



DiaSorin S.p.A.
Via Crescentino snc - 13040 Saluggia (VC) - Italy
www.diasorin.com
Tel. +39.0161.4871



Modifiche: §4, §12;
Soppressioni: -

LIAISON® Rubella IgM (REF 310730)

1. FINALITÀ DEL TEST

Il test LIAISON® Rubella IgM impiega la tecnologia della chemiluminescenza (CLIA) in un saggio immunologico per la determinazione quantitativa di anticorpi specifici di classe IgM diretti contro il virus della rosolia in campioni di siero o plasma umano.

Il test deve essere eseguito sulla linea di strumenti LIAISON® Analyzer*.

2. SIGNIFICATO CLINICO

La rosolia è una malattia esantematica infettiva provocata da un virus a RNA a catena singola che appartiene alla famiglia dei *Togavirus*. La malattia ha decorso benigno e raramente presenta complicazioni; in un'ampia percentuale dei casi il decorso è subclinico. La sintomatologia è normalmente modesta, caratterizzata da lieve stato febbrile, malessere diffuso, eruzione cutanea per tre-cinque giorni e talvolta anche corizza e congiuntivite. La rosolia è di solito accompagnata da linfadenopatia. L'infezione conferisce immunità permanente.

L'infezione da rosolia è particolarmente grave se contratta durante i primi quattro mesi di gestazione. Se la donna giunge in età fertile senza una adeguata protezione anticorpale e viene colpita dalla prima infezione durante la gravidanza, esiste un elevato rischio di danno embriofetale. La rosolia congenita causa gravi malformazioni neonatali, molte delle quali sono permanenti e influenzano negativamente lo sviluppo successivo (cataratta, sordità, epatosplenomegalia, ritardo psicomotorio, alterazioni ossee, cardiopatie e lesioni del sistema nervoso). Le conseguenze patologiche per il prodotto del concepimento dipendono dal potere teratogeno del virus e dal momento della gravidanza in cui è stata contratta la malattia. Infatti l'età gestazionale al momento dell'infezione materna è considerata la variabile più importante per la trasmissione intrauterina e per il danno fetale. È comunemente accettato che il rischio diminuisce con il progredire della gravidanza: è massimo nel caso di infezione contratta nei primi due mesi di gestazione (40-60%) e diminuisce progressivamente durante il quarto e quinto mese (10-20%). I dati clinici ottenuti sui neonati e gli studi di isolamento del virus hanno dimostrato che l'infezione fetale è rara dopo il secondo trimestre di gestazione.

Il virus della rosolia è trasmesso *in utero* durante l'infezione primaria materna, sia apparente sia inapparente, quando il virus circolante infetta la placenta e quindi il feto. La trasmissione intrauterina del virus associata alla reinfezione materna è estremamente rara e indica che l'immunità materna (sia naturale, sia dovuta alla vaccinazione) protegge il feto dall'infezione. L'infezione materna (a) può non provocare infezione del feto; oppure può provocare (b) riassorbimento dell'embrione se l'infezione si verifica negli stadi molto precoci della gestazione; (c) aborto spontaneo; (d) morte del neonato al momento del parto; (e) infezione della placenta senza infezione fetale; (f) infezione della placenta e del feto. I neonati colpiti possono presentare lesioni conclamate a diversi organi o, come si osserva di frequente, nessuna lesione chiaramente evidente. Tuttavia, molti di questi bambini apparentemente sani presentano a lungo termine sordità, lesioni al sistema nervoso centrale o altri difetti.

La prima risposta immunitaria di tipo umorale alla infezione consiste nella sintesi delle IgM specifiche anti-virus della rosolia, che raggiungono livelli sierici elevati due settimane dopo l'esantema e persistono in circolo da uno a due mesi. Le IgG specifiche appaiono qualche giorno dopo l'esantema, circa una settimana dopo la comparsa delle IgM. Aumentano rapidamente fino a raggiungere un plateau tra sei e dieci settimane dopo l'inizio della malattia conclamata e subiscono quindi una diminuzione progressiva fino a raggiungere un livello (15-200 IU/mL) che persiste in circolo per tutta la vita. La reinfezione, completamente asintomatica, è accompagnata da un aumento modesto dei livelli di IgG specifiche.

La corretta rilevazione delle IgM e delle IgG anti-virus della rosolia fornisce un dato essenziale per la diagnosi ed il follow-up dell'infezione acuta, per l'accertamento dello stato immunitario della paziente e quindi per la scelta di eventuali misure di profilassi nelle donne fertili recettive. Da quando è disponibile un vaccino, il dosaggio delle IgG anti-virus della rosolia è molto utilizzato per determinare la sierconversione della paziente dopo la vaccinazione.

3. PRINCIPIO DEL DOSAGGIO

Il metodo per la determinazione quantitativa di IgM specifiche anti-virus della rosolia è un test con cattura anticorpale basato sul principio della chemiluminescenza (CLIA). IgG monoclonali di topo anti-IgM umane sono usate per rivestire le particelle magnetiche (fase solida) e un anticorpo monoclonale di topo anti-virus della rosolia è legato ad un derivato dell'isoluminolo (coniugato anticorpo-isoluminolo). Durante la prima incubazione, gli anticorpi di classe IgM presenti nei calibratori, nei campioni o nei controlli legano la fase solida. Durante la seconda incubazione, l'antigene della rosolia reagisce con le IgM dirette contro il virus della rosolia già legate alla fase solida. Durante la terza incubazione, l'anticorpo coniugato reagisce con l'immunocomplesso formatosi durante la seconda incubazione e rivela così che la reazione immunologica ha avuto luogo. Dopo la prima e la terza incubazione, il materiale non legato è rimosso mediante un ciclo di lavaggio.

In seguito, vengono aggiunti i reagenti starter che inducono una reazione di chemiluminescenza. Il segnale luminoso, e quindi la quantità di coniugato anticorpo-isoluminolo, è misurato da un fotomoltiplicatore in unità relative di luce (RLU, relative light units) ed è indicativo della concentrazione di IgM anti-virus della rosolia presente nei calibratori, nei campioni o nei controlli.

*(LIAISON®, LIAISON® XL, LIAISON® XS)

4. MATERIALI FORNITI

Integrale di reattivi

Particelle magnetiche (2,3 mL)	[SORB]	Particelle magnetiche rivestite con IgG monoclonali di topo anti-IgM umane, sieralbumina bovina, tampone fosfato, < 0,1% sodio azide.
Calibratore 1 (1,5 mL)	[CAL1]	Siero/plasma umano contenente bassi livelli di IgM anti-virus della rosolia, sieralbumina bovina, tampone fosfato, 0,2% ProClin® 300 e un colorante giallo inerte. Le concentrazioni dei calibratori (AU/mL) sono tarate contro una preparazione anticorpale interna.
Calibratore 2 (1,5 mL)	[CAL2]	Siero/plasma umano contenente alti livelli di IgM anti-virus della rosolia, sieralbumina bovina, tampone fosfato, 0,2% ProClin® 300 e un colorante blu inerte. Le concentrazioni dei calibratori (AU/mL) sono tarate contro una preparazione anticorpale interna.
Antigene (2,3 mL)	[Ag]	Antigene della rosolia inattivato (ceppo HPV 77), sieralbumina bovina, tampone, 0,2% ProClin® 300, conservanti.
Diluyente dei campioni (2 x 28 mL)	[DILSPE]	Sieralbumina bovina, tampone fosfato, 0,2% ProClin® 300 e un colorante giallo inerte.
Coniugato (5 mL)	[CONJ]	Anticorpi monoclonali di topo anti-virus della rosolia coniugati con un derivato dell'isoluminolo, IgG di topo policlonali aspecifiche, sieralbumina bovina, tampone fosfato, 0,2% ProClin® 300, conservanti.
Numero di dosaggi		100

Tutti i reattivi sono forniti pronti per l'uso. L'ordine dei reattivi riflette quello con cui sono assemblati i contenitori nell'integrale di reattivi.

Materiali richiesti, ma non forniti (relativi al sistema)

LIAISON® XL Analyzer	LIAISON® Analyzer
LIAISON® XL Cuvettes ([REF] X0016).	LIAISON® Module ([REF] 319130).
LIAISON® XL Disposable Tips ([REF] X0015) oppure	-
LIAISON® Disposable Tips ([REF] X0055)	-
LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200) oppure	LIAISON® Starter Kit ([REF] 319102) oppure
LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300)	LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200) oppure
-	LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300)
-	LIAISON® Light Check 12 ([REF] 319150).
LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100).	LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100).
LIAISON® XL Waste Bags ([REF] X0025).	LIAISON® Waste Bags ([REF] 450003).
-	LIAISON® Cleaning Kit ([REF] 310990).

LIAISON® XS Analyzer
LIAISON® EASY Wash Buffer ([REF] 319301).
LIAISON® EASY System Liquid ([REF] 319302).
LIAISON® EASY Waste ([REF] X0054).
LIAISON® Cuvettes on Tray ([REF] X0053).
LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300)
LIAISON® Disposable Tips ([REF] X0055)
LIAISON® EASY Cleaning Tool ([REF] 310996)

Altri materiali richiesti

Controlli LIAISON® Rubella IgM (negativo e positivo) ([REF] 310731).

5. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

Tutte le unità di siero e plasma utilizzate per la fabbricazione dei componenti di questo kit sono state analizzate e trovate non reattive per la presenza di HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 ed anti-HIV-2. Tuttavia, poiché nessun metodo di analisi può dare assoluta certezza che siano assenti agenti patogeni, tutto il materiale di origine umana deve essere considerato potenzialmente infettivo e manipolato come tale.

6. REGOLE DI SICUREZZA

Non mangiare, bere, fumare o applicare cosmetici durante l'esecuzione del dosaggio.

Non pipettare con la bocca.

Evitare il contatto diretto con il materiale potenzialmente infetto, indossando indumenti da laboratorio, occhiali protettivi e guanti monouso. Lavare accuratamente le mani al termine del dosaggio.

Evitare di provocare schizzi o aerosol. Ogni goccia di reattivo biologico deve essere rimossa con una soluzione di sodio ipoclorito allo 0,5% di cloro attivo ed il mezzo utilizzato deve essere trattato come materiale di rifiuto infetto.

Tutti i campioni e i reattivi contenenti materiali biologici usati per il saggio devono essere considerati potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi; i rifiuti devono essere maneggiati con cura e smaltiti secondo le linee guida del laboratorio e le disposizioni legislative vigenti in ciascun Paese. Qualsiasi materiale che deve essere riutilizzato deve essere trattato con processo di sterilizzazione adeguato in accordo alle leggi e alle linee guida applicabili localmente. Si raccomanda di verificare l'efficacia del ciclo di sterilizzazione/decontaminazione.

Non usare kit o componenti dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.

Ai sensi del Regolamento CE 1272/2008 (CLP) i reattivi pericolosi sono classificati ed etichettati come segue:

REATTIVI:	CAL1, CAL2, Ag, DILSPE, CONJ
CLASSIFICAZIONE:	Skin sens. 1 H317
SEGNALAZIONI:	Attenzione
SIMBOLI/PITTOGRAMMI:	 GHS07 Punto esclamativo
FRASI DI PERICOLO:	H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.
CONSIGLI DI PRUDENZA:	P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/ gli aerosol. P280 Indossare guanti/indumenti protettivi/proteggere gli occhi/il viso. P363 Lavare gli indumenti contaminati prima di indossarli nuovamente.
CONTIENE: (solo le sostanze prescritte ai sensi dell'articolo 18 del Regolamento CE 1272/2008).	miscela di: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-one [CE n. 247-500-7] e 2-metil-2H -isotiazol-3-one [CE n. 220-239-6] (3:1) (ProClin® 300).

Ai sensi del Regolamento CE 1272/2008 (CLP), **SORB** è etichettato come EUH210, Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta.

Per ulteriori informazioni consultare le Schede dati di sicurezza disponibili su www.diasorin.com.

7. PREPARAZIONE DELL'INTEGRALE DI REATTIVI

Osservare scrupolosamente le seguenti precauzioni importanti per la manipolazione dei reattivi:

Risospensione delle particelle magnetiche

Le particelle magnetiche devono essere completamente risospese prima di posizionare l'integrale nello strumento. Seguire le fasi indicate di seguito per garantire la sospensione completa delle particelle:

Prima di rimuovere le pellicole sigillanti dai contenitori, ruotare avanti e indietro la rotellina dentata posta al di sotto del contenitore delle particelle magnetiche fino a che il colore della sospensione diventa bruno. Agitare orizzontalmente l'integrale di reattivi con delicatezza ed estrema cura può favorire la sospensione delle particelle magnetiche (evitare la formazione di schiuma). Controllare visivamente il fondo del contenitore delle particelle magnetiche per assicurarsi che tutte le particelle magnetiche sedimentate siano state risospese. Asciugare accuratamente la superficie di ciascun setto per eliminare il liquido residuo.

Se necessario ripetere la procedura fino alla completa risospensione delle particelle magnetiche.

Formazione di schiuma nei reattivi

Per garantire prestazioni ottimali dell'integrale, si raccomanda di evitare la formazione di schiuma nei reattivi. Osservare le raccomandazioni seguenti per evitarla:

Prima di usare l'integrale, controllare visivamente i reattivi, in particolare i calibratori (posti in seconda e terza posizione dell'integrale, dopo il contenitore delle particelle magnetiche) per escludere la presenza di schiuma. Se si osserva la presenza di schiuma dopo la risospensione delle particelle magnetiche, posizionare l'integrale nello strumento e lasciare sciogliere la schiuma. L'integrale è pronto per l'uso quando è lasciato riposare nello strumento, le particelle magnetiche sono tenute in agitazione automatica e la schiuma è sciolta.

Caricare l'integrale nell'area reagenti dello strumento

LIAISON® Analyzer

- Posizionare l'integrale di reattivi nell'area reagenti dello strumento con l'etichetta dei codici a barre posta a sinistra e lasciar agitare per 30 minuti prima dell'uso. In questo periodo le particelle magnetiche vengono tenute automaticamente in agitazione per assicurare una risospensione completa.
- Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per caricare i campioni e iniziare il test.

Analizzatori LIAISON® XL e LIAISON® XS

- Gli analizzatori LIAISON® XL e LIAISON® XS sono dotati di un dispositivo magnetico integrato che favorisce la dispersione delle microparticelle prima di posizionare un integrale di reattivi nell'area reattivi dello strumento. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per i dettagli tecnici.
 - a. Posizionare l'integrale di reattivi nella scanalatura apposita.
 - b. Lasciare riposare l'integrale di reattivi nel dispositivo magnetico per almeno 30 secondi (fino a diversi minuti). Ripetere l'operazione se necessario.
- Posizionare quindi l'integrale di reattivi nell'area reagenti dello strumento con l'etichetta posta a sinistra e lasciar agitare per 15 minuti prima dell'uso. In questo periodo le particelle magnetiche vengono tenute automaticamente in agitazione per assicurare una risospensione completa.
- Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per caricare i campioni e iniziare il test.

8. CONSERVAZIONE E STABILITÀ DELL'INTEGRALE DI REATTIVI

Al momento dell'arrivo, l'integrale di reattivi deve essere mantenuto in posizione verticale per facilitare la risospensione delle particelle magnetiche. Se l'integrale è conservato sigillato e mantenuto in posizione verticale, i reattivi sono stabili a 2-8°C fino alla data di scadenza. Non congelare. L'integrale di reattivi non deve essere usato oltre la data di scadenza riportata sulle etichette del kit e dell'integrale. Dopo l'eliminazione delle pellicole sigillanti, l'integrale di reattivi è stabile per otto settimane se conservato refrigerato a 2-8°C oppure nell'area reagenti dello strumento.

9. PRELIEVO E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Il dosaggio può essere effettuato in campioni di siero o plasma umano. Possono essere utilizzati anticoagulanti come citrato, EDTA e eparina. Prelevare il sangue per puntura venosa, lasciarlo coagulare e separare il siero dal coagulo al più presto. Chiarificare per filtrazione o centrifugazione prima del test i campioni che presentano materiale in sospensione, opalescenza, lipemia o residui eritrocitari. Non usare campioni fortemente emolizzati o lipemici, né campioni che presentano materiale in sospensione o evidente contaminazione microbica. Eliminare le bolle di aria eventualmente presenti prima del dosaggio. Se il dosaggio è eseguito nei sette giorni successivi al prelievo, i campioni possono essere conservati a 2-8°C. In caso contrario, devono essere suddivisi in aliquote congelate a -20°C o a temperature inferiori. Se i campioni sono stati scongelati, agitare con cura prima di dosarli. Quattro campioni di diversa reattività sono stati conservati per sette giorni a 2-8°C e sono stati sottoposti a cinque cicli di congelamento e scongelamento. I risultati non hanno mostrato differenze significative. Il volume minimo di campione necessario è 170 µL (20 µL di campione + 150 µL di volume morto).

10. TARATURA

Il dosaggio dei calibratori specifici contenuti nell'integrale di reattivi permette di regolare la curva predefinita memorizzata dal fabbricante sulle unità relative di luce (RLU = relative light units) rilevate. Ogni soluzione dei calibratori permette di eseguire quattro tarature.

La ritaratura deve essere eseguita in triplicato ogniqualvolta si verifica almeno una delle condizioni seguenti:

- Viene usato un nuovo lotto di integrali di reattivi o un nuovo lotto di reagenti starter.
- La taratura precedente è stata eseguita più di quattro settimane prima.
- **Analizzatori LIAISON® e LIAISON® XL:** lo strumento ha subito un intervento di assistenza tecnica.
- **LIAISON® XS Analyzer:** dopo un intervento tecnico, solo se richiesto dalla procedura di assistenza, come comunicato dall'Assistenza tecnica o dal rappresentate DiaSorin.

LIAISON® Analyzer: i valori dei calibratori sono codificati nei codici a barre riportati sull'etichetta dell'integrale.

LIAISON® XL Analyzer: i valori dei calibratori sono codificati nel Tag per identificazione a radiofrequenza (Radio Frequency Identification transponder, RFID Tag) dell'integrale di reattivi.

LIAISON® XS Analyzer: i valori dei calibratori sono codificati nel Tag per identificazione a radiofrequenza (Radio Frequency Identification transponder, RFID Tag) dell'integrale di reattivi.

11. PROCEDIMENTO OPERATIVO

Questo test richiede i seguenti file del dosaggio: Rub-Mc, Rub-M e RM-cAg.

Per dosare i campioni usare Rub-M o Rub-Mc.

Mai usare RM-cAg.

Per ottenere prestazioni analitiche ideali è necessario attenersi scrupolosamente al manuale operativo dello strumento.

LIAISON® Analyzer. Tutti i parametri del test vengono descritti attraverso i codici a barre riportati sull'etichetta dell'integrale di reattivi. Nel caso lo strumento non possa leggere il codice a barre, l'integrale non potrà essere utilizzato. Non gettare l'integrale; contattare il supporto tecnico DiaSorin locale per istruzioni.

Analizzatori LIAISON® XL e LIAISON® XS. Tutti i parametri del test vengono descritti dalle informazioni codificate nel Tag per identificazione a radiofrequenza (Radio Frequency Identification transponder, RFID Tag) nell'integrale di reattivi. Nel caso lo strumento non possa leggere il RFID Tag, l'integrale non potrà essere utilizzato. Non gettare l'integrale; contattare il supporto tecnico DiaSorin locale per istruzioni.

Il file per il dosaggio delle IgM anti-virus della rosolia è Rub-M.

Lo strumento esegue le seguenti operazioni:

1. Distribuire il diluente dei campioni e le particelle magnetiche rivestite.
2. Distribuire calibratori, controlli o campioni nel modulo di reazione.
3. Incubare.
4. Lavare con il liquido di lavaggio.
5. Distribuire il diluente dei campioni e l'antigene nel modulo di reazione.
6. Incubare.
7. Distribuire il tracciante nel modulo di reazione.
8. Incubare.
9. Lavare con il liquido di lavaggio.
10. Aggiungere i reagenti starter e misurare la luce emessa.

Si può eseguire un procedimento operativo aggiuntivo (vedi capitolo 16) privo dell'antigene della rosolia in un dato campione dubbio o positivo per IgM anti-virus della rosolia per verificare la specificità della reazione nei confronti dell'antigene della rosolia. Il procedimento permette di confrontare la concentrazione misurata di un campione a cui non è stato aggiunto l'antigene della rosolia (che simula una reazione aspecifica) con la concentrazione misurata dello stesso campione a cui è stato aggiunto l'antigene della rosolia (secondo il procedimento operativo standard).

12. CONTROLLO DI QUALITÀ

I controlli LIAISON® devono essere analizzati in singolo per valutare le prestazioni del test. Il controllo di qualità deve essere eseguito analizzando i controlli LIAISON® Rubella IgM

- (a) almeno una volta per ogni giorno di lavoro,
- (b) quando si usa un nuovo integrale di reattivi,
- (c) quando si tara il kit,
- (d) quando si usa un nuovo lotto di reagenti starter,
- (e) [per valutare l'adeguatezza delle prestazioni dell'integrale di reattivi aperto secondo le disposizioni legislative o la regolamentazione vigente in ciascun Paese.](#)

I valori dei controlli devono essere compresi nei limiti attesi: ogniqualvolta uno o entrambi i valori dei controlli sono al di fuori dei limiti attesi, la taratura (calibrazione) deve essere rieseguita e i controlli devono essere rianalizzati. Se i valori sperimentali dei controlli sono di nuovo al di fuori degli intervalli predefiniti dopo la taratura, il test deve essere ripetuto usando un flacone di controllo non aperto. Se i valori dei controlli sono al di fuori dei limiti attesi, i risultati dei campioni non devono essere refertati.

Le prestazioni di altri controlli devono essere valutate per assicurarne la compatibilità con questo test prima dell'uso. È indispensabile pertanto stabilire gli intervalli dei valori dei materiali usati per il controllo di qualità.

13. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Lo strumento calcola automaticamente le concentrazioni di IgM anti-virus della rosolia espresse in AU/mL e classifica i risultati. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per informazioni più dettagliate.

Calibratori e controlli possono fornire dati diversi espressi in valori di RLU o di concentrazione su LIAISON®, LIAISON® XL e LIAISON® XS, ma i risultati clinici sono equivalenti.

Intervallo di dosaggio. 10-400 AU/mL di IgM anti-virus della rosolia.

I campioni contenenti concentrazioni di anticorpo maggiori dell'intervallo di dosaggio possono essere prediluiti mediante la funzione Dilute dello strumento e ridosati (il fattore di diluizione consigliato è 1:10). I risultati saranno quindi moltiplicati automaticamente per il fattore di diluizione per ottenere i livelli anticorpali dei campioni non diluiti. Il diluente dei campioni disponibile in eccesso nell'integrale di reattivi permette la prediluizione di 40 campioni. **Attenzione** - Si rimanda al §15.4 per il test di diluizione.

I risultati dei campioni devono essere interpretati come segue:

I campioni con concentrazioni di IgM anti-virus della rosolia al di sotto di 20 AU/mL sono da classificare *negativi*.

I campioni con concentrazioni di IgM anti-virus della rosolia comprese tra 20 e 25 AU/mL sono da classificare *dubbi*.

I campioni con concentrazioni di IgM anti-virus della rosolia uguali o al di sopra di 25 AU/mL sono da classificare *positivi*.

Un risultato positivo indica generalmente infezione acuta. Un risultato negativo, però, non esclude per certo una rosolia acuta, perché l'infezione può essere in uno stadio molto precoce e la paziente può non aver ancora sintetizzato le IgM specifiche anti-virus della rosolia. Se si sospetta che la paziente sia stata esposta al virus della rosolia anche se il dosaggio delle IgM è negativo, bisogna prelevare e dosare un secondo campione almeno una o due settimane più tardi. Un risultato dubbio indica sia infezione recente sia infezione pregressa con persistenza di IgM anti-virus della rosolia. I dati sierologici derivanti dalla rilevazione di altri indicatori del virus della rosolia possono fornire informazioni utili per l'interpretazione dei risultati.

I risultati del test sono riportati in maniera quantitativa come positivi o negativi per la presenza di IgM anti-virus della rosolia. Tuttavia, la diagnosi di una malattia infettiva non deve essere formulata sulla base del risultato di un singolo dosaggio, ma questo deve essere valutato insieme ad altri riscontri clinici, procedure diagnostiche e al giudizio del medico.

14. LIMITI DEL DOSAGGIO

Per ottenere risultati affidabili è necessario attenersi strettamente alle istruzioni per l'uso e possedere una adeguata manualità tecnica.

Contaminazione batterica dei campioni o inattivazione con il calore possono influenzare i risultati del saggio.

Non è possibile scambiare gli integrali fra i diversi tipi di analizzatori (LIAISON®, LIAISON® XL e LIAISON® XS). Quando un integrale è stato inserito in un particolare tipo di analizzatore, dovrà essere sempre utilizzato su quel tipo di analizzatore fino ad esaurimento. A causa di esigenze di tracciabilità derivanti da quanto sopra indicato si richiede di concludere il follow-up dei pazienti con lo stesso tipo di strumento (LIAISON®, LIAISON® XL o LIAISON® XS), senza effettuare scambi o spostamenti.

15. PRESTAZIONI METODOLOGICHE DEL KIT

15.1. Specificità analitica

La specificità analitica è definita come la capacità del test di rilevare esattamente l'analita in presenza di fattori potenzialmente interferenti nella matrice del campione (per esempio, anticoagulanti, emolisi, effetti di trattamenti del campione) o di reazioni crociate con anticorpi potenzialmente interferenti.

Interferenze. Studi controllati su fattori potenzialmente interferenti hanno dimostrato che le prestazioni del test non sono influenzate da anticoagulanti (sodio citrato, EDTA, eparina), emolisi (fino a 1000 mg/dL di emoglobina), lipemia (fino a 3000 mg/dL di trigliceridi), bilirubinemia (fino a 20 mg/dL di bilirubina) o da cicli di congelamento e scongelamento dei campioni.

Reazioni crociate. Le reazioni crociate del dosaggio LIAISON® Rubella IgM sono state studiate per valutare le potenziali interferenze da parte di anticorpi diretti contro altri organismi vettori di malattie infettive (hCMV, parvovirus B19, *Toxoplasma gondii*, EBV, HBV, HAV, HSV, hHV 6, *Treponema pallidum*, VZV, virus del morbillo, virus della parotite, *Borrelia burgdorferi*, virus dell'influenza) così come da parte di altre condizioni che derivano da un'attività atipica del sistema immunitario (autoanticorpi anti-nucleari, fattore reumatoide). I campioni per questi studi sono stati dosati in precedenza con un altro dosaggio per IgM anti-rosolia disponibile in commercio e sono stati utilizzati per lo studio delle potenziali reazioni crociate se sono risultati negativi per la presenza di IgM anti-rosolia. La presenza di potenziali anticorpi interferenti nei campioni è stata rilevata con dosaggi marcati CE.

Condizione clinica	Numero di campioni attesi negativi	Risultati positivi e dubbi con LIAISON®
Anticorpi IgM anti-parvovirus B19	56	0
Anticorpi IgM anti- <i>Toxoplasma gondii</i>	13	0
Anticorpi IgM anti-EBV	34	0
Anticorpi IgM anti-hCMV	26	0
Anticorpi IgM anti-HAV	60	0
Anticorpi IgM anti-HBc	10	0
Anticorpi IgM anti-HSV-1/2	11	0
Anticorpi anti-virus dell'influenza	8	0
Anticorpi IgM anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>	9	0
Anticorpi IgM anti-virus della parotite	10	0
Anticorpi IgM anti-virus del morbillo	3	1 +
Anticorpi IgM anti-VZV	16	0
Anticorpi anti-hHV 6	2	0
Anticorpi IgM anti- <i>Treponema pallidum</i>	3	0
Autoanticorpi anti-nucleari (ANA/ENA)	44	3 +
Fattore reumatoide (immunoglobuline anti-Fc)	60	0
Totale	365	4 +

Si raccomanda di utilizzare sia i risultati degli indicatori sierologici del virus della rosolia sia i dati anamnestici quando la diagnosi di rosolia acuta è effettuata su di un singolo campione. Un risultato singolo non deve essere utilizzato per la diagnosi.

15.2. Precisione con gli strumenti LIAISON® Analyzer

La ripetibilità e la riproducibilità del saggio (ossia la variabilità intra-saggio e inter-saggio) sono state determinate utilizzando dei campioni di riferimento a diverse concentrazioni di analita. La variabilità osservata non ha dato luogo ad errata classificazione dei campioni.

Ripetibilità	A	B	C	Riproducibilità	A	B	C
Numero di determinazioni	20	20	20	Numero di determinazioni	20	20	20
Media (AU/mL)	32,7	72,6	97,5	Media (AU/mL)	31,7	68,9	91,3
Deviazione standard	2,78	4,28	7,90	Deviazione standard	4,25	7,23	10,96
Coefficiente di variazione (%)	8,5	5,9	8,1	Coefficiente di variazione (%)	13,4	10,5	12,0

15.3. Precisione con gli strumenti LIAISON® XL Analyzer

La ripetibilità e la riproducibilità del saggio (ossia la variabilità intra-saggio e inter-saggio) sono state determinate utilizzando dei campioni di riferimento a diverse concentrazioni di analita. La variabilità osservata non ha dato luogo ad errata classificazione dei campioni.

Ripetibilità. Per valutare la ripetibilità sono stati dosati venti replicati nella stessa sessione analitica.

Ripetibilità	1	5	4	6	3	8	10	Contr. negativo	Contr. positivo
Numero di determinazioni	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Media (AU/mL)	29,6	40,9	44,2	56,9	57,4	92,0	150	1,95	75,4
Deviazione standard	1,92	2,64	2,24	2,16	1,92	4,16	10,08	0,48	2,88
Coefficiente di variazione (%)	6,5	6,5	5,1	3,8	3,4	4,5	6,7	24,6	3,8
Valore minimo	26,4	37,3	40,7	52,6	53,0	82,8	131	1,32	70,7
Valore massimo	32,3	49,7	47,9	60,4	62,2	102	166	3,16	82,0

Riproducibilità. Per valutare la riproducibilità sono stati dosati venti replicati in giorni diversi (una o due sessioni analitiche al giorno).

Riproducibilità	1	2	5	3	7	8	9	Contr. negativo	Contr. positivo
Numero di determinazioni	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Media (AU/mL)	25,2	33,2	35,1	50,4	77,2	79,9	134	1,49	74,0
Deviazione standard	2,44	3,41	3,12	4,76	5,62	6,06	12,88	0,51	6,09
Coefficiente di variazione (%)	9,7	10,3	8,9	9,4	7,3	7,6	9,6	34,0	8,2
Valore minimo	20,9	28,2	29,3	40,2	65,7	68,5	108	0,425	64,1
Valore massimo	30,0	39,0	43,6	59,3	87,3	88,0	160	2,58	82,9

15.4. Precisione con gli strumenti LIAISON® XS Analyzer

Uno studio di precisione della durata di cinque giorni è stato condotto su tre strumenti LIAISON® XS Analyzer per verificare la precisione con il dosaggio LIAISON® Rubella IgM. Nella preparazione del protocollo di analisi è stato consultato il documento CLSI EP15-A3.

Per lo studio è stato utilizzato un pannello codificato composto da 7 campioni congelati.

I campioni sono stati preparati raggruppando campioni con titolo simile in modo da rappresentare livelli negativi, borderline e positivi.

Anche il set di controlli LIAISON® Control Rubella IgM è stato incluso nello studio di cinque giorni.

Il pannello codificato è stato analizzato su tre analizzatori LIAISON® XS, in sei replicati in un'unica sessione analitica per giorno, per 5 giorni operativi.

Il valore medio, la deviazione standard e il coefficiente di variazione (CV %) dei risultati sono stati calcolati per ogni campione analizzato per ciascuno strumento e tra gli strumenti.

Ripetibilità.

Ripetibilità	10	11	12	13	14	15	16	Controllo negativo*	Controllo positivo
Numero di determinazioni	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Media (AU/mL)	20,7	37,3	46,0	27,5	60,2	111	148	2368	72,4
Deviazione standard	1,65	2,09	2,93	1,39	4,37	8,35	8,45	96,4	3,78
Coefficiente di variazione (%)	8,0	5,6	6,4	5,0	7,3	7,5	5,7	4,1	5,2
Valore minimo (AU/mL)	10,6	22,5	16,6	20,3	42,7	69,6	107	1926	53,8
Valore massimo (AU/mL)	24,2	42,8	51,9	32,1	81,2	163	165	2623	84,2

*Il controllo negativo è espresso in RLU perché esterno al range del test.

Riproducibilità.

Riproducibilità	10	11	12	13	14	15	16	Controllo negativo*	Controllo positivo
Numero di determinazioni	90	90	90	90	90	90	90	90	90
Media (AU/mL)	20,7	37,3	46,0	27,5	60,2	111	148	2368	72,4
Deviazione standard	2,29	3,35	4,18	2,01	6,02	11,7	9,97	109	4,88
Coefficiente di variazione (%)	11,1	9,0	9,1	7,3	10,0	10,6	6,7	4,6	6,7
Valore minimo	10,6	22,5	16,6	20,3	42,7	69,6	107	1926	53,8
Valore massimo	24,2	42,8	51,9	32,1	81,2	163	165	2623	84,2

*Il controllo negativo è espresso in RLU perché esterno al range del test.

15.5. Test di diluizione

È generalmente riconosciuto che i dosaggi che utilizzano il metodo di cattura di IgM possono presentare test di diluizione campione-dipendenti ed essere pertanto influenzati dalle diverse matrici usate per diluire i campioni (K. Hansen et al., J. Clin. Microbiol., 29 (1) : 166-173, 1991). Sono state dosate diluizioni scalari di due sieri a concentrazione elevata di IgM anti-virus della rosolia effettuate con il diluente dei campioni e i dati riportati nella tabella seguente mostrano che i risultati sono adeguati. Le concentrazioni misurate di IgM anti-virus della rosolia ottenute in funzione delle concentrazioni attese sono state analizzate con la regressione lineare. I coefficienti di correlazione (r) erano compresi tra 0,997 e 0,998.

Questo esempio non deve essere però considerato completamente rappresentativo del comportamento di diversi campioni diluiti nello stesso diluente dei campioni o degli stessi campioni diluiti in diverse matrici.

Diluizione	Concentrazione attesa, AU/mL	Concentrazione misurata, AU/mL	% Recupero	Diluizione	Concentrazione attesa, AU/mL	Concentrazione misurata, AU/mL	% Recupero
in toto	–	652,0	–	in toto	–	1234,4	–
1:4	163,0	151,6	93,0	1:8	154,3	171,9	111,4
1:8	81,5	76,2	93,5	1:10	123,4	131,8	106,8
1:10	65,2	54,3	83,3	1:20	61,7	75,2	121,8
1:20	32,6	27,4	84,0	1:30	41,1	54,7	132,9
1:30	21,7	25,9	119,2	1:40	30,9	36,0	116,7
1:40	16,3	14,6	89,6	1:50	24,7	27,3	110,6
1:50	13,0	11,2	85,9	1:60	20,6	22,1	107,4
1:60	10,9	9,7	89,3	1:70	17,6	18,6	105,5
				1:80	15,4	15,4	99,8
				1:90	13,7	14,9	108,6

15.6. Effetto saturazione ad alte dosi

Quando si dosano campioni contenenti concentrazioni anticorpali estremamente elevate, è possibile ottenere dei livelli apparenti di anticorpo inferiori al reale per effetto della saturazione. Un metodo ben ottimizzato a due incubazioni esclude però che si ottengano risultati grossolanamente sottostimati, perché il segnale analitico resta sempre elevato (curva a saturazione).

La presenza di un effetto saturazione è stata valutata analizzando un campione positivo per IgM anti-virus della rosolia ad alto titolo. Questo campione ha presentato un valore di concentrazione al di sopra dell'intervallo di dosaggio, come ci si aspetta da campioni ad alto titolo, indicando che la classificazione dei campioni resta corretta.

15.7. Specificità e sensibilità diagnostiche

La specificità e la sensibilità diagnostiche sono state valutate dosando 1662 campioni selezionati da diverse popolazioni (soggetti mai infettati da virus della rosolia, soggetti affetti da malattie autoimmuni, pazienti affetti da altre malattie infettive a sintomatologia simile, soggetti con pregressa infezione da virus della rosolia o vaccinati, pazienti affetti da infezione acuta o reinfezione da virus della rosolia, soggetti con persistenza delle IgM anti-virus della rosolia). I campioni sono stati esaminati con diversi metodi di confronto e si sono impiegati la regola del consenso generale e i dati clinici e sierologici per stabilire i risultati attesi. 76 campioni sono stati classificati dubbi con i metodi di riferimento e pertanto sono stati esclusi dall'analisi dei risultati.

Nella popolazione presumibilmente negativa studiata 11 campioni sono risultati positivi, 12 campioni sono risultati dubbi (reattivi) e 1389 campioni sono risultati negativi - specificità diagnostica: 1389/1412, ossia 98,37% (intervallo di confidenza al 95%: 97,57-98,96%).

Nella popolazione presumibilmente positiva studiata 2 campioni sono risultati negativi, 15 campioni sono risultati dubbi (reattivi) e 157 campioni sono risultati positivi - sensibilità diagnostica: 172/174, ossia 98,85% (intervallo di confidenza al 95%: 95,91-99,86%).

16. PROCEDIMENTO OPERATIVO PRIVO DI ANTIGENE

Si può eseguire un procedimento operativo aggiuntivo privo dell'antigene della rosolia in un dato campione dubbio o positivo per IgM anti-virus della rosolia per verificare la specificità della reazione nei confronti dell'antigene della rosolia. Il procedimento permette di confrontare la concentrazione misurata di un campione a cui non è stato aggiunto l'antigene della rosolia (che simula una reazione aspecifica) con la concentrazione misurata dello stesso campione a cui è stato aggiunto l'antigene della rosolia (secondo il procedimento operativo standard). Il procedimento è lo stesso di quello descritto nel capitolo 11, a parte che non viene distribuito l'antigene della rosolia. Deve essere eseguito con la medesima taratura e nello stesso giorno lavorativo durante il quale è stato eseguito il procedimento operativo standard, selezionando il file di dosaggio Rub-Mc.

Interpretazione dei risultati

Lo strumento calcola automaticamente il valore di indice per le IgM specifiche anti-virus della rosolia (rapporto tra campione privo dell'antigene della rosolia e campione con l'antigene della rosolia) e classifica i risultati. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per informazioni più dettagliate.

Calibratori e controlli possono fornire dati diversi espressi in valori di RLU o di concentrazione, ma i risultati clinici sono equivalenti.

Intervallo di dosaggio. 0,01-0,95 di indice per le IgM anti-virus della rosolia.

I risultati dei campioni devono essere interpretati come segue:

Un valore di indice per le IgM anti-virus della rosolia al di sotto di 0,300 indica generalmente presenza di una reazione specifica nei confronti dell'antigene della rosolia LIAISON®.

Un valore di indice per le IgM anti-virus della rosolia uguale o al di sopra di 0,300 indica generalmente presenza di una reazione aspecifica.

I campioni con valore di indice maggiore di 0,95 devono essere rianalizzati. Se il valore di indice è confermato, il risultato deve essere classificato come indicato per il valore di indice al di sopra di 0,300.

Tutti i 168 campioni presumibilmente positivi per IgM anti-virus della rosolia raccolti durante la valutazione delle caratteristiche del kit sono stati analizzati per la specificità della reazione nei confronti dell'antigene della rosolia ed hanno fornito valori di indice al di sotto di 0,300.

15 campioni presumibilmente negativi per IgM anti-virus della rosolia, ma risultati dubbi o positivi con il dosaggio LIAISON® Rubella IgM sono stati analizzati per la specificità della reazione nei confronti dell'antigene della rosolia: 12 campioni hanno fornito valori di indice al di sopra di 0,300 e 3 campioni hanno fornito valori di indice al di sotto di 0,300.

La specificità diagnostica del dosaggio LIAISON® Rubella IgM dopo l'esecuzione del procedimento operativo privo di antigene può essere stimata sulla base dei risultati osservati durante la valutazione delle caratteristiche del kit. Tra i 23 campioni presumibilmente negativi per IgM anti-virus della rosolia, ma risultati dubbi o positivi con il dosaggio LIAISON® Rubella IgM, ci si può attendere che 18 campioni forniscano valori di indice al di sopra di 0,300 e 5 campioni forniscano valori di indice al di sotto di 0,300. Su questa ipotesi la specificità diagnostica del dosaggio LIAISON® Rubella IgM è stata stimata di 1407/1412, ossia 99,65% (intervallo di confidenza al 95%: 99,16-99,89%).

LIAISON® Control Rubella IgM (REF 310731)

1. FINALITÀ DEL TEST

I controlli LIAISON® Rubella IgM (negativi e positivi) devono essere impiegati nei saggi immunologici di chemiluminescenza (CLIA) LIAISON® come mezzo per controllare l'affidabilità delle sessioni di dosaggio. Le prestazioni metodologiche dei controlli LIAISON® Rubella IgM non sono definite con altri dosaggi o strumenti automatici diversi da LIAISON®, LIAISON® XL e LIAISON® XS.

LIAISON® Analyzer. Il certificato di analisi fornisce informazioni specifiche sul lotto di controlli che devono essere inserite manualmente nel software dello strumento prima di caricare i flaconi dei controlli nello strumento. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per i dettagli tecnici.

LIAISON® XL Analyzer. I codici a barre riportati nel certificato di analisi, nell'apposito spazio, forniscono informazioni specifiche sul lotto di controlli e devono essere letti dal lettore manuale di codici a barre dello strumento LIAISON® XL Analyzer prima di caricare i flaconi dei controlli nello strumento. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per informazioni più dettagliate.

LIAISON® XS Analyzer. I codici a barre riportati nel certificato di analisi, nell'apposito spazio, forniscono informazioni specifiche sul lotto di controlli e devono essere letti dal lettore manuale di codici a barre dello strumento LIAISON® XS Analyzer prima di caricare i flaconi dei controlli nello strumento. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per informazioni più dettagliate.

2. MATERIALI FORNITI

Controllo negativo (2 x 0,7 mL)	CONTROL-	Siero/plasma umano non reattivo per IgM anti-virus della rosolia, stabilizzato in tampone PBS, sieroalbumina bovina, 0,2% ProClin® 300.
Controllo positivo (2 x 0,7 mL)	CONTROL+	Siero/plasma umano reattivo per IgM anti-virus della rosolia, stabilizzato in tampone PBS, sieroalbumina bovina, 0,2% ProClin® 300 e un colorante giallo inerte.

Tutti i reattivi sono forniti pronti per l'uso. L'intervallo delle concentrazioni di ogni controllo è stampato sul certificato di analisi e indica i limiti stabiliti da DiaSorin per i valori dei controlli ottenuti con dosaggi affidabili. Ogni laboratorio è responsabile di adottare limiti diversi per soddisfare esigenze specifiche.

3. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- Solo per uso diagnostico *in vitro*.
- I controlli non sono specifici per lotto di kit. Si possono scambiare con lotti diversi di integrale di reattivi.
- Tutti i materiali utilizzati per la fabbricazione dei componenti di questo kit sono stati analizzati e trovati non reattivi per la presenza di HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 ed anti-HIV-2. Tuttavia, poiché nessun metodo di analisi può dare assoluta certezza che siano assenti agenti patogeni, tutto il materiale di origine umana deve essere considerato potenzialmente infettivo e manipolato come tale.
- Osservare le precauzioni necessarie per la manipolazione dei reattivi di laboratorio.
- I rifiuti devono essere smaltiti in accordo con la regolamentazione locale.

4. REGOLE DI SICUREZZA

Non mangiare, bere, fumare o applicare cosmetici durante l'esecuzione del dosaggio.

Non pipettare con la bocca.

Evitare il contatto diretto con il materiale potenzialmente infetto, indossando indumenti da laboratorio, occhiali protettivi e guanti monouso. Lavare accuratamente le mani al termine del dosaggio.

Evitare di provocare schizzi o aerosol. Ogni goccia di reattivo biologico deve essere rimossa con una soluzione di sodio ipoclorito allo 0,5% di cloro attivo ed il mezzo utilizzato deve essere trattato come materiale di rifiuto infetto.

Tutti i campioni e i reattivi contenenti materiali biologici usati per il saggio devono essere considerati potenzialmente in grado di trasmettere agenti infettivi; i rifiuti devono essere maneggiati con cura e smaltiti secondo le linee guida del laboratorio e le disposizioni legislative vigenti in ciascun Paese. Qualsiasi materiale che deve essere riutilizzato deve essere trattato con processo di sterilizzazione adeguato in accordo alle leggi e alle linee guida applicabili localmente. Si raccomanda di verificare l'efficacia del ciclo di sterilizzazione/decontaminazione.

Non usare kit o componenti dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.

Ai sensi del Regolamento CE 1272/2008 (CLP) i reattivi pericolosi sono classificati ed etichettati come segue:

REATTIVI:	CONTROL-, CONTROL+
CLASSIFICAZIONE:	Skin sens. 1 H317
SEGNALAZIONI:	Attenzione
SIMBOLI/PITTOGRAMMI:	 GHS07 Punto esclamativo
FRASI DI PERICOLO:	H317 Può provocare una reazione allergica cutanea.
CONSIGLI DI PRUDENZA:	P261 Evitare di respirare la polvere/i fumi/i gas/la nebbia/i vapori/ gli aerosol. P280 Indossare guanti/indumenti protettivi/proteggere gli occhi/il viso. P363 Lavare gli indumenti contaminati prima di indossarli nuovamente.
CONTIENE: (solo le sostanze prescritte ai sensi dell'articolo 18 del Regolamento CE 1272/2008).	miscela di: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-one [CE n. 247-500-7] e 2-metil-2H -isotiazol-3-one [CE n. 220-239-6] (3:1). (ProClin® 300).

Per ulteriori informazioni consultare le Schede dati di sicurezza disponibili su www.diasorin.com.

5. CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Al momento dell'arrivo, i controlli devono essere conservati a 2-8°C e mantenuti in posizione verticale per evitare il contatto della soluzione con il tappo del flacone. Non congelare. Se i controlli sono conservati sigillati in posizione verticale, essi sono stabili a 2-8°C fino alla data di scadenza. Dopo l'apertura, i controlli sono stabili per otto settimane se conservati refrigerati a 2-8°C tra due usi successivi. Evitare la contaminazione batterica dei controlli. Non usare i controlli oltre la data di scadenza indicata sulle etichette dei flaconi.

6. PREPARAZIONE DEI REATTIVI

- Mettere i flaconi dei controlli nel supporto C sullo strumento. Ogni soluzione di controllo permette di eseguire almeno 20 test.
- Il volume minimo di controllo necessario è 420 µL (20 µL di controllo + 400 µL di volume morto).
- Al momento dell'uso, equilibrare i controlli a temperatura ambiente (20-25°C) prima di aprire i flaconi e lasciarli nell'area campioni dello strumento solo durante il tempo necessario ad eseguire il test di controllo di qualità.
- Dopo l'uso, tappare i flaconi al più presto e conservarli a 2-8°C in posizione verticale.
- Durante la manipolazione dei controlli, adottare le precauzioni necessarie per evitare la contaminazione microbica.

7. MANIPOLAZIONE

Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per la manipolazione adeguata.

8. VALORI ATTESI

I valori obiettivo e gli intervalli delle concentrazioni di IgM anti-virus della rosolia dei controlli sono riportati sul certificato di analisi. Questi sono stati stabiliti considerando la variabilità delle sessioni analitiche rispetto alla curva predefinita memorizzata dal fabbricante, allo scopo di garantire l'accuratezza dei risultati analitici e di ottenere indicazioni sulla stabilità e il deterioramento dei reattivi. Se i valori sperimentali dei controlli sono ripetutamente al di fuori degli intervalli predefiniti, il test molto probabilmente non è stato eseguito in modo corretto.

REFERENCES

M.A. CHERNESKY, J.B. MAHONY

Rubella virus.

In: Manual of Clinical Microbiology, P.R. Murray et al. eds., ASM Press, Seventh edition, p. 964-969 (1999).

L.Z. COOPER, S.R. PREBLUD, C.A. ALFORD

Rubella.

In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, J.S. Remington, J.O. Klein eds., W.B. Saunders Co. Publ., Fourth edition, p. 268-299 (1995).

A.A. GERSHON

Rubella virus (German measles).

In: Principles and Practice of Infectious Diseases, G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin, eds., Churchill Livingstone Publ., Fifth edition, p. 1708-1714 (2000).

W. HUBL

Evaluation of the LIAISON® thyroid chemiluminescence immunoassays.

Clin. Lab., **46** : 181-189 (2000).

R. MOLINA et al.

External evaluation of LIAISON® tumour marker assays on the fully automated chemiluminescent LIAISON® immunoassay analyser.

Clin. Lab., **46** : 169-179 (2000).

200/007-829, 08 - 2020-10