
- 항체를 사용한 분석의 경우, 환자 검체의 이호항체에 의해 간섭물질이 존재할 수 있습니다. 동물에 정기적으로 노출되었거나 면역글로불린 또는 면역글로불린 단편을 활용한 면역치료나 진단 시술을 받은 적이 있는 환자에게는 면역분석을 방해하는 항체인 HAMA 가 생성될 수 있습니다. 또한 환자 검체에 HAGA(Human anti-goat antibodies) 와 같은 그 밖의 이호항체가 존재할 수 있습니다.^{13,14}
이와 같이 간섭을 일으키는 항체는 잘못된 결과를 가져올 수 있습니다. 이러한 항체를 보유한 것으로 의심되는 환자의 결과를 주의해서 평가하십시오.
- Access Rubella IgG 결과는 증상, 병력, 추가 검사의 데이터, 기타 적절한 정보 등을 포함하여 환자의 전체 임상 증상을 고려하여 해석되어야 합니다. 최근 풍진 바이러스 감염의 진단은 임상 및 혈청학 기준의 결합만을 바탕으로 이루어집니다. 단일 혈청 검체에 대한 결과는 최근 감염 진단의 충분한 증거를 구성하지 않습니다.

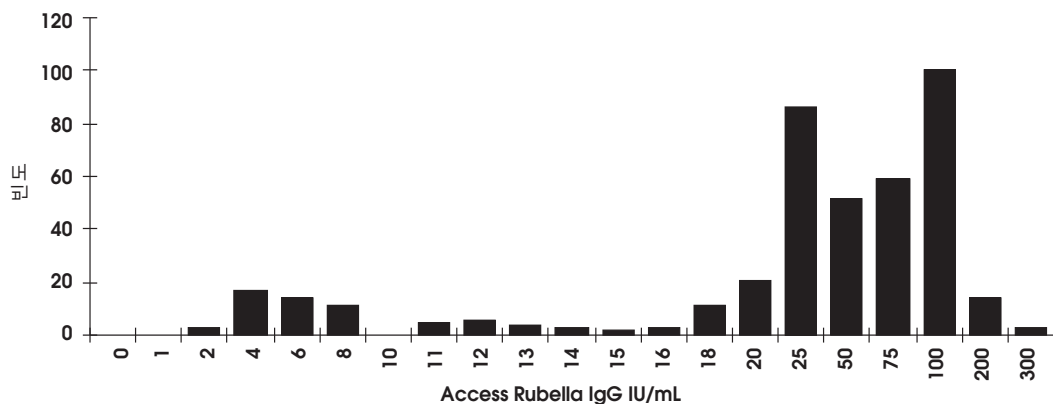
4. 풍진 IgG 항체의 출현이 풍진 IgM 항체의 출현보다 약간 늦게 발생할 수 있으므로 풍진 바이러스에 대한 IgM 항체의 존재는 풍진 바이러스 감염 의심자의 혈청 조사의 일환으로도 평가되어야 합니다.
5. 면역력이 약화된 개인, 심각한 감염 및 면역 억제제 치료와 같은 조건은 분석에 대한 검출 역가에 미치지 못하는 수준의 항체 억제를 야기할 수 있습니다.
6. 분석 성능의 특성은 신생아 또는 제대혈 검사에 대하여 확립된 바 없습니다.
7. 분석 성능의 특성은 IgG 역가의 유의미한 변화를 판단하기 위해 혈청 한쌍 (급성 및 회복기) 을 이용하여 정하지 않았습니다. 최상의 결과를 얻기 위해 수치가 200 IU/mL 이상인 한쌍의 혈청을 미리 희석하여 200 IU/mL 미만으로 만듭니다.
8. 판정기준치보다 높은 IU/mL 수치의 의미와 급성 및 회복기 검체 사이의 유의미한 항체 상승의 구성 요인은 밝혀지지 않았습니다.
9. 분석 성능의 특성은 류마티스 요인 또는 ANA 를 포함한 혈청에 대하여 밝혀지지 않았습니다.

기대값

풍진은 전세계에 분포하며 보통 봄과 겨울에 자주 발생합니다. 발병율은 유행 주기, 감염이 용이한 사람 수, 집단 내 대인 접촉에 따라 다양합니다. 이 질병은 5-9 세의 아동에게서 출현율이 가장 높습니다.² 일부 지역의 혈청 연구는 최고 95%의 임신부에서 혈청 반응이 양성임을 보입니다. 여러 국가가 연령 약 15 개월인 유아를 대상으로 정기적인 예방 접종 프로그램을 시행하고 있습니다.

항풍진 IgG 항체에 대한 반응 결과의 출현율은 85% 로, Access Rubella IgG 검사를 사용하여 미국 테네시주 멤피스의 일반 헌혈자로부터 채집한 414 개의 혈청 검체에서 얻은 결과입니다. 결과 분포는 다음 막대 그래프에 나와 있습니다.

Access Rubella IgG: 미국 헌혈자 집단 선별



구체적인 성능 특성

방법 비교

프랑스의 독립된 장소 두 곳에서 HAI 에 대비한 Access Rubella IgG 검사의 임상적 성능을 평가했습니다. 검사한 총 환자 수는 784 명입니다. 장소 1 에서 검체 중 399 개는 임신부를 대상으로 수집한 것으로, 프랑스에서 의무적으로 실시하는 임신부 혈청 조사의 범위 내에 있으며 혈청 반응이 음성으로 나온 검사를 매달 모니터링한 경우도 포함됩니다. 장소 1 의 검체 중 11 개 (모두 임신부) 는 불분명하여 결과 계산에서 제외했습니다. 장소 2 에서 290 개 검체는 임신부에게서 수집한 것입니다. 장소 2 의 검체 중 10 개 (모두 여성, 임신부 8 명) 가 불분명하여 결과 계산에서 제외했습니다. 전향적 검체는 정상 모집단의 것으로 임신부 28 명, 비임산부 21 명, 남성 1 명으로 구성됩니다. 후향적 (냉동) 검체는 이 연구에서 검사를 충분히 평가하고자 원하는 반응성 및 비반응성 검체의 수를 신속히 획득하는 데 사용했습니다. 이러한 검체는 냉동/해동 주기를 여러 번 거쳤을 수도 있습니다. 내부 조사에서 검사의 성능은 신선도 vs 냉동/해동 검체(최고 3주기)에 의해 영향을 받지 않는 것으로 발견되었습니다. 신선한 검체와 냉동 검체에 대한 상대 민감도와 특이도 및 해당 95% 신뢰구간은 표 3 에 나와 있습니다. 앞서 언급한 민감도 추정치는 수집된 데이터를 고려할 때 이 제품의 “상대적” 민감도의 최고 추정치입니다. 그러한 데이터를 구성하는 95% 신뢰구간은 “상대적” 민감도의 포함 가능성을 95% 로 기대할 수 있습니다. 전술한 민감도 95% 신뢰구간의 폭은 거의 배타적으로 양성 검체의 수에 좌우됩니다.

표 3: Access vs HAI

		HAI	+	+	+	-	-	-				
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-	상대적 민감도 (%)	95% 신뢰 구간	상대적 특이도 (%)	95% 신뢰 구간
장소 1	385	냉동	280	0	1	10	1	93	100	98.7 - 100	99	94.2 - 100
장소 1	25	신선	22	0	0	0	0	3	100	84.6 - 100	100	29.2 - 100
장소 2	349	냉동	264	10	10	0	0	65	96	93.4 - 98.2	100	94.5 - 100
장소 2	25	신선	20	0	0	0	0	5	100	83.2 - 100	100	47.8 - 100
총계	784		586	10	11	10	1	166	98	96.9 - 99.2	99	96.7 - 100

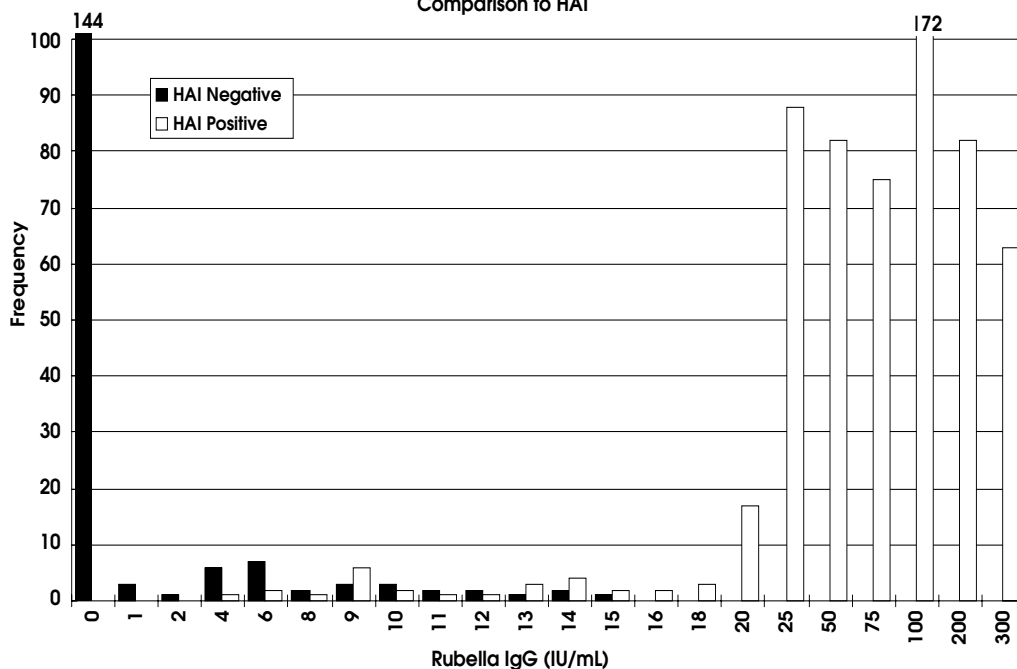
표 4 는 두 장소에서 도출한 임신부 및 비임산부 (남성과 여성) 모집단의 결과를 보여줍니다 . 장소 1 에서 신생아 환자 1 명과 성별이 알려지지 않은 환자 1 명은 제외했습니다 . 이 두 가지 검체는 불일치했고 Access 와 HAI 둘 다 반응을 나타냈습니다 .

표 4: 임신부 / 비임산부 모집단

		HAI	+	+	+	-	-	-				
	n	Access	+	-	EQ	EQ	+	-	상대적 민감도 (%)	95% 신뢰 구간	상대적 특이도 (%)	95% 신뢰 구간
장소 1	399	임산부	291	0	1	10	1	96	100	98.7 - 100	99	94.4 - 100
장소 2	290	임산부	216	10	8	0	0	56	96	92 - 97.9	100	93.6 - 100
장소 1	5	여성	5	0	0	0	0	0	100	47.8 - 100	NA	NA
장소 1	4	남성	4	0	0	0	0	0	100	39.8 - 100	NA	NA
장소 2	75	여성	64	0	2	0	0	9	100	94.4 - 100	100	66.4 - 100
장소 2	9	남성	4	0	0	0	0	5	100	39.8 - 100	100	47.8 - 100
총계	782		584	10	11	10	1	166	98	96.9 - 99.2	99	96.7 - 100

HAI 에 비교한 모든 임상 검체 784 개의 분포는 아래 막대 그래프에 나와 있습니다 . HAI 음성 검체가 177 개 , HAI 양성 검체가 607 개였습니다 .

Clinical Study (2 Sites) Sample Distribution
Comparison to HAI



미국 서부의 한 장소에서 후향성 검체 306 개를 이용하여 Access Rubella IgG 분석과 다른 상용 EIA 를 비교했습니다. 두 검사 모두 반응으로 나타난 검체가 181 개였고 둘 다 반응이 없는 것으로 나타난 검체가 79 개였습니다. 나머지 검체 46 개는 EIA 반응 /Access 반응이 없는 것으로 나타났습니다. 불일치 검체 44 개를 라텍스 응집반응 검사로 추가 분석했더니 25 개가 Access 와 일치했습니다.

CDC 패널 결과

다음 정보의 출처는 CDC 에서 입수한 혈청 패널이며 Access Rubella IgG 검사를 이용하여 외부 장소에서 검사했습니다. 드러나지 않고 특성화된 혈청 패널과 더불어 이 검사의 성능에 대한 추가 정보를 전달하기 위한 수단으로 결과를 제시합니다. 이것은 CDC에 의한 검사의 보증을 시사하지는 않습니다.

패널은 양성 혈청 82개와 음성 혈청 18개로 구성됩니다. Access Rubella IgG 분석은 양성 검체와 100% 일치, 음성 검체와 100% 일치하며 CDC 결과와 100% 전부 일치를 보였습니다.

CDC 생물학적 표준 결과

역가가 낮은 (21.0 IU/mL) 항풍진 사람 참조 혈청 CDC 생물학적 표준을 CLSI 문서 I/LA6-A 에 나온 것처럼 외부 장소 세 곳에서 순수 상태와 1:2 비율로 희석한 상태로 검사했습니다. Access Rubella IgG 검사를 이용하여 세 장소에서 나온 결과의 평균이 순수 검체에 대하여 25.1 IU/mL, 1:2 희석에 대하여 11.8 IU/mL 였습니다.

선천성 풍진

임상 문서에 나온 풍진 바이러스에 의한 선천적 감염 사례와 관련된 혈청 검체는 극히 드물지만 분석의 외부 평가 중에 입수한 다음 데이터는 임상 정보와 Access Rubella IgG 검사에서 얻은 검사 결과 사이에 양호한 일치 사실을 보여줍니다.

표 5: 선천성 풍진

피험자	채집일	임상 정보	Access Rubella IgG (IU/mL)	HAI 역가	풍진 IgM
사례 1					
모체	8/13/93	발진 후 10 일	275	≥ 512	양성
신생아	9/30/93	선천성 풍진	> 470	≥ 512	양성
사례 2					
모체	7/6/93	발진 후 70 일	375	≥ 512	불분명
신생아	9/15/93	선천성 풍진	> 470	≥ 512	양성

면역 반응 연구

최근 풍진 감염자 또는 백신 접종자에게서 채집한 복수의 검체를 검사하여 면역 반응을 평가했습니다. 반응을 보인 Rubella IgM 항체 검사 결과에 의해 이러한 개인 44 명 중 38 명에서 급성 풍진 감염의 증거가 뒷받침되었습니다. 장소 1 에서 최근 풍진 감염자 15 명의 검체 23 개를, 최근 백신 접종자 9 명의 검체 22 개를 검사했습니다. 장소 2 에서 최근 풍진 감염자 10 명의 검체 21 개를, 최근 백신 접종자 7 명의 검체 15 개를 검사했습니다. 장소 3 에서 혈청 공급자에게서 구입한 환자 패널 3 명의 혈청전환 검체 21 개를 검사했습니다. Access Rubella IgG 검사로 측정된 풍진 IgG 의 상승은 비교 대상인 IgG 검사에 감지된 풍진 IgG 의 역가 상승과 상관관계가 있었습니다. 비교 방법을 통해 반응으로 나타난 검체 74 개 중 Access Rubella IgG 는 67 개가 반응성으로, 1 개가 불분명함으로, 6 개가 비반응성으로 나타났습니다. 비교 방법에서 반응이 없는 것으로 나타난 검체 28 개 중 Access Rubella IgG 는 2 개가 불분명함으로, 26 개가 비반응성으로 확인되었습니다. 불일치 검체 9 개에 이용 가능한 추가 검사 결과와 임상 정보는 표 6 에 나와 있습니다.

표 6: 불일치 검체 요약

환자	임상 정보	HAI 역가 [†]	Access Rubella IgG EIA 결과	2 차 EIA Rubella IgG 결과	Rubella IgM 결과	라텍스 응집반응 결과 [†]
455	발진 후 3 일	1:32 양성	12.1 IU/mL 불분명	35 IU/mL 양성	양성	> 10 양성
BOU	발진 있었음	1:32 양성	비반응성	미완료	양성	> 10 양성
456	발진 전	1:8 양성	비반응성	미완료	음성	< 10 음성
461	발진 전	1:8 양성	비반응성	4.5 IU/mL 음성	음성	< 10 음성
450	해당 사항 없음	1:8 양성	비반응성	미완료	음성	> 10 양성
458	발진 전	1:32 양성	비반응성	0.8 IU/mL 음성	불분명	< 10 음성
447	백신접종 전	1:128 양성	비반응성	0.0 IU/mL 음성	음성	< 10 음성
T37581	해당 사항 없음	미완료	13.8 IU/mL 불분명	음성	양성	미완료
G40955	해당 사항 없음	미완료	13.6 IU/mL 불분명	음성	양성	미완료

[†] HAI 와 라텍스 응집반응 IgM 와 IgG 모두 검출

검체 BOU 와 455 는 발진이 있는 환자이거나 발진 후 3 일만에 수집한 것입니다 . 이 검체는 IgM 양성이며 혈청전환이 너무 조기에 일어나서 IgG 에 반응하지 않았습니다 . 455 환자 에 대한 발진 전 검체에 대하여 Access 결과가 비반응성이므로 , 발진 3 일 후 검체에서 Access 의 불분명한 결과는 IgG 역가의 상승을 의미합니다 .

검체 456, 461, 458, 447 는 발진 전 또는 백신접종 환자의 것입니다 . HAI 양성 결과의 확인 외에 이들 검체에 다른 검사 결과는 없습니다 .

검체 450 은 HAI 와 라텍스 응집반응 결과에서 양성으로 나타난 만큼 (판정기준치 1:8 에서) 매우 초기에 혈청전환이 이루어진 사람의 것입니다 . IgG 수치가 상승하지만 (9.1 IU/mL) 아직 양성은 아닙니다 . 두 달 후 동일인의 혈액은 HAI 역가 1:256, Access Rubella IgG 에서 210 IU/mL 로 분명한 양성이었습니다 .

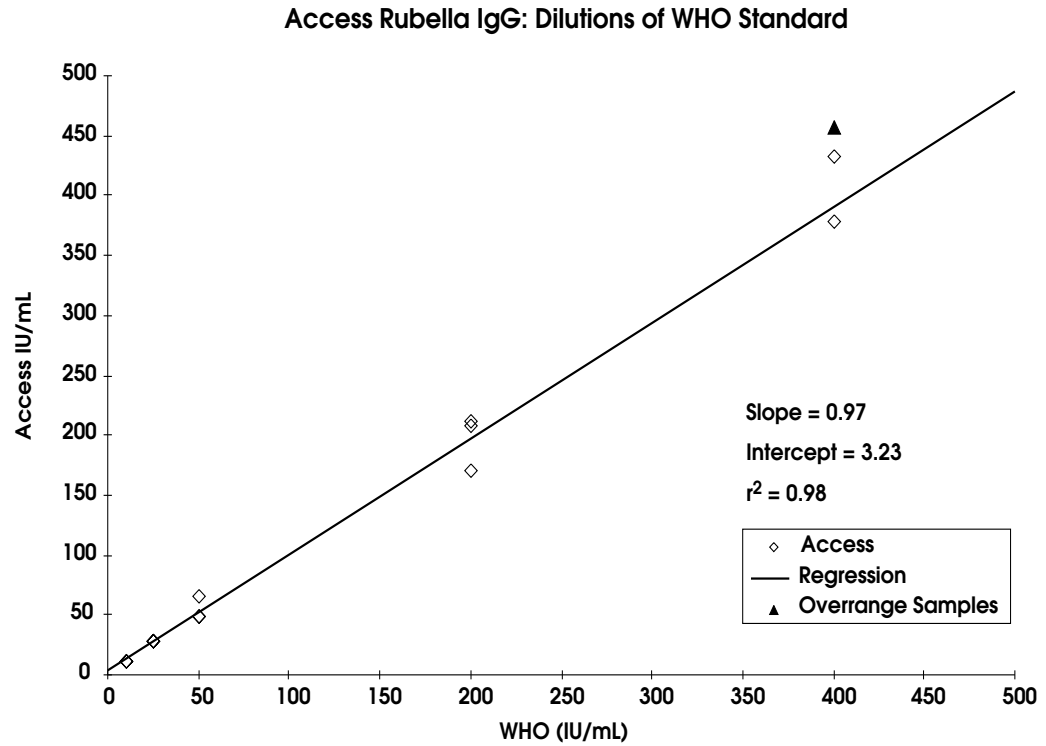
검체 T37581 와 G40955 의 경우 , 이 혈액은 2 차 EIA 가 음성에서 양성으로 변환하기 직전의 혈액입니다 . IgM 결과 양성으로 , 혈청전환이 진행 중임을 나타냅니다 .

이 검체 모집단에서 혈청전환이 매우 조기에 이루어졌고 IgG 수치가 IgM 수치 후에 나타난 점이 HAI 에서 검출된 사실을 감안할 때 , 면역 반응 검체에 대한 Access Rubella IgG 검사의 성능은 대단히 양호했습니다 .

희석 회수율 (직선성)

WHO 표준과의 직선성

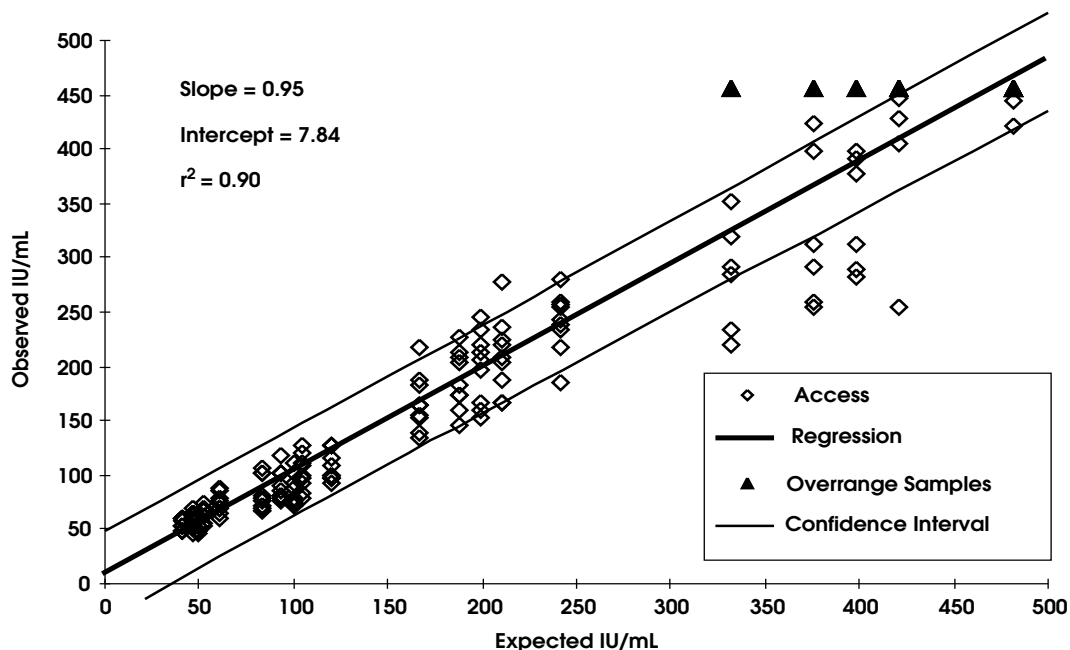
WHO second International Standard for Anti-Rubella Serum 에 따라 5 개 희석액을 3 회 반복검사하였습니다 . 400 IU/mL 희석액의 3 회 반복검사 중 한 번은 범위를 벗어났습니다 . 직선의 회귀 편향을 피하기 위해 이 희석액의 반복검사는 아래의 선 그래프 작성에서 배제하였습니다 .



“범위 외” 환자 검체와의 직선성

“범위 외” 환자의 검체 5 개는 1:2, 1:4, 1:8 비율로 희석하여 세 가지 각기 다른 검사법으로 3 회 반복검사하였습니다. 각 환자 검체에 대한 기대값은 1:2 희석의 평균이었습니다. 5 개 검체에 대해 관찰된 모든 값은 아래에 나와 있습니다. 회귀선은 “범위 외” 검체 결과가 없는 이 희석액에서 나온 데이터만 이용하여 계산합니다.

Access Rubella IgG: Five Samples and Dilutions



비정밀도

세 장소 (내부 1 곳, 외부 2 곳)에서 정도관리 물질 2 개와 검체 4 개를 3 회 반복검사 (3 일 동안 하루에 2 번) 하였습니다. 연구 초기에 보정을 한 번 실시했습니다. 반응이 없는 검체의 비정밀도는 RLU(Relative Light Unit, 상대 발광 단위)로 계산했고 기타 다른 계산은 모두 IU/mL 수치를 이용했습니다. 결과는 표 7 에 요약되어 있습니다.

표 7: Rubella IgG 3 곳의 비정밀도

농도	n	평균	검사 내 (Within-Run)		장소 내 (Within Site)		총 비정밀도	
			SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV
QC1 (RLU)	54	44,139	6514	14.8	6426	14.6	7178	16.3
QC2	54	43.9	2.5	5.7	2.6	5.9	2.6	5.9
P2	53	286.5	26.0	9.1	30.7	10.7	33.3	11.6
P3	54	416.4	27.7	6.7	45.6	11.0	48.4	11.6
P4	54	16.8	0.6	3.8	1.0	6.0	1.4	8.2
P6	54	75.6	2.5	3.2	4.1	5.4	4.4	5.8

로트별 재현성

아래 각 제품 로트에 대하여 비반응성 환자 검체 20 개 (반응이 없는 환자의 검체 60 개 은행에서 선택) 의 1 회 반복검사와 반응 환자 검체 5 개의 반복검사를 실시했습니다. 검사한 비반응성 환자 검체 60 개 모두 Access Rubella IgG 검사에서 반응이 없는 것으로 나왔습니다. 반응 환자 검체의 결과 (IU/mL 단위) 는 아래에 나와 있습니다.

표 8: 로트별 재현성

로트	환자 검체				
	P16	P2	P3	P9	P13
490211	14	52	119	280	> 459
	16	52	126	245	> 459
490213	13	47	123	225	> 458
	12	49	111	251	> 458
490214	13	45	106	195	450
	12	46	102	202	> 458
490215	15	60	129	283	> 458
	15	59	138	306	> 458
590216	17	65	199	373	> 500
	14	56	156	364	> 500

분석 특이도 / 간섭물질

최대 9 g/dL의 알부민, 최대 20 mg/dL의 빌리루빈, 최대 3600 mg/dL의 트리올레인, 최대 2000 mg/dL의 헤모글로빈을 함유하도록 인공적으로 첨가한 검체는 검출된 풍진 IgG 항체의 농도 측정에 영향을 주지 않습니다.

다음 검체를 평가하여 Access Rubella IgG 검사에서 반응이 없는 것으로 나타났으며, 이는 이들 검체에서 교차 반응성이 없거나 비특이성 반응이거나 또는 둘 다임을 암시합니다. 반응이 없는 Access Rubella IgG 결과는 다른 풍진 IgG EIA 검사법으로 확인했습니다.

표 9: 교차 반응성 및 간섭

번호	검체 유형
16	CMV IgG 검체
17	EBV-VCA IgG 검체
2	EBV-VCA IgM 검체
16	HSV 1 IgG 검체
12	HSV 2 IgG 검체
5	홍역 IgG 검체
7	홍역 IgM 검체
7	특소 IgG 검체

RUBELLA IgG QC

REF 34439

사용 목적 Access Rubella IgG QC 는 Access Rubella IgG 분석의 시스템 성능을 모니터링하기 위한 제품입니다.

개요 및 설명 정도관리 물질은 환자 검체의 특성을 시뮬레이션하며, Access Rubella IgG 면역분석의 시스템 성능을 모니터링하는 데 필수적입니다. 또한 우수 실험실 기준에서 필수적인 부분을 차지합니다.^{12,16,17,18,19,20,21} 풍진 바이러스의 IgG 항체에 대해 Access 시약을 사용하여 분석을 수행할 경우, 분석의 무결성을 검증하기 위해서는 정도관리 물질을 포함시키십시오. 검사 시스템이 올바르게 작동하는 경우 분석된 값이 허용 범위 내에 속해야 합니다.

추적 기능 Access Rubella IgG QC 의 측정 대상 (분석물질) 은 WHO Second International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum (2nd ISP) 에 대해 추적이 가능합니다. 추적 (Traceability) 과정은 EN ISO 17511 을 기준으로 합니다.

할당된 값은 이 QC 로트 중 대표 표본을 사용하여 설정되었으며, Access 시약의 분석 방법 고유의 특이도를 갖습니다. 다른 방법을 사용하여 할당된 값은 이와 다를 수 있습니다. 그러한 차이가 존재한다면 방법 간의 편차로 인한 것일 수 있습니다.

제품 정보 Access Rubella IgG QC

카탈로그 번호 34439: 2.5 mL/ 바이알, 각 농도당 3 개 바이알

- 즉시 사용할 수 있는 상태로 제공됩니다.
- 똑바로 세워 2 - 10°C 사이에서 냉장 보관하십시오.
- 사용 전에 뒤집어서 부드럽게 내용물을 섞어 주십시오. 공기 방울이 형성되지 않도록 주의하십시오.
- 2 - 10°C 에서 보관할 때 라벨에 표시된 사용기한까지 안정적입니다.
- 처음 사용 후, 올바르게 취급하고 보관할 경우 바이알은 30 일 동안 안정적입니다.
- 손상의 징후로는 정도관리 값의 범위 초과가 있습니다.
- 평균값 및 표준편차 (SD) 에 대해서는 QC 값 카드를 참조하십시오.

QC 1:	섬유소가 제거된 사람의 혈장, <0.1% 소듐아자이드 포함. Access Rubella IgG 검사를 사용하여 분석할 때 항 - 풍진 IgG 의 검출 가능한 농도를 함유하지 않습니다.
QC 2:	섬유소가 제거된 사람의 혈장, <0.1% 소듐아자이드 포함. Access Rubella IgG 검사를 사용하여 분석할 때 수치가 낮은 항 - 풍진 IgG (목표 평균 : 22 - 43 IU/mL) 를 함유합니다.
QC 값 카드 :	1

경고 및 주의 사항

- ~~체외~~ 진단용으로 사용됩니다.
- 환자 검체 및 혈액에서 유도된 생성물은 설명된 절차를 사용하여 위험 수준을 최소화한 상태로 일상적인 처리가 가능합니다. 그러나 기원, 처리 또는 사전 인증에 상관없이 일반적인 주의 사항과 우수 실험실 관리 기준 (GLP) 을 따라 이러한 물질을 잠재적으로 전염성이 있는 물질로 취급하십시오. 오염 제거를 위한 적절한 살균제를 사용하십시오. 이러한 물질과 용기를 현지 규정 및 지침에 따라 보관하고 폐기하십시오.
- 시약 준비에 사용된 인체 유래 물질은 B 형 간염, C 형 간염 (HCV) 및 인간 면역 결핍 바이러스(HIV-1 및 HIV-2)에 대해 음성이거나 반응이 없는 것으로 검사 결과 밝혀졌습니다. 어떤 검사 방법으로도 감염원이 없음을 보장할 수 없으므로 전염성 질병이 퍼질 수 있는 것처럼 시약과 환자 검체를 취급하십시오.¹⁵
- 소디움아자이드는 납, 구리 배관과 반응하여 폭발성 금속 아자이드를 생성할 수 있습니다. 용액을 폐기할 때는 아자이드 축적을 방지하기 위해 다량의 물을 부어 씻어 내야 합니다.¹⁰
- 물질안전보건자료 (MSDS) 는 요청 시 제공됩니다.

절차

환자 검체와 동일한 방식으로 Access Immunoassay System 을 사용하여 Access Rubella IgG QC 물질에서 풍진 바이러스에 대한 IgG 항체의 농도를 결정합니다. 검체는 “batch” 형식이 아닌 “임의 접근” 방식으로 언제든지 처리될 수 있기 때문에 각 24시간 기간 내에 정도관리 물질이 포함되어야 합니다.¹² 정도관리 물질을 보다 자주 사용하거나 추가 정도관리 물질을 사용하는 것은 우수 실험실 기준 또는 실험실 인가 요구 사항과 해당하는 법률을 기준으로 사용자의 재량에 따라 결정됩니다. 정도관리 이론, 정도관리 물질 구성, 정도관리 검체 검사 요청 입력, 정도관리 데이터 검토에 관한 정보는 해당 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템을 참조하십시오.

절차의 한계

1. 정도관리 물질은 환자 검체를 실행하기 전 24 시간 이내에 검사를 수행해야 합니다. 해당하는 규제기관에서 지시한 대로 검사실의 정도관리 프로그램에서 필요한 경우 추가 정도관리 물질을 포함시키십시오.
2. 해당 인증 조직의 요구 사항에 따라 정도관리 물질을 사용하십시오(미국에서 QC에 대한 정의는 CLSI 문서 C24-A3, I/LA18-A2 및 I/LA6-A 를 참조). 사용자는 해당하는 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템에서 정도관리 물질 기능의 사용 방법과 QC 규칙 선택에 대한 자세한 내용을 확인해야 합니다.
3. 미국에서는 수치가 낮은 반응성 정도관리 물질에 대해 1-3s QC 규칙을 사용할 것을 권장합니다.
4. 허용 범위에 속하지 않는 정도관리 결과는 유효하지 않은 검사 결과를 나타낼 수 있습니다. 이 분석물질에 대해 마지막으로 허용되는 정도관리 검사 지점을 얻은 이후 생성된 모든 검사 결과를 평가하십시오.
5. 미생물 오염 증거가 있거나 시약의 혼탁도가 과도하게 높은 경우에는 바이알을 폐기하십시오.

기대값

초기 정도관리 시스템 구성을 위해 Access Rubella IgG QC 정도관리 물질 (QC1 및 QC2) 의 예상 평균값(\bar{x})과 SD(σ)가 키트에 포함된 QC 값 카드에 제공됩니다. 각 검사실은 정도관리 결과에 적용할 QC 규칙을 선택하여 자체적인 허용 기준을 정립해야 합니다. 개별 정도관리 결과가 초기 허용 범위 내에 속해야 하지만, 각 검사실에서는 충분한 데이터를 수집한 후 평균값과 SD 를 업데이트해야 합니다.^{20,21}

RUBELLA IgG CALIBRATORS

REF 34435

사용 목적 Access Rubella IgG Calibrators 는 Access Immunoassay Systems 를 사용하여 사람의 혈청에서 풍진 바이러스에 대한 IgG 항체의 정성적 및 정량적 측정을 위해 Access Rubella IgG 분석을 보정하기 위한 제품입니다.

개요 및 설명 정량적 분석 보정은 알려진 분석물질 농도를 포함한 검체 (즉, 분석 보정물질) 를 환자 검체와 같이 검사하여 반응을 측정하는 프로세스입니다. 측정된 반응과 알려진 분석물질 농도 간의 수학적 관계를 통해 보정 곡선이 성립됩니다. 이 수학적 관계 또는 보정 곡선은 환자 검체의 RLU(Relative Light Unit, 상대 발광 단위) 측정값을 특정 정량적 분석물질 농도로 변환하는 데 사용됩니다.

추적 기능 Access Rubella IgG Calibrators 의 측정 대상 (분석물질) 은 WHO Second International Standard Preparation for Anti-Rubella Serum (2nd ISP) 에 대해 추적이 가능합니다. 추적 (Traceability) 과정은 EN ISO 17511 을 기준으로 합니다.

할당된 값은 이 보정물질 로트 중 대표 표본을 사용하여 설정되었으며, Access 시약의 분석 방법 고유의 특이도를 갖습니다. 다른 방법을 사용하여 할당된 값은 이와 다를 수 있습니다. 그러한 차이가 존재한다면 방법 간의 편차로 인한 것일 수 있습니다.

제품 정보 Access Rubella IgG Calibrators

카탈로그 번호 34435: S0-S5, 1.0 mL/ 바이알

- 즉시 사용할 수 있는 상태로 제공됩니다.
- 똑바로 세워 2 - 10°C 사이에서 냉장 보관하십시오.
- 사용 전에 뒤집어서 부드럽게 내용물을 섞어 주십시오. 공기 방울이 형성되지 않도록 주의하십시오.
- 2 - 10°C 에서 보관할 때 라벨에 표시된 사용기한까지 안정적입니다.
- 개봉한 바이알은 일반적으로 적절히 보관하고 취급했을 경우 바이알 라벨에 표시된 사용기한까지 안정적입니다.
- 손상의 징후로는 정도관리 값의 범위 초과가 있습니다.
- 정확한 농도는 보정 카드를 참조하십시오.

S0:	말 혈청, 0 IU/mL 의 항 - 풍진 IgG, < 0.1% 소듐아자이드 포함.
S1, S2, S3, S4, S5:	약 10, 25, 50, 200, 500 IU/mL 의 사람의 항 - 풍진 IgG 를 포함하는 말 혈청 및 섬유소가 제거된 사람의 혈장, < 0.1% 소듐아자이드.
보정 카드:	1

- 경고 및 주의 사항**
- ~~체외~~ 진단용으로 사용됩니다.
 - 환자 검체 및 혈액에서 유도된 생성물은 설명된 절차를 사용하여 위험 수준을 최소화한 상태로 일상적인 처리가 가능합니다. 그러나 기원, 처리 또는 사전 인증에 상관없이 일반적인 주의 사항과 우수 실험실 관리 기준 (GLP) 을 따라 이러한 물질을 잠재적으로 전염성이 있는 물질로 취급하십시오. 오염 제거를 위한 적절한 살균제를 사용하십시오. 이러한 물질과 용기를 현지 규정 및 지침에 따라 보관하고 폐기하십시오.
 - 시약 준비에 사용된 인체 유래 물질은 B 형 간염, C 형 간염 (HCV) 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV-1 및 HIV-2) 에 대해 음성이거나 반응이 없는 것으로 검사 결과 밝혀졌습니다. 어떤 검사 방법으로도 감염원이 없음을 보장할 수 없으므로 전염성 질병이 퍼질 수 있는 것처럼 시약과 환자 검체를 취급하십시오.¹⁵

- 소듐아자이드는 납, 구리 배관과 반응하여 폭발성 금속 아자이드를 생성할 수 있습니다. 용액을 폐기할 때는 아자이드 축적을 방지하기 위해 다량의 물을 부어 씻어 내야 합니다.¹⁰
 - 물질안전보건자료 (MSDS) 는 요청 시 제공됩니다.
-

절차 보정 이론, 보정물질 구성, 보정물질 검사 요청 입력, 보정 데이터 검토에 관한 정보는 해당 시스템 설명서 및 / 또는 도움말 시스템을 참조하십시오.

보정 세부 정보 Access Rubella IgG Calibrators 는 0 과 약 10, 25, 50, 200, 500 IU/mL 의 6 가지 농도로 제공되고, 항 - 풍진 IgG 에 양성을 나타내는 말 혈청 및 섬유소가 제거된 사람의 혈장에서 준비됩니다. 시약 보정 데이터는 최대 28 일까지 유효합니다.

보정물질은 2 회 반복검사합니다.

절차의 한계 미생물 오염 증거가 있거나 시약의 혼탁도가 과도하게 높은 경우에는 바이알을 폐기하십시오.

- 1 Wolinsky JS. Rubella. In Virology, 2nd Ed. 815-38. Edited by Fields BN, et al. New York. Raven Press, Ltd., 1990.
- 2 Assaad F, Ljungars-Esteves K. Rubella – world impact. Rev Infect Dis 1985; Vol. 7 (Sup 1): S29-S36.
- 3 Boué A, Nicolas A, Lang R. La réaction d'inhibition de l'hémagglutination pour la sérologie de la rubéole. Ann Inst Pasteur 1968; 114: 317-30.
- 4 Forsgren, M. Standardization of techniques and reagents for the study of rubella antibody. Rev Infect Dis 1985; 7 (Suppl. 1): 129-32.
- 5 Approved Guideline – Detection and Quantitation of Rubella IgG Antibody: Evaluation and Performance Criteria for Multiple Component Test Products, Specimen Handling, and Use of Test Products in the Clinical Laboratory, I/LA6-A. 1997. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- 6 Dorsett PH, Miller DC, Green K, Byrd RF. Structure and function of the rubella virus proteins. Rev Infect Dis 1985; 7 (Suppl. 1): 150-56.
- 7 Kalkkinen N, Oker-Blom C, Pettersson RF. Three genes code for rubella virus structural proteins E1, E2a, E2b. J Gen Virol 1984; 65: 1549-57.
- 8 Pettersson R, et al. Molecular and antigenic characteristics and synthesis of rubella virus structural proteins. Rev Infect Dis 1985; 7 (Suppl. 1): 140-49.
- 9 Lucas G, et al. Serological diagnosis of anti-rubella immunoglobulines (IgG) by an immunoenzymatic assay, commercially available as a kit. Nice: 4th European Congress of Clinical Microbiology 1989; 308: 20.
- 10 DHHS (NIOSH) Publication No. 78-127, August 1976. Current Intelligence Bulletin 13 - Explosive Azide Hazard. Available <http://www.cdc.gov/niosh>.
- 11 Approved Guideline – Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens, H18-A3. 2004. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- 12 Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management: QC=QA. ASCP Press, Chicago, IL, 1989.
- 13 Kricka L. Interferences in immunoassays – still a threat. Clin Chem 2000; 46: 1037–1038.
- 14 Bjerner J, et al. Immunometric assay interference: incidence and prevention. Clin Chem 2002; 48: 613–621.
- 15 HHS Publication, 4th ed., April 1999. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Available <http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmb14/bmb14toc.htm>
- 16 Broome HE, Cembrowski GS, Kahn SN, Martin PL, Patrick CA. Implementation and use of a manual multi-rule quality control procedure. Lab Med 1985; 16: 533-537.
- 17 Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem 1981; 27: 493-501.
- 18 Koch DD, Oryall JJ, Quam EF, Feldbruegger DH, et al. Selection of medically useful QC procedures for individual tests done in a multitest analytical system. Clin Chem 1990; 36: 230-233.
- 19 Mugan K, Carlson IH, Westgard JO. Planning QC procedures for immunoassays. J Clin Immunoassay 1994; 17: 216-222.
- 20 Approved Guideline – Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions, C24-A3. June 2006. Clinical and Laboratory Standards Institute.
- 21 Garrett PE. Quality is quantitative: so how do we QC qualitative tests? J Clin Immunoassay 1994; Vol 17, No. 4: 231.

Beckman Coulter, the stylized logo, Access, SYNCHRON LX, UniCel and DxI are trademarks of Beckman Coulter, Inc. and are registered in the USPTO.

*Lumi-Phos is a trademark of Lumigen, Inc., a subsidiary of Beckman Coulter, Inc./ *Lumi-Phos est une marque déposée de Lumigen, Inc., une filiale de Beckman Coulter, Inc./ *Lumi-Phos es una marca registrada de Lumigen, Inc., una subsidiaria de Beckman Coulter, Inc./ *Lumi-Phos è un marchio di Lumigen, Inc., un'affiliata di Beckman Coulter, Inc./ *Lumi-Phos ist eine Marke von Lumigen, Inc., einer Tochtergesellschaft von Beckman Coulter, Inc./ *Lumi-Phos é uma marca registrada da Lumigen, Inc., uma companhia subsidiária da Beckman Coulter, Inc./ *Lumi-Phos 는 Beckman Coulter, Inc. 의 자회사인 Lumigen, Inc. 의 상표입니다 .

**ProClin is a trademark of Rohm and Haas Company or of its subsidiaries or affiliates./ **ProClin est une marque déposée de Rohm and Haas Company ou de ses filiales./ **ProClin es una marca registrada de Rohm and Haas Company o sus filiales o asociadas./ **ProClin è un marchio di Rohm and Haas Company, o delle sue filiali o controllate./ **ProClin ist eine Marke der Rohm and Haas Company bzw. deren Tochtergesellschaften oder Partnerfirmen./ **ProClin é uma marca registrada da Rohm and Haas Company ou de suas subsidiárias e filiais./ **ProClin 은 Rohm and Haas Company 또는 자회사나 계열사의 상표입니다 .



Manufactured for:/Fabriqué pour:/Fabricado para:/ Prodotto
per:/Hergestellt für:/Fabricado para:/ 제조업체 :
Beckman Coulter, Inc.
250 S. Kraemer Blvd.
Brea, CA 92821 U.S.A.

Beckman Coulter do Brasil Com e Imp de Prod Lab Ltda
Estr dos Romeiros, 220 - Galpao G3 - KM 38.5
06501-001 - Sao Paulo - SP - Brasil
CNPJ: 42.160.812/0001-44

EC REP

Beckman Coulter Ireland Inc.
Mervue Business Park,
Mervue, Galway,
Ireland 353 91 774068

Printed in U.S.A./Imprimé aux Etats-Unis/Impreso en U.S.A./ Stampato negli Stati Uniti d'America/Gedruckt in den USA./Impresso nos Estados
Unidos da América./ 미국에서 인쇄

Made in France/Fabriqué en France/Fabricado en Francia/Fabbricato in Francia/Hergestellt in Frankreich/Fabricado na França./
프랑스에서 제작

Revised November 2013/Révision en novembre 2013/Revisado en noviembre de 2013/Revisione novembre 2013/Überarbeitet November 2013/
Revisado em Novembro 2013/2013 년 11 월 개정