



Änderungen: §
Streichungen: §

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG (REF 311510)

1. ANWENDUNGSBEREICH

Der LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay ist ein Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) für die quantitative Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern gegen das trimere SARS-CoV-2 Spike-Protein in humanen Serum- oder Plasmaproben. Der Assay ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von COVID-19 sowie bei der Untersuchung des Immunstatus von infizierten Patienten gedacht; er zeigt das Vorhandensein neutralisierender IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 an. Die Ergebnisse des LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assays dürfen nicht die alleinige Grundlage für eine Diagnose bzw. den Ausschluss einer Infektion mit SARS-CoV-2 oder für die Bestimmung des Infektionsstatus bilden.

Der Test muss mit einem LIAISON® XL Analyzer durchgeführt werden.

2. ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Die Coronavirus-Krankheit (COVID-19) ist eine Infektionskrankheit, die durch ein neu entdecktes Coronavirus verursacht wird. Ende Dezember 2019 meldeten die chinesischen Gesundheitsbehörden mehrere Fälle von akutem respiratorischem Syndrom in der Stadt Wuhan in der Provinz Hubei in China. Die ursprüngliche Infektion in Wuhan breitete sich schnell aus und erfasste andere Teile Chinas. Danach wurden Fälle auch in mehreren anderen Ländern gefunden. Seit Ende Februar werden die meisten COVID-19-Fälle von außerhalb Chinas gemeldet, wobei eine zunehmende Anzahl aus Europa und den USA kommen. Am 11. März 2020 erklärte der Generalsekretär der Weltgesundheitsorganisation COVID-19 zu einer globalen Pandemie (1,2).

Das Virus, das COVID-19 verursacht, ist SARS-CoV-2 (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2). Hierbei handelt es sich um einen neuen, zuvor nicht beim Menschen gefundenen Stamm des Coronavirus. Die Übertragung des Virus erfolgt hauptsächlich durch den Kontakt mit einer infizierten Person über Tröpfchen, die durch Husten oder Niesen aus den Atemwegen freigesetzt werden sowie über Speicheltröpfchen oder Nasensekrete.

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 löst häufig milde Symptome wie Schnupfen, Halsschmerzen, Husten und Fieber aus. Bei manchen Menschen kann die Erkrankung jedoch einen schwereren Verlauf haben und zu Lungenentzündung oder Atembeschwerden führen. Insbesondere ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen (z. B. Diabetes und Herzerkrankungen) scheinen anfälliger für einen schweren Krankheitsverlauf zu sein. Basierend auf früheren Studien zu SARS beträgt die erwartete Inkubationszeit des Virus drei bis vierzehn Tage nach Auftreten der ersten Symptome (3).

Das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 zeigt eine Immunantwort gegen das Virus an. Es ist jedoch nicht bekannt, ob IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 eine anhaltende Immunität verleihen oder wie lange nach einer Infektion IgG-Antikörper nachweisbar sind. Patienten können während einer akuten Infektion infektiös bleiben, selbst wenn IgG-Antikörper nachgewiesen werden (4).

Aktuell werden molekulare Tests, die auf RT-PCR (Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) basieren, für den Nachweis viraler RNA zur frühzeitigen Erkennung von SARS-CoV-2 eingesetzt.

Das Spike-Glykoprotein (S-Glykoprotein) des Coronavirus ist ein Klasse-I-Fusionsprotein auf der äußeren Virushülle, das eine entscheidende Rolle bei der viralen Infektion spielt. Es bindet an die Rezeptoren der Wirtszelle und vermittelt die Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Das transmembrane S-Glykoprotein bildet Homotrimeren, die als „Spikes“ aus der viralen Oberfläche herausragen. Es ist der Hauptangriffspunkt von neutralisierenden Antikörpern und das primäre Zielmolekül bei der Entwicklung von Impfstoffen (5).

3. GRUNDLAGEN DES VERFAHRENS

Der LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay ist ein indirekter Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) für den Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 in humanen Serum- oder Plasmaproben. Die Hauptkomponenten des Assays sind mit rekombinantem trimerem SARS-CoV-2 Spike-Protein beschichtete Magnetpartikel (Festphase) sowie ein Konjugatereagenz, das monoklonale Maus-Antikörper gegen humanes IgG enthält, die an ein Isoluminol-Derivat gekoppelt sind (Isoluminol-Antikörper-Konjugat). Während der ersten Inkubation binden die in den Kalibratoren, Proben oder Kontrollen vorhandenen SARS-CoV-2 IgG-Antikörper an die Festphase. Ungebundenes Material wird in einem anschließenden Waschschrift entfernt. Während der zweiten Inkubation reagiert das Antikörper-Konjugat mit den an die Festphase gebundenen Antikörpern gegen SARS-CoV-2. Überschüssiges Antikörper-Konjugat wird in einem anschließenden Waschschrift entfernt. Anschließend werden die Starterreagenzien zugegeben, wodurch eine Flash-Chemilumineszenz-Reaktion ausgelöst wird. Das Lichtsignal, und damit die Menge des Isoluminol-Antikörper-Konjugats, wird mittels Photomultiplier als relative Lichteinheiten (Relative Light Units, RLU) gemessen. Es zeigt das Vorhandensein von SARS-CoV-2-Antikörpern in Kalibratoren, Proben oder Kontrollen an.

4. MITGELIEFERTES MATERIAL

Reagenz-Integral

Magnetpartikel (2,6 ml)	[SORB]	Mit rekombinantem trimerem SARS-CoV-2 Spike-Protein beschichtete Magnetpartikel in Phosphatpuffer mit Rinderserumalbumin und < 0,1% Natriumazid
Kalibrator 1 (1,2 ml)	[CAL1]	Humanes Serum/Plasma mit einer niedrigen Konzentration von SARS-CoV-2 IgG Antikörpern in TRIS-Puffer zur Stabilisierung, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsstoffe.
Kalibrator 2 (1,2 ml)	[CAL2]	Humanes Serum/Plasma mit einer hohen Konzentration von SARS-CoV-2 IgG Antikörpern in TRIS-Puffer zur Stabilisierung, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsstoffe.
Probenverdünnungser el (2 x 29 ml)	[DILSPE]	Phosphatpuffer mit Rinderserumalbumin, unspezifisches rekombinantes Protein (produziert in <i>E. coli</i>), Tensid, EDTA, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsstoffe.
Konjugat (25 ml)	[CONJ]	Mit einem Isoluminol-Derivat konjugierte monoklonale Maus-Antikörper gegen humanes IgG in Phosphatpuffer mit Rinderserumalbumin, oberflächenaktive Substanzen, 0,2% ProClin® 300, Konservierungsstoffe.
Anzahl der Tests		110

ProClin® ist eine Marke der Dow Chemical Company (Dow) oder eines mit Dow verbundenen Unternehmens.

Alle Reagenzien werden gebrauchsfertig geliefert. Die Reihenfolge der Reagenzien spiegelt das Layout der Behälter im Reagenz-Integral wider.

Die Konzentrationen der Kalibratoren sind nach einer internen Präparation standardisiert. Aktuell gibt es keinen Referenzstandard für dieses Assay.

Erforderliche, jedoch nicht im Kit enthaltene Materialien (systemabhängig)

LIAISON® XL Analyzer
LIAISON® Wash/System Liquid ([REF] 319100)
LIAISON® XL Waste Bags ([REF] X0025)
LIAISON® XL Cuvettes ([REF] X0016)
LIAISON® XL Starter Kit ([REF] 319200) oder
LIAISON® EASY Starter Kit ([REF] 319300)
LIAISON® XL Disposable Tips ([REF] X0015) oder
LIAISON® Disposable Tips ([REF] X0055)

Zusätzlich erforderliche Materialien:

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Control Set (**[REF]** 311511)

5. WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

FÜR DIE *IN-VITRO*-DIAGNOSTIK – Nicht zur inneren oder äußeren Anwendung an Menschen und Tieren.

Allgemeine Sicherheit:


- Alle im Test verwendeten Proben, biologischen Reagenzien und Materialien müssen als potenziell infektiös angesehen werden. Kontakt mit Haut, Augen und Schleimhaut vermeiden. Während der Analyse die Regeln der guten Arbeitshygiene befolgen.
- Im Testlabor nicht essen, trinken, rauchen oder Kosmetika auftragen.
- Lösungen nicht mit dem Mund pipettieren.
- Direkten Kontakt mit allen potenziell infektiösen Materialien vermeiden und Laborkittel, Augen-/Gesichtsschutz und Einweghandschuhe tragen.
- Am Ende jedes Tests gründlich die Hände waschen.
- Bei der Handhabung, Verdünnung oder dem Transfer von Proben oder Reagenzien ein Verspritzen oder die Bildung von Aerosolen vermeiden. Verschüttete Reagenzien müssen mit einer 10%-igen Bleichlösung (mit 0,5% Natriumhypochlorit) dekontaminiert und als potenziell infektiöses Material entsorgt werden.
- Abfälle sind nach den geltenden Vorschriften und Richtlinien der zuständigen Aufsichtsbehörden und entsprechend den gesetzlichen Vorschriften des jeweiligen Landes zu entsorgen.
- Kits oder Komponenten dürfen nach Ablauf des auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

Informationen zu Gefahren und der Sicherheit von Chemikalien: Die Reagenzien in diesem Kit sind gemäß US OSHA Hazard Communication Standard, Informationsanspruchsgesetzen einzelner US-Bundesstaaten (Right to Know), Controlled Products Regulations des Canadian Centre for Occupational Health and Safety und einschlägigen EU-Richtlinien klassifiziert (siehe Sicherheitsdatenblatt für weitere Informationen).

Reagenzien mit Material humanen Ursprungs:

Warnung - Dieses Produkt ist als potenziell infektiös zu behandeln. Alle zur Herstellung dieses Produkts verwendeten Serum-/Plasmaspenden wurden mit einer FDA-zugelassenen Methode getestet und ergaben bei der Prüfung auf Antikörper gegen das humane Immundefizienzvirus 1 und 2 (HIV 1/2), das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und Antikörper gegen Hepatitis C (HCV) einen nichtreaktiven Befund. Obwohl diese Methoden äußerst genau sind, bieten sie keine Gewähr dafür, dass alle infizierten Proben detektiert werden können. Darüber hinaus kann dieses Produkt andere Krankheitserreger humanen Ursprungs enthalten, für die es kein zugelassenes Testverfahren gibt. Da es keine bekannte Testmethode gibt, die vollständige Gewissheit bieten kann, dass keine infektiösen Erreger wie z. B. HIV, Hepatitis-B-Virus (HBV), HCV oder andere vorhanden sind, müssen alle Produkte, die Material humanen Ursprungs enthalten, unter Beachtung allgemeiner Vorsichtsmaßnahmen, gemäß der guten Laborpraxis (siehe aktuelle Vorgaben der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention und National Institutes of Health), der Veröffentlichung „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ (BMBL) oder der aktuellen Ausgabe des „Laboratory Biosafety Manual“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehandhabt werden.

GHS/CLP:

	Natriumazid	ProClin®
CAS-Nr.:	26628-22-8	55965-84-9
Reagenzien:	SORB	CAL 1 CAL 2 DIL/SPE CONJ
Klassifizierung:	Nicht erforderlich	Sensibilisierung der Haut, Kategorie 1
Signalwort:	Nicht erforderlich	Achtung
Piktogramm:	Nicht erforderlich	 GHS07 – Ausrufezeichen
Gefahrenhinweis:	Nicht erforderlich	H317 – Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
Sicherheitshinweise:	Nicht erforderlich	P261 – Einatmen von Staub, Rauch, Gas, Nebel, Dämpfen oder Aerosol vermeiden. P272 – Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280 – Schutzhandschuhe, Schutzkleidung, Augenschutz und Gesichtsschutz tragen.

REAGENZIEN MIT NATRIUMAZID: Natriumazid kann mit Blei- oder Kupferrohren reagieren und hochexplosive Metallazide bilden. Beim Entsorgen mit reichlich Wasser nachspülen, um Azidbildung zu verhindern. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt „Decontamination of Laboratory Sink Drains to Remove Azide Salts“ des Handbuchs „Safety Management“, Nr. CDC-22, herausgegeben von der US-amerikanischen Behörde Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Bundesstaat Georgia (1976).

6. VORBEREITUNG DES REAGENZ-INTEGRALS

Bei der Handhabung der Reagenzien sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

6.1 Resuspension der Magnetpartikel

Bevor das Integral in das Gerät geladen wird, müssen die Magnetpartikel vollständig resuspendiert sein. Um die vollständige Suspension der Partikel zu gewährleisten, müssen folgende Schritte beachtet werden:

- Vor dem Entfernen der Versiegelung ist das kleine Rad an der Kammer mit den magnetischen Partikeln so lange zu drehen, bis sich die Suspension braun gefärbt hat. Behutsames, waagerechtes Schütteln hilft bei der Suspension der magnetischen Partikel (dabei Schaumbildung vermeiden). Den Boden der Kammer mit den Magnetpartikeln einer Sichtkontrolle unterziehen, um zu gewährleisten, dass alle abgesetzten Magnetpartikel resuspendiert wurden.
- Wenn nötig, den Vorgang wiederholen, bis die Magnetpartikel vollständig resuspendiert sind.
- Nach dem Entfernen der Versiegelung die Oberfläche jedes Septums vorsichtig abwischen, um ggf. Restflüssigkeit zu entfernen.

6.2 Schaumbildung in den Reagenzien

Um eine optimale Leistung des Integrals zu gewährleisten, sollte eine Schaumbildung in den Reagenzien vermieden werden. Dazu sind die folgenden Empfehlungen zu beachten:

- Nehmen Sie vor der Verwendung des Integrals eine Sichtprüfung der Reagenzien vor, um sicherzustellen, dass sich kein Schaum gebildet hat. Ist nach der Resuspension der Magnetpartikel Schaum sichtbar, laden Sie das Integral in das Gerät und warten Sie, bis sich der Schaum aufgelöst hat. Das Integral ist einsatzbereit, sobald sich der Schaum aufgelöst hat, das Integral weiter im Gerät platziert ist und die Magnetpartikel weiter automatisch in Suspension gehalten werden.

6.3 Laden des Integrals in den Reagenzbereich

LIAISON[®] XL Analyzer

- Der LIAISON[®] XL Analyzer ist mit einer internen Festkörpermagnet-Vorrichtung ausgestattet, die die Mikropartikel zerstreut, bevor ein Reagenz-Integral in den Reagenzbereich des Geräts platziert wird. Die technischen Details sind im Benutzerhandbuch des Geräts aufgeführt.
 - a. Das Reagenz-Integral in den dafür vorgesehenen Platz einsetzen.
 - b. Das Reagenz-Integral mindestens 30 Sekunden (bis zu mehreren Minuten) in der Festkörpermagnet-Vorrichtung belassen. Wenn nötig, den Schritt wiederholen.
- Nun das Reagenz-Integral, mit dem Etikett nach links zeigend, in den Reagenzbereich des Geräts stellen und vor dem Gebrauch 15 Minuten stehen lassen. Während dieser Zeit werden die Magnetpartikel automatisch vom Analyzer in Bewegung gehalten, womit eine vollkommene Resuspension erreicht wird.
- Gemäß dem Benutzerhandbuchs des Geräts die Proben laden und den Lauf starten.

7. LAGERUNG UND HALTBARKEIT DES REAGENZ-INTEGRALS

Das Reagenz-Integral muss nach Erhalt in einer aufrechten Position gelagert werden, um die Resuspension der Magnetpartikel zu ermöglichen. Wenn das Reagenz-Integral ungeöffnet bei 2-8°C gelagert wird, sind die Reagenzien bis zum Verfallsdatum stabil. Nicht einfrieren. Das Reagenz-Integral darf nach dem auf dem Kit- und dem Reagenz-Integral-Etikett angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden. Nach dem Entfernen der Versiegelungen können die Reagenz-Integrale wieder zurück in die Kitverpackung gelegt und bis zu maximal 4 Wochen in aufrechter Position bei 2-8°C gelagert oder innerhalb des Geräts aufbewahrt werden. Übermäßige Lichteinwirkung ist zu vermeiden.

8. ENTNAHME UND VORBEREITUNG DER PROBEN

Es können humanes Serum und Plasma (Lithium-Heparin und Kalium-EDTA) oder Serum-Gel-Röhrchen verwendet werden. Blut ist unter aseptischer Arbeitsweise mittels Venenpunktion zu entnehmen. Serumproben gerinnen lassen. Die Proben zentrifugieren und so schnell wie möglich das Serum vom Koagulum bzw. das Plasma von den Zellen trennen. Es sind keine Zusatz- oder Konservierungsstoffe erforderlich, um die Integrität der Probe aufrechtzuerhalten. Proben, die trüb oder lipämisch sind oder Feststoffteilchen oder Erythrozytenreste aufweisen, sind vor dem Test eventuell durch Filtration oder Zentrifugieren zu klären. Stark hämolysierte oder lipämische Proben sowie Proben, die Feststoffteilchen enthalten oder offensichtlich mikrobiell kontaminiert sind, dürfen nicht getestet werden. Eventuell vorhandene Luftblasen vor dem Testen entfernen. Proben sind bei Raumtemperatur bis zu 48 Stunden stabil. Wird der Test innerhalb von 21 Tagen nach der Blutentnahme durchgeführt, sollten die Proben bei 2-8°C aufbewahrt werden. Andernfalls sollten sie bis zu einem Monat gefroren bei -20°C oder kälter gelagert werden. Wenn Proben gefroren gelagert werden, sind sie nach dem Auftauen gut zu mischen, bevor sie getestet werden. Proben können 3 Mal eingefroren und wieder aufgetaut werden. Gefrierschränke mit Abtauautomatik werden nicht zur Lagerung der Proben empfohlen. Das jeweilige Labor ist dafür verantwortlich, seine eigenen laborspezifischen Stabilitätskriterien auf Grundlage aller verfügbaren Referenzen und/oder eigener Untersuchungen zu bestimmen.

Das für eine Einzelbestimmung erforderliche Mindestprobenvolumen ist 160 µl. [10 µl Probe zum Testen + 150 µl Totvolumen (am Boden des Aliquotröhrchens verbleibendes Volumen, das vom Gerät nicht angesaugt werden kann)].

9. KALIBRIERUNG

Die einzelnen LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Reagenz-Integrale enthalten spezifische Informationen zur Kalibrierung der jeweiligen Reagenz-Integral-Charge. Mit Hilfe der Prüfung assayspezifischer Kalibratoren kann die vorgegebene Master-Kurve mit den ermittelten relativen Lichteinheiten (Relative Light Units, RLU) gerätespezifisch angepasst werden. Mit jeder Kalibrierlösung können 5 Kalibrierungen durchgeführt werden.

Das Gerät muss jedes Mal im Dreifachansatz neu kalibriert werden, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen vorliegt:

- Bei jeder neuen Reagenzien-Charge (Reagenz-Integral oder Starterreagenzien)
- Die letzte Kalibrierung liegt mehr als 4 Wochen zurück.
- Die Ergebnisse der Qualitätskontrolle liegen außerhalb des zulässigen Bereichs.
- Der Analyzer wurde gewartet.

Weitere Anweisungen für die Kalibrierung sind dem Benutzerhandbuch des Geräts zu entnehmen.

Messbereich: Mit dem LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay können Werte zwischen 1,85 und 800 AU/ml gemessen werden. Der niedrigste messbare Wert ist 1,85 AU/ml. Werte unterhalb von 1,85 AU/ml sollten als < 1,85 AU/ml angegeben werden.

10. TESTABLAUF

Für eine ordnungsgemäße Durchführung des Tests muss die Bedienungsanleitung des Analyzers strikt befolgt werden.

LIAISON® XL Analyzer: Alle Testparameter werden über die auf dem RFID-Tag (Radio Frequency Identification Transponder) gespeicherten Daten eindeutig identifiziert. Wenn das RFID-Tag nicht vom Gerät gelesen werden kann, darf das Integral nicht verwendet werden. Das Reagenz-Integral nicht entsorgen. Wenden Sie sich für weitere Anweisungen an Ihren DiaSorin-Kundendienst vor Ort.

Einzelheiten finden Sie im Benutzerhandbuch des Geräts.

Das Gerät führt die folgenden Vorgänge aus:

1. Dispensieren von Probe, Kalibrator oder Kontrolle, Magnetpartikeln und Probenverdünnungsmittel in die Reaktionsküvette
2. Inkubation
3. Spülen mit Wasch-/Systemflüssigkeit
4. Dispensieren von Konjugat in die Reaktionsküvette
5. Inkubation
6. Spülen mit Wasch-/Systemflüssigkeit
7. Hinzufügen der Starterreagenzien und Messung des emittierten Lichts.

11. QUALITÄTSKONTROLLE

Die Qualitätskontrolle ist einmal pro Verwendungstag bzw. gemäß den durch lokale Bestimmungen oder akkreditierte Organisationen festgelegten Richtlinien bzw. Anforderungen durchzuführen. Informationen zu geeigneten Qualitätskontrollverfahren sind den CLSI-Dokumentationen C24-A3 und 42 CFR 493.1256 (c) zu entnehmen.

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG-Kontrollen dienen zur Überwachung auf schwerwiegendes Reagenzversagen. LIAISON®-Kontrollen sollten als Einzelbestimmungen durchgeführt werden, um die Leistung des Assays zu bewerten. Wenn die Werte der Kontrollen innerhalb der erwarteten Bereiche liegen, die auf dem Analysenzertifikat angegeben sind, ist der Test gültig. Wenn die Werte der Kontrollen außerhalb der erwarteten Bereiche liegen, ist der Test ungültig und die Patientenergebnisse dürfen nicht gemeldet werden. Das Assay muss kalibriert werden, wenn eine Kontrolle versagt hat. In diesem Fall müssen Kontrollen und Patientenproben wiederholt werden.

Falls andere Kontrollen bei diesem Assay eingesetzt werden sollen, muss deren Kompatibilität mit diesem Test vor dem Gebrauch beurteilt werden. Für alle verwendeten Qualitätskontrollmaterialien müssen geeignete Wertebereiche festgelegt werden.

Der Konzentrationsbereich für jede Kontrolle ist im Analysezertifikat aufgeführt. Er gibt die von DiaSorin festgelegten Grenzen für die Kontrollwerte an, die bei ordnungsgemäßer Durchführung des Assays erhalten werden können.

12. INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Der Analyser berechnet automatisch den Gehalt der Antikörper gegen SARS-CoV-2 IgG, der als willkürliche Einheiten (Arbitrary Units, AU)/ml ausgedrückt wird, und klassifiziert die Ergebnisse. Einzelheiten finden Sie im Benutzerhandbuch des Geräts.

Achtung – Wenn das Probenergebnis „invalid RLU“ (RLU ungültig) und ein Ausrufezeichen (!) anzeigt, liegt das erhaltene Ergebnis unterhalb des Signalbereichs des Assays. Die Probe muss erneut getestet werden. Wird bei der Probe nach erneutem Testen weiterhin „invalid RLU“ (RLU ungültig) angezeigt, sollten Sie den technischen Kundendienst von DiaSorin kontaktieren.

Patientenergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

AU/ml	Ergebnisse	Interpretation
< 13,0	Negativ	Ein negatives Ergebnis kann die Abwesenheit oder eine sehr geringe Konzentration von IgG-Antikörpern gegen das Virus anzeigen. Der Test kann bei infizierten Patienten während der Inkubationszeit und in frühen Stadien der Infektion negativ ausfallen.
≥ 13,0	Positiv	Ein positives Ergebnis zeigt das Vorhandensein von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 an, sowie generell eine Exposition gegenüber SARS-CoV-2.

Testergebnisse werden als positiv oder negativ, sowie mit einem Zahlenwert zur Quantifizierung angezeigt. Die Diagnose einer SARS-CoV-2-Infektion sollte jedoch nicht auf der Grundlage eines einzelnen Testergebnisses, sondern in Verbindung mit klinischen Befunden, der Patientenanamnese und immer im Zusammenhang mit einer ärztlichen Beurteilung gestellt werden.

13. GRENZEN DES VERFAHRENS

1. *In-vitro*-Diagnostikum
2. Nur zur Verwendung durch Fachpersonal bestimmt.
3. Um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten, sind eine sachkundige Vorgehensweise und die strikte Einhaltung der Anweisungen erforderlich.
4. Durch bakterielle Kontamination der Proben können die Testergebnisse beeinflusst werden.
5. Ein aktueller Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 gibt jedoch keinen Hinweis darauf, ob eine langfristige Immunität gegen das Virus besteht oder ob der Patient vor einer erneuten Infektion mit dem Virus geschützt ist.
6. Ein positives Ergebnis zeigt nicht unbedingt eine frühere SARS-CoV-2-Infektion an. Andere Daten, darunter die klinische Anamnese und die lokale Prävalenz der Krankheit, sollten herangezogen werden um zu beurteilen, ob ein zweiter, anderer serologischer Test zur Bestätigung einer Immunreaktion benötigt wird.
7. Die mit diesem Test erzielten Ergebnisse sollten nur in Verbindung mit den klinischen Befunden und den Ergebnissen anderer Labortests und Untersuchungen interpretiert werden. Dies ist besonders wichtig, wenn der Patient in jüngster Zeit mit COVID-19 in Kontakt gekommen ist oder die klinischen Symptome darauf hinweisen, dass COVID-19 wahrscheinlich ist und diagnostische Tests für andere mögliche Ursachen der Erkrankung (z. B. andere Atemwegserkrankungen) negativ sind. In diesem Fall sollte ein direkter Test auf das SARS-CoV-2-Virus (z. B. ein PCR-Test) in Betracht gezogen werden.
8. Dieser Test sollte nicht zum Screening von Blutspenden verwendet werden.

14. SPEZIFISCHE LEISTUNGSMERKMALE

14.1 Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität kann als die Fähigkeit des Assays definiert werden, den spezifischen Analyten in Gegenwart von potenziell interferierenden Faktoren in der Probenmatrix (z. B. Antikoagulanzen, Hämolyse, Auswirkungen der Probenbehandlung) oder von kreuzreaktiven Antikörpern korrekt nachzuweisen.

Kreuzreaktionen

Die Kreuzreaktivitätsstudie für den LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay wurde zur Beurteilung möglicher Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen andere Viren entwickelt, die ähnliche Symptome wie eine SARS-CoV-2-Infektion auslösen können, sowie möglicher Kreuzreaktionen mit anderen Erregern von Infektionskrankheiten und mit anderen Erkrankungen, die zu einer atypischen Aktivität des Immunsystems führen können. Zwei (2) der 387 untersuchten Proben ergaben ein positives Ergebnis mit dem LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay. Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Humane Coronavirus-Erkrankung (Nicht-SARS)	Anzahl der getesteten Proben	LIAISON® XL Positive Ergebnisse
Anti-Human CoV 229E	6	0
Anti-Human CoV OC43	7	0
Anti-Human CoV HKU1	7	0
Anti-Human CoV NL63	11	0
Gesamt	31	0

Erkrankung	Anzahl der getesteten Proben	LIAISON® XL Positive Ergebnisse
Anti-EBV-IgG	10	0
Anti-CMV-IgG	14	0
Anti-Rubella-IgG	10	0
Anti-Parvovirus B19-IgG	13	0
Anti-Borrelia burgdorferi	10	0
Anti-HSV-1/2-IgG	20	0
Anti-VZV-IgG	10	0
Anti-HCV	10	0
Anti-HBV	60	1
Anti-HIV	60	0
Anti-West-Nil-Virus	15	0
Rheumafaktor	16	0
HAMA	27	0
Anti-nukleäre Autoantikörper (ANA)	29	0
Anti-Mycoplasma pneumoniae-IgG	4	0
Anti-Influenza A	10	0
Anti-Influenza B	9	0
Anti-Influenza A/B	9	0
Anti-Respiratory-Syncytial-Virus A	5	0
Anti-Respiratory-Syncytial-Virus B	1	0
Anti-Rhinovirus-/Enterovirus	5	0
Anti-Human Metapneumovirus	5	0
Anti-Human Parainfluenzavirus	4	1
Gesamt	356	2

Interferenz.

Kontrollierte Studien zu potenziell mit dem LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay interferierenden Substanzen zeigten für die nachfolgend aufgeführten Substanzen in der jeweils angegebenen Konzentration keine Interferenz.

Substanzen	Getestete Konzentrationen
Triglyceride	3000 mg/dl
Hämoglobin	1000 mg/dl
Unkonjugiertes Bilirubin	40 mg/dl
Konjugiertes Bilirubin	40 mg/dl
Cholesterin, gesamt	400 mg/dl
Humanes Serumalbumin	6 g/dl
Biotin	3500 ng/ml
Acetaminophen	500 µg/ml
Ibuprofen	500 µg/ml

14.2 Präzision

Eine 5-tägige Präzisionsstudie wurde unter Verwendung einer kodierten Reihe von 6 Serumproben durchgeführt. Vorbereitend wurden die Proben entsprechend gemischt, um negative, schwach positive und mäßig positive Proben zu erhalten. Kit-Kontrollen wurden ebenfalls in die Studie einbezogen. Die Proben der Testreihe und die Kit-Kontrollen wurden mit 2 Chargen des LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assays in 3 Replikaten pro Lauf, in 2 Läufen pro Tag an 5 Betriebstagen an 2 Prüfstellen auf 2 LIAISON® XL-Geräten getestet. Die Erstellung des Testprotokolls basierte auf der CLSI-Richtlinie EP15-A3.

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Präzisionsstudie – zwei Chargen kombiniert, mehrere Prüfzentren

Probennummer	n	Mittelwert	Innerhalb eines Laufes		Zwischen Läufen		Zwischen Tagen		Gesamt	
			SD	CV	SD	CV	SD	CV	SD	CV
Neg. Kit-Kontrolle*	60	665	34	5,1%	40	6,0%	28	4,2%	60	9,0%
Pos. Kit-Kontrolle	60	34,8	0,622	1,8%	0,229	0,7%	1,169	3,4%	1,344	3,9%
Probe Nr. 1	60	5,00	0,097	1,9%	0,062	1,2%	0,146	2,9%	0,198	4,0%
Probe Nr. 2	60	12,7	0,200	1,6%	0,210	1,7%	0,353	2,8%	0,457	3,6%
Probe Nr. 3	60	14,3	0,245	1,7%	0,000	0,0%	0,718	5,0%	0,822	5,7%
Probe Nr. 4	60	245	7,904	3,2%	2,063	0,8%	10,23	4,2%	14,19	5,8%
Probe Nr. 5	60	503	22,33	4,4%	0,000	0,0%	10,67	2,1%	27,16	5,4%
Probe Nr. 6	60	591	21,51	3,6%	13,32	2,3%	0,000	0,0%	27,04	4,6%

* Die AU/ml-Werte für die Negativkontrollen fallen unterhalb des Wertebereichs des Assays und wurden basierend auf RLU statt auf AU/ml evaluiert.

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gruppen der untersuchten Proben und stellen keine garantierten Spezifikationen dar, da es zwischen den einzelnen Laboren und Standorten Unterschiede geben kann.

14.3 Erfassungsgrenze (LoB)*

Gemäß CLSI EP17-A2 beträgt die Erfassungsgrenze des LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assays für Serum 0,595 AU/ml.

* Die Erfassungsgrenze bzw. der höchste Wert, der in einer Probe ohne Analyt wahrscheinlich gemessen werden kann, ersetzt die Bezeichnung „analytische Sensitivität“.

14.4 Nachweisgrenze (LoD)

Gemäß CLSI EP17-A2 beträgt die Nachweisgrenze des LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assays für Serum 0,712 AU/ml.

14.5 Bestimmungsgrenze (LoQ)

Gemäß CLSI EP17-A2 beträgt die Bestimmungsgrenze des LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assays für Serum 1,63 AU/ml.

14.6 Linearitätsstudie

Drei Serumproben mit hohen, oberhalb des Messbereichs des Assays von 800 AU/ml liegenden SARS-CoV-2-IgG-Konzentrationen wurden mit einem negativen Serum verdünnt, um eine Verdünnungsserie von 8 Konzentrationen herzustellen, die ungefähr 10-20 % über den Messbereich des Assays hinausgehen. Jede Konzentration wurde mit dem LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay gemäß CLSI EP6-A getestet. Es wurde Linearität für das analytische Messbereichsintervall des Assays gezeigt, mit Linearitätsabweichungen innerhalb 15 %.

14.7 Probenäquivalenz

Für die Probenmatrix-Vergleichsstudien wurden abgeglichene Probensätze derselben Spender verwendet. Die Proben enthielten Konzentrationen von SARS-CoV-2 IgG, die den gesamten Messbereich des Assays abdeckten. Die Probenäquivalenz wurde durch Testen der Proben mit dem LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG Assay bestimmt. Mit Hilfe einer Regressionsanalyse nach Passing und Bablok wurden die Testergebnisse für Plasmaproben mit denen für Serumproben verglichen. Die Gleichungen für den jeweiligen Probentyp lauten:

Probentyp	Steigung 95 % KI	Achsenschnittpunkt 95 % KI	R
Serum-Gel-Röhrchen	1,01 0,99 bis 1,03	-0,02 -0,07 bis 0,01	0,998
EDTA-Plasma	1,06 1,04 bis 1,08	-0,09 -0,18 bis -0,01	0,995
Lithium-Heparin-Plasma	1,04 1,03 bis 1,05	-0,05 -0,14 bis 0,00	0,997

Die Übereinstimmung der Probentypen kann je nach Studiendesign und verwendeter Stichprobe variieren. Die in den einzelnen Laboren ermittelten Testergebnisse können von den hier dargestellten Daten abweichen.

15. ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN LEISTUNG

Klinische Übereinstimmung

Die diagnostische Sensitivität und Spezifität wurden gemäß der CLSI-Richtlinie EP12-A2 bestimmt.

15.1 Klinische Sensitivität

Die klinische Sensitivität wurde durch Testen von 203 Proben bestimmt, die im Laufe der Zeit von Personen gesammelt worden waren, bei denen basierend auf einer positiven SARS-CoV-2-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eine klinische Diagnose von COVID-19 gestellt wurde. Die folgende Tabelle beschreibt die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA), aufgeschlüsselt nach dem Zeitpunkt der Probennahme im Anschluss an ein positives PCR-Resultat.

Tage nach RT-PCR	N	Positiv	Negativ	PPA	95 % KI (Wilson Score)
0-7	24	16	8	66,7%	46,7% - 82,0%
8/14	24	22	2	91,7%	74,2% - 97,7%
≥15	155	153	2	98,7%	94,5% - 99,6%

15.2 Klinische Spezifität

Die klinische Spezifität wurde durch Testen von 1899 vor dem Ausbruch von COVID-19 gesammelten, vermutlich SARS-CoV-2-negativen Proben von Blutspendern in den USA bestimmt. Die folgende Tabelle beschreibt die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA).

Population	N	Positiv	Negativ	NPA	95 % KI (Wilson Score)
Scheinbar gesund	1899	10	1889	99,5%	99,0% - 99,7%

15.3 Übereinstimmung mit dem Mikroneutralisations-Assay

Die Konkordanz mit neutralisierenden Antikörpertitern wurde durch Testen von 282 Proben untersucht, für die Mikroneutralisations-Assay-Ergebnisse vorlagen. Die folgende Tabelle beschreibt die negative und positive Übereinstimmung mit 160 Proben, die im Mikroneutralisations-Assay negativ bzw. 122 Proben, die im Mikroneutralisations-Assay positiv waren (d. h. Titer ≥1:10).

LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG	Mikroneutralisations-Assay-Titer		Gesamt
	Negativ	Positiv	
Negativ (< 13 AU/ml)	155	0	155
Positiv (≥ 13 AU/ml)	5	122	127
Gesamt	160	122	282

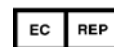
	Prozentsatz		Wilson 95 % KI
Negative Übereinstimmung	96,9%	(155/160)	92,9% - 98,7%
Positive Übereinstimmung	100,0%	(122/122)	97,8% - 100,0 %

16.0 Literaturverweise

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. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Geographical distribution 2019.
3. Wang G, Jin X. The progress of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) event in China. J Med Virol. doi: 10.1002/jmv.25705
4. Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang 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. March 23, 2020 Lancet Infectious Diseases
5. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Walls, Park, Tortorici, Wall, McGuire, Veesler. Cell 180, 1–12, March 19, 2020 ^a 2020 Elsevier Inc.



DiaSorin Inc.
1951 Northwestern Avenue
Stillwater, MN 55082-0285



DiaSorin S.p.A.,
13040 Saluggia (VC) Italy