



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



Modifiche: §9, §16.3;
Soppressioni: -

LIAISON® SARS-CoV-2 IgM (REF 311470)

1. FINALITÀ DEL TEST

Il test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM impiega la tecnologia della chemiluminescenza (CLIA) per la determinazione qualitativa di anticorpi specifici di classe IgM diretti contro il SARS-CoV-2 in campioni di siero o plasma umano.

Il test serve come ausilio nella diagnosi di infezione da COVID-19 e consente di analizzare lo stato immunitario di pazienti che potrebbero essere stati esposti al SARS-CoV-2 e infettati. I risultati del test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM non devono costituire l'unica base per diagnosticare o escludere l'infezione da SARS-CoV-2 o per avere informazioni sullo stato di un'infezione.

Il test deve essere eseguito esclusivamente sullo strumento LIAISON® XL Analyzer.

2. SIGNIFICATO CLINICO

La malattia provocata dal coronavirus (COVID-19) è una patologia infettiva causata da un coronavirus scoperto recentemente. Alla fine di dicembre 2019, le autorità sanitarie cinesi hanno riportato diversi casi di sindrome respiratoria acuta a Wuhan, una città della provincia di Hubei, in Cina. Il focolaio iniziale di Wuhan si è diffuso rapidamente, interessando altre aree della Cina. In seguito, sono stati individuati casi in molti altri paesi. A partire dalla fine di febbraio, la maggioranza dei casi riportati non sono in Cina ma in altri paesi, principalmente nei paesi UE/SEE e negli USA. L'11 marzo 2020, il Direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato il COVID-19 una pandemia globale⁽¹⁾.

Il virus responsabile del COVID-19 è denominato Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Si tratta di un nuovo ceppo di coronavirus che non è mai stato precedentemente identificato nell'uomo. Si diffonde principalmente per contatto con una persona infetta, attraverso le goccioline (droplet) del respiro che si generano quando una persona tossisce o starnutisce o attraverso le goccioline della saliva o del muco del naso. L'infezione da SARS-CoV-2 può causare sintomi lievi tra cui naso che cola, mal di gola, tosse e febbre. Tuttavia, per alcune persone i sintomi possono essere più gravi e causare polmonite o difficoltà respiratorie. Gli anziani e le persone con patologie pre-esistenti (come diabete e insufficienza cardiaca) sembrano essere più soggetti ad ammalarsi gravemente a causa del virus. Sulla base di precedenti studi sulla SARS, si può prevedere un periodo di incubazione da tre a quattordici giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. L'OMS, nella guida ad interim per i test di laboratorio, è favorevole allo sviluppo di dosaggi sierologici da utilizzare come ausilio nell'indagine di un'epidemia in corso e per la valutazione retrospettiva.

Si ritiene che il periodo di incubazione del COVID-19 sia di 2-14 giorni dopo l'esposizione e nella maggior parte dei casi i sintomi si presentano circa 4-5 giorni dopo l'esposizione⁽²⁾. Non è ancora stato chiaramente stabilito per quanto tempo una persona affetta da COVID-19 è contagiosa. La diagnosi certa di COVID-19 comporta la rilevazione del SARS-CoV-2 per mezzo della tecnologia di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT)^(3, 4, 5). Anche se la tecnologia di base della NAAT è robusta e mostra un'eccellente specificità, il risultato è strettamente correlato alla carica virale acquisita durante il campionamento, che può variare, ad esempio, in base a quando è stata contratta l'infezione, al singolo paziente, al metodo e alla posizione di campionamento, nonché al tempo di preparazione del campione.

Di conseguenza, una proporzione non trascurabile di persone infette può non essere rilevata dagli screening basati sui sintomi e la NAAT^(6, 7) e pertanto, rappresenta una fonte importante di diffusione virale continua.

I test sierologici possono contribuire a identificare le persone esposte al virus e a valutare il grado di esposizione di una popolazione e potrebbero quindi essere di aiuto nel decidere se applicare, irrigidire o allentare le misure di contenimento⁽⁸⁾.

La sieroconversione è stata osservata già entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi per l'immunoglobulina M (IgM) ed entro 5-7 giorni per l'IgG^(9, 10). A seconda del metodo applicato, la sieroconversione si osserva dopo una mediana di 10-13 giorni dall'insorgenza dei sintomi per l'IgM e di 12-14 giorni per l'IgG^(6, 11).

Per quanto riguarda la rilevazione di IgG, è possibile utilizzare la rilevazione di anticorpi IgM diretti contro il SARS-CoV-2 per valutare lo stato immunitario di pazienti affetti da COVID-19. La produzione di anticorpi specifici, in particolare anticorpi IgM e IgG anti-SARS-CoV-2, dovrebbe essere utilizzata come un metodo non invasivo aggiuntivo per la rilevazione della malattia, specialmente in pazienti che presentano sintomi tardivi, con una carica virale bassa.

La maggior parte delle persone infettate dal virus COVID-19 presenterà malattie respiratorie da lievi a moderate, dalle quali si riprenderà senza necessitare di un trattamento speciale. Gli anziani, e le persone con problemi medici pre-esistenti come malattie cardiovascolari, diabete, insufficienza respiratoria cronica o cancro, possono sviluppare con maggior probabilità la malattia in forma grave.

3. PRINCIPIO DEL METODO

Il metodo per la determinazione qualitativa di IgM specifiche anti-SARS-CoV2 è un test indiretto basato sul principio della chemiluminescenza (CLIA). Un antigene specifico è usato per rivestire le particelle magnetiche (fase solida). Durante la prima incubazione, gli anticorpi IgM diretti contro il SARS-CoV2 presenti nei calibratori, nei campioni o nei controlli, legano la fase solida. Durante la seconda incubazione, gli anticorpi monoclonali di tipo anti-IgM umane legati a un derivato dell'isoluminolo (coniugato anticorpo-isoluminolo) reagiscono con gli anticorpi IgM diretti contro il SARS-CoV2 già legati alla fase solida. Dopo ciascuna incubazione, il materiale non legato viene rimosso mediante un ciclo di lavaggio. In seguito vengono aggiunti i reagenti starter che inducono una reazione di chemiluminescenza con andamento di tipo "flash". Il segnale luminoso, e quindi la quantità di coniugato anticorpo-isoluminolo, è misurato da un fotomoltiplicatore in unità relative di luce (RLU, relative light unit) e indica la presenza o l'assenza di anticorpi diretti contro il SARS-CoV2 presente nei calibratori, nei campioni o nei controlli.

4. MATERIALI FORNITI

Integrale di reattivi

Particelle magnetiche (2,63 mL)	[SORB]	Particelle magnetiche rivestite con antigene RBD (cellule di mammifero), sieralbumina bovina, tampone fosfato, <0,1% sodio azide.
Calibratore 1 (0,6 mL)	[CAL1]	Sieralbumina bovina, tampone fosfato, detergenti, ProClin® 300, conservanti e un colorante giallo inerte.
Calibratore 2 (0,6 mL)	[CAL2]	Anticorpo monoclonale anti-IgM umane anti-SARS-CoV-2, sieralbumina bovina, tampone fosfato, detergenti, ProClin® 300, conservanti e un colorante blu inerte.
Diluyente dei campioni (22 mL)	[DILSPE]	Siero di capra anti-IgG umane (reattivo di adsorbimento), sieralbumina bovina, tampone fosfato, ProClin® 300, conservanti.
Tampone per il dosaggio (14 mL)	[BUF]	Sieralbumina bovina, tampone fosfato, EDTA, detergenti, ProClin® 300, conservanti e un colorante giallo inerte.
Coniugato (25 mL)	[CONJ]	IgG monoclonali di topo anti-IgM umane coniugate con un derivato dell'isoluminolo, sieralbumina bovina, tampone fosfato, IgG non specifiche, ProClin® 300, conservanti.
Numero di dosaggi		110

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

LIAISON® XL Cuvettes ([REF] X0016).
LIAISON® XL Disposable Tips ([REF] X0015) oppure
LIAISON® Disposable Tips ([REF] X0055).
LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200) oppure
LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300).
LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100).
LIAISON® XL Waste Bags ([REF] X0025).
LIAISON® XL Cleaning Tool ([REF] 310995) oppure
LIAISON® EASY Cleaning Tool ([REF] 310996).

Altri materiali richiesti:

LIAISON® Control SARS-CoV-2 IgM ([REF] 311471)

5. AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

Controllare visivamente i flaconi dell'integrale per escludere perdite dalla pellicola sigillante o in altri punti. Se si riscontra una perdita nei flaconi, avvisare immediatamente il Servizio Clienti locale.

6. PRECAUZIONI DI SICUREZZA

Durante il dosaggio non mangiare, bere, fumare o applicare cosmetici. 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 di ciascun 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 un 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], [DILSPE], [BUF], [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).	Massa di reazione 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, Schede dati di sicurezza disponibili su richiesta.

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

7. PREPARAZIONE DEI REATTIVI

INTEGRALE DI REATTIVI

Attenersi scrupolosamente alle 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 LIAISON® XL Analyzer. Seguire i passaggi indicati di seguito per garantire la sospensione completa delle particelle.

Prima di rimuovere la pellicola sigillante dai contenitori, ruotare avanti e indietro la rotellina dentata posta al di sotto del contenitore delle particelle magnetiche fino a quando il colore della sospensione diventa bruno. Agitare orizzontalmente in modo attento e delicato per favorire la sospensione delle particelle magnetiche (evitando 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 tutto il liquido residuo.

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

Una risospensione delle particelle magnetiche incompleta può causare risultati analitici variabili e non accurati.

Formazione di schiuma nei reattivi

Per garantire prestazioni ottimali dell'integrale, si raccomanda di evitare la formazione di schiuma nei reattivi. Seguire le raccomandazioni sotto riportate per evitare la formazione di schiuma:

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. Caricare l'integrale nella zona di reazione una volta che la schiuma si è dispersa.

Caricamento dell'integrale nell'area reagenti dello strumento

- Il LIAISON® XL Analyzer è dotato di un dispositivo magnetico integrato che favorisce la dispersione delle microparticelle prima di posizionare un integrale di reattivi nell'area reagenti 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 l'integrale di reattivi nell'area reagenti dello strumento con l'etichetta rivolta 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

- **Sigillato:** Stabile a 2-8°C fino alla data di scadenza.
- **Aperto a bordo o a 2-8°C:** stabile fino a 1 settimana.
- Usare l'apposito supporto fornito con lo strumento LIAISON® XL Analyzer per conservare l'integrale di reattivi in posizione verticale.
- Non congelare.
- Mantenere l'integrale di reattivi in posizione verticale durante la conservazione per facilitare la successiva adeguata risospensione delle particelle magnetiche.
- Tenere al riparo dalla luce diretta.

9. PRELIEVO E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Nel dosaggio deve essere utilizzato il tipo di campione corretto. Le seguenti matrici sono state testate e possono essere utilizzate:

- siero;
- plasma con sodio e litio eparina;
- potassio EDTA.

Il sangue deve essere raccolto asepticamente mediante prelievo venoso e il siero o il plasma deve essere separato dal coagulo, dai globuli rossi o dal gel separatore dopo la centrifugazione, seguendo con attenzione le istruzioni del fabbricante e in conformità alle buone pratiche di laboratorio.

Le condizioni di centrifugazione delle provette per prelievo possono variare a seconda del fabbricante. È indicato un minimo di 1.000 g per 10 minuti. L'uso delle condizioni di centrifugazione deve essere valutato e convalidato dal laboratorio.

Imballare ed etichettare i campioni in conformità ai regolamenti regionali, statali e internazionali applicabili in materia di trasporto di campioni clinici e sostanze infettive.

I campioni possono essere spediti su ghiaccio secco (congelati), su ghiaccio bagnato (2-8°C), attenendosi ai limiti di conservazione dei campioni descritti di seguito.

Condizioni di trasporto non controllate (in termini di temperatura e tempo) possono provocare risultati analitici non accurati. Durante gli studi di convalida, sono state utilizzate delle provette per prelievo campioni disponibili in commercio al momento delle analisi. Pertanto non sono state valutate tutte le provette per la raccolta di tutti i produttori. I dispositivi per prelievo ematico provenienti da fabbricanti diversi possono contenere sostanze che in alcuni casi potrebbero influenzare i risultati dei test (Bowen et al., Clinical Biochemistry, 43, 4-25, 2010).

Uno studio dedicato sui limiti di conservazione è stato condotto su campioni di siero o plasma dopo la rimozione del coagulo, dei globuli rossi e del gel separatore. Le seguenti condizioni di conservazione non hanno mostrato differenze significative:

- 15-30°C per 21 ore; in ogni caso, si deve evitare la conservazione a temperatura ambiente;
- 2-8°C per 7 giorni, diversamente devono essere suddivisi in aliquote e congelati (-20°C o temperature inferiori);
- fino a 3 cicli di congelamento e scongelamento, tuttavia si devono evitare cicli ripetuti di congelamento e scongelamento.

Se i campioni sono stati scongelati, agitare con cura prima di dosarli.

Si raccomanda l'ulteriore centrifugazione dei campioni dopo la rimozione dei globuli rossi, del coagulo o del gel separatore (consigliata tra 3.000 e 10.000 g per 10 minuti) per garantire la coerenza dei risultati ogniqualvolta sia identificata una delle seguenti condizioni:

- campioni precedentemente centrifugati e conservati a 2-8°C;
- campioni con materiale in sospensione, fibrina, opalescenza, lipemia o residui eritrocitari;
- campioni congelati e scongelati;
- campioni che richiedono la ripetizione dell'analisi.

I campioni con uno strato superiore di lipidi devono essere trasferiti in una provetta secondaria, avendo cura di trasferire solo il materiale chiarificato.

Non usare campioni fortemente emolizzati o lipemici, né campioni che presentano materiale in sospensione o evidente contaminazione microbica. L'inattivazione con il calore dei campioni può influenzare i risultati del test. Eliminare le bolle di aria eventualmente presenti prima del dosaggio.

Il volume minimo di campione necessario per una determinazione è 164 µL (14 µL di campione + 150 µL di volume morto).

10. TARATURA

Il dosaggio dello specifico calibratore per il test permette di determinare i valori delle unità relative di luce (RLU) per la definizione del valore di soglia (cut-off).

Ogni soluzione del calibratore permette di eseguire 4 tarature.

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

- Viene usato un nuovo lotto di reagenti starter.
- La taratura precedente è stata eseguita più di 1 settimana prima.
- Viene usato un nuovo lotto di integratore di reattivi.
- Lo strumento ha subito un intervento di assistenza tecnica.
- I valori dei controlli sono al di fuori dei limiti attesi.

11. PROCEDIMENTO OPERATIVO

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

Lo strumento esegue le seguenti operazioni:

1. Dispensare i campioni (calibratore o controllo), le particelle magnetiche rivestite, il diluente dei campioni e il tampone di dosaggio nelle cuvette di reazione
2. Incubare e lavare
3. Distribuire il coniugato nelle cuvette di reazione
4. Incubare e lavare
5. Aggiungere i reagenti starter e misurare la luce emessa.

Avvertenza - La manutenzione deve essere eseguita con il LIAISON® XL Cleaning Tool ([REF] 310995) o con il LIAISON® EASY Cleaning Tool ([REF] 310996) (per i dettagli, fare riferimento alle istruzioni per l'uso pertinenti).

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® SARS-CoV-2 IgM:

- (a) almeno una volta per ogni giorno di lavoro, prima di eseguire l'analisi,
- (b) quando si tara il kit,
- (c) quando si usa un nuovo lotto di reagenti starter o secondo le disposizioni legislative o la regolamentazione vigente in ciascun paese.

I valori dei controlli devono essere compresi nei limiti attesi: ogniquale volta uno o entrambi i valori dei controlli sono al di fuori dei limiti attesi, la taratura deve essere ripetuta 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 appropriati per i materiali usati per il controllo di qualità.

13. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Lo strumento calcola automaticamente le concentrazioni di anticorpi IgM anti-SARS-CoV-2 espresse come valore indice e classifica i risultati. Non diluire i campioni prima del dosaggio. Fare riferimento al manuale operativo dello strumento per informazioni più dettagliate.

I risultati dei campioni devono essere interpretati come segue:

Test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM		
Indice	Risultati	Regole e interpretazione
<1,10	Negativo	Un risultato inferiore all'indice 1,10 può indicare l'assenza o un livello sotto la soglia di anticorpi IgM anti-SARS-CoV-2. Il test potrebbe fornire un risultato negativo se eseguito su pazienti durante il periodo di incubazione e negli stadi precoci della malattia.
≥1,10	Positivo	Un risultato superiore o uguale all'indice 1,10 indica generalmente l'esposizione del soggetto al SARS-CoV-2.

14. LIMITI DEL DOSAGGIO

Le prestazioni metodologiche del dosaggio non sono definite se il test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM è utilizzato per la rilevazione degli indicatori sierologici specifici del SARS-CoV-2 insieme a dosaggi di altri produttori. In questo caso, gli utilizzatori sono responsabili della definizione delle proprie prestazioni metodologiche.

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 test.

I risultati ottenuti con questo test devono essere interpretati esclusivamente in associazione con gli esiti clinici e i risultati di altri test di laboratorio e di altre valutazioni.

Le prestazioni non sono definite per l'uso di campioni cadaverici o per l'uso di fluidi corporei diversi da quelli umani.

Si raccomanda di combinare il test LIAISON® IgM e IgG con i dati clinici quando la diagnosi di COVID-19 si basa su un solo campione. Un solo risultato può non essere sufficiente per la diagnosi.

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 sostanze potenzialmente interferenti non hanno dimostrato alcuna interferenza con ciascuna delle sostanze del test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM riportate sotto, alla concentrazione indicata.

Sostanze	Concentrazioni analizzate
Biotina	3500 ng/mL
Trigliceridi	3000 mg/dL
Emoglobina	1000 mg/dL
Bilirubina non coniugata	40 mg/dL
Bilirubina coniugata	40 mg/dL
Colesterolo totale	500 mg/dL
Paracetamolo	500 mg/L
Ibuprofene	500 mg/L
Proteine totali (alte)	≥120 g/L
Proteine totali (basse)	≤60 g/L
IgM totali	5,5 mg/dL

Reazioni crociate.

Le reazioni crociate del test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM sono state studiate per valutare le potenziali interferenze da parte di anticorpi diretti contro altri virus che possono causare sintomi simili a quelli dell'infezione da SARS-CoV-2, da parte di altri organismi che possono causare malattie infettive nonché da altre condizioni che possono derivare da un'attività atipica del sistema immunitario. I campioni per la valutazione sono stati raccolti prima dell'ottobre 2019, precedentemente alla pandemia del SARS-CoV-2. 3 campioni su 180 valutati sono risultati positivi con il test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM. La specificità osservata per campioni a potenziale reattività crociata è paragonabile a quella di popolazioni aperte.

Condizione	Numero di campioni testati	LIAISON® XL Risultati positivi
Autoanticorpi anti-nucleari (ANA)	10	0
Anti-HBV	10	0
Anti-HCV	10	0
Anti-Influenza A	10	0
Anti-Influenza B	10	0
Anti-Virus respiratorio sinciziale	10	0
Anti-Mycoplasma pneumoniae	10	1
HAMA	10	1
Anti-Chlamydia pneumoniae	10	0
Mycobacterium tuberculosis	10	0
Anti-Borrelia Burgdorferi	10	0
Anti-CMV	10	0
Anti-EBV	10	0
Anti-HSV 1/2	10	1
Anti-Parvovirus B19	10	0
Fattore reumatoide	10	0
Anti-Rubella Virus	10	0
Anti-VZV	10	0
Totale	180	3

15.2. Precisione

Uno studio di precisione della durata di cinque giorni è stato condotto utilizzando un pannello codificato di 6 campioni, preparato mediante addizione o diluizione dei campioni secondo necessità al fine di ottenere campioni negativi, positivi bassi e positivi moderati. Nello studio sono stati inclusi anche set di controlli del kit. I campioni del pannello e i controlli del kit sono stati analizzati con il test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM in 6 replicati per sessione analitica, 3 sessioni analitiche al giorno per 5 giorni lavorativi su un solo strumento LIAISON® XL Analyzer su 1 lotto del kit. Nella preparazione del protocollo di analisi è stato consultato il documento CLSI EP5-A3.

Dati	N	Media (indice)	Intra-analisi		Tra le analisi		Tra i giorni		Totale	
			DS	CV%	DS	CV%	DS	CV%	DS	CV%
CONTROL Neg	90	0,057	0,004	6,8	0,002	4,3	0,002	4,2	0,005	9,0
CONTROL Pos	90	3,05	0,070	2,3	0,084	2,7	0,119	3,9	0,161	5,3
CONTROL Pos	90	2,75	0,063	2,3	0,047	1,7	0,116	4,2	0,141	5,1
COVM-1-U1	90	0,861	0,038	4,4	0,039	4,5	0,041	4,8	0,068	7,9
COVM-1-U2	90	0,869	0,042	4,8	0,040	4,6	0,024	2,8	0,062	7,2
COVM-1-U3	90	1,71	0,073	4,3	0,040	2,3	0,063	3,7	0,105	6,1
COVM-1-U4	90	1,99	0,069	3,5	0,033	1,6	0,061	3,1	0,098	4,9
COVM-1-U5	90	4,12	0,154	3,7	0,162	3,9	0,125	3,0	0,256	6,2
COVM-1-U6	90	4,7	0,117	2,5	0,130	2,8	0,143	3,0	0,226	4,8

I risultati si riferiscono ai gruppi di campioni analizzati; non si tratta di prestazioni garantite, a causa delle possibili differenze fra i laboratori e le sedi.

16. RIEPILOGO DELLE PRESTAZIONI CLINICHE

I risultati si riferiscono ai gruppi di campioni analizzati; non si tratta di prestazioni garantite, a causa delle possibili differenze fra i laboratori e le sedi.

16.1. Sensibilità diagnostica

La sensibilità è stata determinata analizzando 268 campioni prelevati nel corso del tempo da 223 pazienti europei. L'infezione da SARS-CoV-2 è stata confermata mediante test RT-PCR al momento della diagnosi.

I test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG e LIAISON® SARS-CoV-2 IgM sono stati eseguiti su campioni prelevati al momento del ricovero e successivamente fino a un massimo di 30 giorni. Il gruppo era composto da pazienti ospedalizzati con sintomi moderati, pazienti ricoverati in terapia intensiva con sintomi gravi e pazienti non ospedalizzati senza sintomi o con sintomi lievi.

La seguente tabella descrive la sensibilità diagnostica del test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM in tre gruppi, cioè i campioni precoci (≤ 7 giorni dopo la diagnosi), i campioni tra 8 e 14 giorni dopo la diagnosi e i campioni tardivi (15-30 giorni dopo la diagnosi).

	LIAISON® SARS-CoV-2 IgM		Totale	Sensibilità (IC 95% Wilson)
	Indice $<1,10$	Indice $\geq 1,10$		
≤ 7 giorni	37	68	105	64,8% (55,3% - 73,2%)
8-14 giorni	4	43	47	91,5% (80,1% - 96,6%)
15-30 giorni	7	109	116	94,0% (88,1% - 97,1%)

La percentuale di risultati positivi tra 30 e 81 giorni è stata determinata analizzando 180 campioni, prelevati da 121 pazienti europei, che hanno fornito un valore del 72,8% (IC 95%: 65,9% - 78,8%).

Le prestazioni di sensibilità combinate dei test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG e LIAISON® SARS-CoV-2 IgM sono riportate nella seguente tabella.

	Numero di risultati positivi di LIAISON® IgG e/o IgM	Sensibilità (IC 95% Wilson)
≤ 7 giorni	73/105	69,5% (60,2% - 77,5%)
8-14 giorni	43/47	91,5% (80,1% - 96,6%)
15-30 giorni	114/116	98,3% (93,9% - 99,5%)

16.2. Specificità diagnostica

2473 campioni presunti SARS-CoV-2 negativi prelevati prima dell'epidemia di COVID19 provenienti da un laboratorio europeo (n=1072), da un laboratorio USA (n=400) e da donatori di sangue europei (n=1001) sono stati analizzati con il test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM ed hanno fornito una specificità clinica del 99,3% (2455/2473, IC 95%: 98,9% - 99,5%).

La seguente tabella riporta i risultati ottenuti con il test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM:

	LIAISON® SARS-CoV-2 IgM		Totale	Specificità (IC 95% Wilson)
	Indice $<1,10$	Indice $\geq 1,10$		
Laboratorio USA	398	2	400	99,5% (98,2% - 99,9%)
Laboratorio europeo	1063	9	1072	99,2% (98,4% - 99,6%)
Donatori di sangue	994	7	1001	99,3% (98,6% - 99,7%)

Un totale di 500 campioni presunti SARS-CoV-2 negativi sono stati analizzati con i test LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG e LIAISON® SARS-CoV-2 IgM ed hanno fornito una specificità clinica combinata del 99,2% (496/500, IC 95%: 98,0% - 99,7%).

16.3. Ricerca delle varianti del SARS-CoV-2

Un pannello di ventidue (22) campioni di siero/plasma provenienti dal Regno Unito, prelevati da diciannove (19) pazienti con diagnosi di COVID-19, confermata da RT-PCR e infettati da varianti del virus (come dimostrato dal sequenziamento), è stato analizzato con LIAISON® SARS-CoV-2 IgM per valutare le prestazioni del dosaggio. I campioni di siero/plasma sono stati prelevati tra 15 e 34 giorni dalla data di insorgenza dei sintomi. Tutti i 22 campioni sono stati analizzati con successo con il dosaggio LIAISON® SARS-CoV-2 IgM.

Lineaggio	Numero di campioni	Risultato positivo con LIAISON® SARS-CoV-2 IgM	Sensibilità diagnostica e IC 95% Wilson
B.1.1.7	22	22	100% (IC 95%: 85,1 - 100%)

LIAISON® Control SARS-CoV-2 IgM (REF 311471)

1. FINALITÀ DEL TEST

I controlli LIAISON® SARS-CoV-2 IgM (negativo e positivo) devono essere impiegati come campioni per eseguire il controllo di qualità al fine di valutare le prestazioni e l'affidabilità del test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM. Le prestazioni metodologiche dei controlli LIAISON® SARS-CoV-2 IgM non sono state definite con dosaggi o strumenti automatici diversi da LIAISON® XL Analyzer.

I codici a barre riportati nel certificato di analisi 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.

2. MATERIALI FORNITI

Controllo negativo (2 x 0,9 mL)	CONTROL-	Siero umano non reattivo per anticorpi IgM anti-SARS-CoV-2, con ProClin® 300, conservanti.
Controllo positivo (2 x 0,9 mL)	CONTROL+	Anticorpo monoclonale anti-IgM umane diluito in siero umano con ProClin® 300, conservanti.

Tutti i reattivi sono forniti pronti per l'uso. L'intervallo dei valori 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 dell'adozione di 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 ottenere i componenti di questo kit sono stati analizzati e trovati non reattivi per la presenza di HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 e 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 normali precauzioni necessarie per la manipolazione dei reattivi di laboratorio.
- I rifiuti devono essere smaltiti in accordo con la regolamentazione locale.

4. PRECAUZIONI 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 di ciascun 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 un 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).	massa di reazione 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 conservati sigillati in posizione verticale, i controlli sono stabili a 2-8°C fino alla data di scadenza. Dopo l'apertura, i controlli sono stabili fino a 4 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 nei supporti C del LIAISON® XL Analyzer. Ogni flacone di controllo permette di eseguire almeno 20 test.
- Il volume morto è 400 µL.
- 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 per 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. LIMITAZIONI

I valori dei controlli non sono definiti per test diversi dal test LIAISON® SARS-CoV-2 IgM. Se l'utente desidera utilizzare questi controlli con altri test, è sua responsabilità definire intervalli appropriati.

Le prestazioni di altri controlli devono essere valutate per assicurarne la compatibilità con questo test prima dell'uso. È indispensabile stabilire intervalli di riferimento appropriati per tutti i materiali usati per il controllo di qualità.

Se i valori sperimentali dei controlli sono di nuovo al di fuori degli intervalli previsti dopo la taratura, il test deve essere ripetuto usando un flacone di controllo non aperto.

8. MANIPOLAZIONE

Fare riferimento al manuale operativo del LIAISON® XL Analyzer per la corretta manipolazione.

9. VALORI ASSEGNATI

Gli intervalli delle concentrazioni di IgM anti-SARS-CoV-2 nei controlli sono riportati sul certificato di analisi. Tali intervalli sono stati stabiliti considerando la variabilità delle sessioni analitiche allo scopo di garantire l'accuratezza dei risultati analitici e ottenere indicazioni sulla stabilità o il deterioramento dei reattivi.

REFERENCES

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Novel Coronavirus. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china> (last page update March 24 2020).
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504.
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHOCovid-19-laboratory-2020.5-eng.pdf>. Published March 19, 2020. Accessed April 15, 2020.
4. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance: Healthcare Professionals 2019-nCoV. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinicalcriteria.html>. Published March 14, 2020. Accessed April 15, 2020.
5. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overviewrapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EEA.pdf>. Published April 1, 2020. Accessed April 15, 2020.
6. Long Q, Deng H, Chen J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038018>.
7. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa310. doi:10.1093/cid/ciaa310.
8. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) R&D. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novelcoronavirus/en/>. Published April 11, 2020. Accessed April 15, 2020.
9. Liu W, Liu L, Kou G, et al. Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00461-20. Published 2020 May 26. doi:10.1128/JCM.00461-20.
10. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
11. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344.

200/008-030, 04 - 2021-04