

REF



SYSTEM

07026811190

07026811500

300

cobas e 402

cobas e 801

Italiano

Informazioni relative al sistema

Nome abbreviato	ACN (<i>application code number</i> – codice di applicazione)
AHBCIGM	10040

Finalità d'uso

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

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

Approvazione normativa

Questo test ha ottenuto la certificazione del marchio CE secondo la Direttiva 98/79/CE. Le prestazioni del test sono state stabilite e certificate da un Organismo Notificato in base alle specifiche tecniche comuni (*Common Technical Specifications* – CTS) per uso diagnostico e per i test delle donazioni di sangue.

Sommario

Il virus dell'epatite B (HBV) viene trasmesso, attraverso esposizione percutanea o della mucosa, al sangue infetto e a vari fluidi corporei, quali saliva o fluidi mestruali, vaginali e seminali.¹ La maggior parte dei pazienti adulti si riprende completamente dall'infezione da HBV, ma fino al 10 % di questi diventa portatore asintomatico o sviluppa un'epatite cronica, che può provocare cirrosi e/o cancro al fegato.^{2,3} Nonostante l'immunizzazione, l'HBV prevale ancora in tutto il mondo, con circa 250 milioni di pazienti cronicamente infetti e una seria minaccia alla sicurezza delle trasfusioni di sangue, specialmente nei paesi altamente endemici.^{4,5}

La diagnosi sierologica di un'infezione da HBV coinvolge la rilevazione degli antigeni specifici dell'HBV e/o degli anticorpi specifici anti-HBV, al fine di identificare le differenti fasi dell'infezione da HBV per determinare se un paziente ha un'infezione da HBV acuta o cronica, se è suscettibile all'infezione o immune all'HBV in seguito ad un'infezione precedente o una vaccinazione.^{6,7} Inoltre, alcuni di questi marcatori dell'HBV vengono impiegati in routine nello screening di pazienti o donatori.⁷

L'HBV è costituito da un involucro esterno (HBsAg) e un nucleo (*core*) interno. L'antigene *core* dell'epatite B (HBcAg) è una proteina nucleocapsidica altamente immunogenica.⁸ Durante un'infezione da HBV, gli anticorpi anti-HBcAg compaiono poco dopo l'infezione da HBV e possono, in genere, essere rilevati nel siero appena dopo la comparsa dell'HBsAg. L'HBcAg libero o le particelle del nucleo non sono rilevabili nel siero.⁶

Gli anticorpi IgM anti-HBc costituiscono uno dei primi marcatori sierologici dell'infezione da HBV e persistono in genere fino a 6 mesi, per essere poi sostituiti dagli anticorpi IgG anti-HBc.^{1,8,9} Alti titoli di IgM anti-HBc vengono rilevati durante un'infezione acuta da epatite B, mentre titoli bassi sono rilevabili durante un'infezione cronica da epatite B (*chronic hepatitis B*: CHB), e titoli moderatamente alti possono riscontrarsi in casi di CHB associata a replicazione virale ed attività infiammatoria.^{6,10} I test per la ricerca degli anticorpi IgM anti-HBc vengono utilizzati, in associazione con la determinazione dell'HBsAg, per identificare le infezioni acute da HBV.⁸ Tuttavia, occasionalmente un'apparente epatite B acuta può manifestarsi nei portatori di CHB non diagnosticata; in tali casi sono necessari ulteriori test per distinguere l'infezione cronica da quella acuta.⁹

Principio del test

Principio di μ -cattura. Durata complessiva del test: 18 minuti.

- 1^a incubazione: pretrattamento di 6 μ L del campione (prediluito automaticamente 1:400 con Diluent Universal) con reattivo anti-Fdy per il bloccaggio delle IgG specifiche.

- 2^a incubazione: al campione pretrattato vengono aggiunti anticorpi monoclonali biotinilati specifici anti-h-IgM, HBcAg marcato con un complesso di rutenio^{a)} e microparticelle rivestite di streptavidina. Gli anticorpi IgM anti-HBc presenti nel campione reagiscono con l'HBcAg marcato con rutenio e con l'anti-h-IgM biotinilato, formando un complesso sandwich, che si lega alla fase solida mediante l'interazione biotina-streptavidina.
- La miscela di reazione viene aspirata nella cella di misura dove le microparticelle vengono attratte magneticamente alla superficie dell'elettrodo. Successivamente si eliminano le sostanze non legate impiegando ProCell II M. Applicando una tensione all'elettrodo, si induce l'emissione chemiluminescente che viene misurata mediante il fotomoltiplicatore.
- I risultati vengono calcolati automaticamente dal software, confrontando il segnale elettrochemiluminescente proveniente dal prodotto di reazione del campione con quello del valore di cutoff, ottenuto precedentemente mediante calibrazione.

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

Reattivi – soluzioni pronte all'uso

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

- M Microparticelle rivestite di streptavidina, 1 fialone, 16 mL: microparticelle rivestite di streptavidina 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anti-HBc IgM per il pretrattamento, 1 fialone, 18.8 mL: reattivo per il pretrattamento del campione: anticorpo (pecora) anti-Fdy umano > 0.05 mg/mL; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.
- R2 Anticorpi anti-h-IgM-biotina; HBcAg-Ru(bpy)₃²⁺, 1 fialone, 18.8 mL: anticorpo (murino) monoclonale biotinilato anti-h-IgM > 600 ng/mL; HBcAg (*E. coli*, rDNA) marcato con un complesso di rutenio > 200 ng/mL; tampone fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

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

AHBCIGM Cal2 Calibratore positivo 2, 1 fialone da 1.0 mL: IgM (umana) anti-HBc > 100 PEI U/mL^{b)}, in siero umano; conservante.

b) Unità dell'Istituto Paul Ehrlich

Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro*.

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

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

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

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

2-metil-2H-isotiazol-3-one idrocloruro,
n-ottil-N,N-dimetil-3-amino-1-propanulfonato

EUH 208 Può provocare una reazione allergica.

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

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

Per la preparazione del calibratore negativo (AHBCIGM Cal1) viene utilizzato solo sangue di donatori che sono stati testati individualmente e sono risultati negativi per la ricerca di HBsAg e di anticorpi anti-HCV e anti-HIV.

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

Elecsys Anti-HBc IgM

Calibratore positivo (AHBCIGM Cal2): i materiali di origine umana sono risultati negativi ai test per la ricerca di HIV e di epatite C. Il siero contenente IgM anti-HBc è stato inattivato impiegando β -propiolattone e raggi ultravioletti.

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

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

Utilizzo dei reattivi

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

Calibratori

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

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

Ogni aliquota può essere utilizzata per una sola calibrazione.

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

Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C.

Non congelare.

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

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

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

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

Prelievo e preparazione dei campioni

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

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

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

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

Valutazione: assegnazione corretta dei campioni positivi e negativi. Campioni con un ICO (indice di cutoff) ≥ 1.0 : recupero $\pm 20\%$; campioni con un ICO < 1.0 : recupero ± 0.20 .

Stabilità: 7 giorni a 20-25 °C, 14 giorni a 2-8 °C, 3 mesi a -20 °C (± 5 °C). I campioni possono essere congelati 5 volte.

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

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

Non impiegare campioni e controlli stabilizzati con azide.

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

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

Le prestazioni del test Elecsys Anti-HBc IgM non sono state stabilite con campioni cadaverici o fluidi corporei diversi da siero o plasma.

Materiali a disposizione

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

- 2 x 6 etichette per flaconi

Materiali necessari (ma non forniti)

- [REF] 11876333122, PreciControl Anti-HBc IgM, 16 x 1.0 mL
 - [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 flaconi vuoti con chiusura a scatto
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL di diluente per campioni
 - Normale attrezzatura da laboratorio
 - Analizzatore **cobas e**
- Altri materiali per gli analizzatori **cobas e 402** e **cobas e 801**:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L di soluzione di sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio per celle di misura
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 coppette per la fornitura di ProCell II M e CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L di soluzione di lavaggio
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 pile da 6 supporti, ciascuno contenente 105 puntali e 105 cuvette per il test, 3 scatole di cartone per rifiuti
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 coppette adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 coppetta adapter per fornire ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean alla Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL di soluzione di lavaggio per il sistema

Esecuzione

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

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

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

Calibratori

Collocare i calibratori nelle posizioni dedicate per i campioni.

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

Calibrazione

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il "Siero di riferimento per l'HBc 84 (IgM anti-HBc)" dell'Istituto Paul Ehrlich, Langen (Germania). Il cutoff (indice di cutoff: 1.0) per il test Elecsys Anti-HBc IgM è stato definito come ca. 100 PEI U/mL.¹³

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

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

Si consiglia di ripetere la calibrazione come segue:

- dopo 8 settimane se si impiega lo stesso lotto di reagente
- dopo 28 giorni se si impiega lo stesso **cobas e** pack sull'analizzatore

Elecsys Anti-HBc IgM

- all'occorrenza: ad esempio, se i risultati di un controllo di qualità sono al di fuori dei limiti definiti

Intervallo dei segnali elettrochemiluminescenti (counts) per i calibratori:
Calibratore negativo (AHBCIGM Cal1): 400-3500
Calibratore positivo (AHBCIGM Cal2): 18000-130000

Controllo di qualità

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

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

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

Se necessario, va ripetuta la misura dei corrispondenti campioni.

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

Calcolo

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

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

Interpretazione dei risultati

Risultato numerico	Messaggio relativo al risultato	Interpretazione / ulteriori azioni
ICO < 1.0	Non reattivo	Negativo per le IgM anti-HBc.
ICO ≥ 1.0	Reattivo	Positivo per le IgM anti-HBc.

Nota: secondo le raccomandazioni dell'Istituto Paul Ehrlich, Langen (Germania), per l'interpretazione dei risultati ottenuti con i test per le IgM anti-HBc, si deve prendere in considerazione un intervallo grigio. Per il test Elecsys Anti-HBc IgM è valido un indice di cutoff di 0.9-1.1 come intervallo grigio.

Limiti del metodo – interferenze

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

Sostanze endogene

Composto	Concentrazione testata
Bilirubina	≤428 μmol/L oppure ≤25 mg/dL
Emoglobina	≤0.621 mmol/L oppure ≤1000 mg/dL
Intralipid	≤1500 mg/dL
Biotina	≤410 nmol/L oppure ≤100 ng/mL
Fattori reumatoidi	≤1200 IU/mL
Albumina	≤7 g/dL
IgG	≤7 g/dL
IgA	≤1.6 g/dL

Campioni con un ICO ≥ 1.0: recupero ± 20 %; campioni con un ICO < 1.0: recupero ± 0.20.

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

Come in molti test che impiegano il principio di μ -cattura, si osserva un'interferenza con le IgM umane non specifiche. Quantità crescenti di IgM umane non specifiche possono provocare un decremento nel recupero di campioni positivi con il test Elecsys Anti-HBc IgM.

Sostanze farmaceutiche

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

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

Farmaci speciali

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

In rari casi possono riscontrarsi interferenze causate da titoli estremamente alti di anticorpi contro componenti immunologiche, di anticorpi anti-streptavidina e anti-rutenio.

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

Diluizione

Impiegare Diluent Universal per la prediluizione automatica dei campioni.

Valori di riferimento

Il cutoff (indice di cutoff: 1.0) per il test Elecsys Anti-HBc IgM è stato definito come ca. 100 PEI U/mL. In caso di un'infezione acuta da HBV, il livello di IgM anti-HBc, generalmente, è di gran lunga superiore a tale limite. In caso di un'epatite B progressiva, i livelli di IgM anti-HBc sono inferiori. In caso di un'epatite B cronica, possono riscontrarsi valori vicino al cutoff.

Dati specifici sulla performance del test

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

Precisione

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

Analizzatori cobas e 402 e cobas e 801					
Campione	Media ICO	Ripetibilità ^{c)}		Precisione intermedia ^{d)}	
		DS ICO	CV %	DS ICO	CV %
SU ^{e)} , negativo	0.069	0.001	1.6	0.001	1.9
SU, leggermente positivo	1.03	0.031	3.0	0.034	3.3
SU, positivo	2.06	0.063	3.1	0.070	3.4
PC ^{f)} Anti-HBc IgM 1	0.071	0.001	1.7	0.001	2.0
PC Anti-HBc IgM 2	1.39	0.037	2.6	0.045	3.2

c) Ripetibilità = precisione nella serie

d) Precisione intermedia = precisione fra le serie

e) SU = siero umano

f) PC = PreciControl

Specificità analitica

Sono stati testati, con il test Elecsys Anti-HBc IgM, 131 campioni contenenti sostanze potenzialmente interferenti; questo gruppo comprendeva campioni:

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

Elecsys Anti-HBc IgM

- malattie autoimmuni (ANA e LES)

Con il test Elecsys Anti-HBc IgM, non è stato riscontrato alcun risultato falsamente reattivo, il che si traduce con una specificità del 100 %.

Sensibilità al cutoff

Ca. 100 PEI U/mL per il test Elecsys Anti-HBc IgM. I test di altri produttori possono essere regolati in modo diverso.

Sensibilità clinica

245 campioni prelevati da pazienti in vari stadi dell'infezione da HBV (acuta / fase tardiva dell'infezione acuta / recupero precoce) sono stati testati e risultati conformemente reattivi con il test Elecsys Anti-HBc IgM e con un test di confronto.

Specificità clinica

Per determinare la specificità, sono stati esaminati campioni prelevati da donatori di sangue, nella routine clinica e da pazienti ospedalizzati non specificamente selezionati.

Gruppo	Numero campioni testati	Numero campioni reattivi	Specificità %
Donatori di sangue	1000	0	100
Campioni prelevati nella routine clinica e da pazienti ospedalizzati	1000	1 ^{g)}	100

g) 1 di 1000 campioni prelevati nella routine clinica e da pazienti ospedalizzati è risultato discordantemente reattivo con il test di confronto. È stato possibile confermarlo come veramente negativo.

Letteratura

- World Health Organization (WHO), 2015. Hepatitis B. Fact sheet N°204. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- Kim do Y, Han KH. Epidemiology and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2012;1(1):2-14.
- Liang T.J. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S13-21.
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386(10003):1546-1555
- Song Y, Bian Y, Petzold M, et al. Prevalence and Trend of Major Transfusion-Transmissible Infections among Blood Donors in Western China, 2005 through 2010. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94528.
- Elgouhari HM, Abu-Rajab Tamini TI, Carey W. Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. *Cleve Clin J Med* 2008;75:881-889.
- World Health Organization (WHO), 2009. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections. Recommendations. Available at: <http://www.who.int/bloodsafety/ScreeningTTI.pdf> (last access January, 2016).
- Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: *Fields Virology*, Knipe DM, Howley PM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-592.
- Caspari G, Gerlick WH. The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. *Clin Lab* 2007;53:335-343.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Hadziyannis JS, Hadziyannis AS, Dourakis S, et al. Clinical Significance of Quantitative Anti-HBc IgM assay in Acute and Chronic HBV Infection. *Hepato Gastroenterol* 1993;40:588-592.

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

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

Simboli

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

	Contenuto della confezione
	Analizzatori/strumenti su cui i reagenti possono essere usati
	Reattivo
	Calibratore
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

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

© 2020, Roche Diagnostics



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

