

COVID-19 SPIKE QUANTITATIVE VIRCLIA® IgG MONOTEST



VCM100



Für die *In-vitro*-Diagnostik

ZWECKBESTIMMUNG

Indirekter Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) zum Nachweis von IgG-Antikörpern gegen SARS-CoV-2 Spike in menschlichem Serum/Plasma.

Bei diesem Test handelt es sich um einen automatischen, qualitativen/quantitativen Test zur Diagnosehilfe.

EINLEITUNG

SARS-CoV-2 (Schweres akutes Atemwegssyndrom Coronavirus 2) ist ein neuer Erreger, der im Dezember 2019 in der chinesischen Provinz Hubei aufgetaucht ist und sich in den Folgemonaten weltweit verbreitet hat. Im März 2020 wurde er als pandemisch erklärt. Coronaviren sind behüllte Einzelstrang-RNA-Viren mit positiver Polarität. SARS-CoV-2 weist eine hohe genetische Homologie zum SARS-CoV und anderen SARS-ähnlichen Fledermaus-Coronaviren auf. Die Krankheit wurde COVID-19 genannt und kann sich entweder als eine asymptomatische Infektion, eine milde Infektion des oberen Respirationstraktes oder eine schwere virale Pneumonie mit respiratorischem Versagen bis hin zum Tod äußern. COVID-19-Ausbrüche verursachen eine signifikante Mortalität und Morbidität. Die Anzeichen und Symptome bei Krankheitsbeginn umfassen Fieber, Husten, Atemnot, Müdigkeit, Myalgien, Kopfschmerzen, Anosmie, Halsschmerzen, Verstopfung oder laufende Nase, Übelkeit und Durchfall. Das Alter und mehrere Co-Morbiditäten (Fettleibigkeit, Diabetes, chronische Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen) sind bedeutende Risikofaktoren für eine schwere Erkrankung, Komplikationen und Tod. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich von Mensch zu Mensch durch Tröpfchen der Atemwege bei engem Kontakt. Die Übertragung durch Aerosole und andere Infektionsträger ist plausibel.

Der Nachweis der Virusnukleinsäure in Proben des oberen und unteren Respirationstraktes ist die zuverlässigste Labordiagnose. Die Freisetzung viraler RNA ist während des Einsetzens der Symptome am höchsten und nimmt im weiteren Verlauf der Infektion ab. Der Nachweis von RNA während der Rekonvaleszenz ist nicht unbedingt ein Hinweis auf die Präsenz eines lebensfähigen infektiösen Virus. Die Art der Probe und Probennahme sowie das Extraktionsverfahren können sich auf die Wiederherstellung viraler RNA auswirken und zu falsch negativen Ergebnissen führen. Frühe serologische Reaktionen wurden mit einer mittleren Zeit von 11 Tagen nach dem Einsetzen von Symptomen beschrieben. Mehrere relevante Anwendungen wurden für serologische Tests hervorgehoben: als Hilfsmittel zur Diagnose von Patienten mit einer mehrtägigen Entwicklung oder in Verdachtsfällen mit wiederholt negativen RNA-Ergebnissen; in epidemiologischen Serosurveys zur Bestimmung der genauen Infektionsrate; bei der Identifizierung von Personen, die als Plasmaspender für Immuntherapiestrategien in Frage kommen könnten; zur Bestimmung des Immunstatus von Personen als Nachbeobachtung von geimpften Personen. Antikörper, die mit Epitopen auf dem Spike-Protein des Virus reagieren, tragen den größten Teil zur neutralisierenden Aktivität der Immunantwort bei. Eine Korrelation zwischen Anti-Spike-Antikörperniveaus und Neutralisationstern wurde sowohl bei infizierten Patienten als auch bei geimpften Personen gefunden.

Auf Chemilumineszenz basierende Nachweismethoden finden aufgrund ihres niedrigen Hintergrunds, ihrer Linearität und ihres weiten dynamischen Bereichs große Beachtung. Bei Kopplung mit Enzymimmunoassays ermöglicht die vom Enzym ausgehende Signalverstärkung die Schaffung eines CLIA-Tests (Chemilumineszenz-ImmunoAssay) mit kürzeren Inkubationszeiten, während die Empfindlichkeit erhalten oder gar verbessert wird.

PRÜFGRUNDSATZ

Die CLIA-Methode basiert auf der Reaktion der Antikörper in der Probe mit dem auf der Polystyroloberfläche der Titelplatte adsorbierten Antigen. Nicht gebundene Immunglobuline werden durch Waschen entfernt. In einem zweiten Schritt bindet sich ein enzymmarkiertes Anti-Human-Globulin an den Antigen-Antikörper-Komplex und das ungebundene Konjugat wird durch Waschen entfernt. Das gebundene Konjugat wird unter Verwendung einer Chemilumineszenzsubstratlösung gebildet. Dies erzeugt eine "Helligkeitstyp"-Lumineszenz, die mit einem Luminometer abgelesen werden kann.

EIGENSCHAFTEN DES KITS

Alle gelieferten Reagenzien sind gebrauchsfertig.

Serumverdünnungspuffer und Konjugat sind gefärbt, um die Abarbeitung des Kits zu erleichtern.

Die zur Durchführung des Tests erforderlichen Reagenzien werden in der Monodosis-Packung mitgeliefert.

MITGELIEFERTER MATERIALIEN

[1] VIRCLIA® COVID-19 SPIKE QUANTITATIVE IgG MONODOSE: 24 Monodosen bestehend aus 3 Reaktionsvertiefungen und 5 Reagenzvertiefungen mit folgender Zusammensetzung:

Vertiefungen A, B: Reaktionsvertiefungen; Vertiefungen beschichtet mit SARS-CoV-2-Antigenen. Enthält inaktiviertes Antigen. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefungen C: Leeres Reaktionsnippchen; Nippchen, das ebenso wie das Reaktionsnippchen abgearbeitet und blockiert wird, außer dass es nicht mit SARS-CoV-2-Antigenen beschichtet ist. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung D: Konjugat: Orange; enthält Anti-Human-IgG-Peroxidasekonjugat-Verdünnungsmittel und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan als Konservierungsmittel. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung E: Serum-Verdünnungslösung: blau; Phosphat-Puffer, der Proteinstabilisierer und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan als Konservierungsmittel enthält. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung F: Kalibrator: durchsichtig; positive Serum-Verdünnungslösung, die 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan als Konservierungsmittel enthält. Enthält Material humanen Ursprungs. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung G: Substratkomponente B: durchsichtig; enthält Peroxid.

Vertiefung H: Substratkomponente A: durchsichtig; enthält Luminol.

VIRCLIA® COVID-19 SPIKE QUANTITATIVE IgG 5-PL: Etiketten mit den Werten, die für die verschiedenen Parameter während der Erzeugung der Masterkalibrationskurve am Standort des Herstellers ermittelt wurden. Es sind spezielle Etiketten für die automatisierten Systeme von Vircell enthalten, die sich durch ein eindeutiges Symbol, wie im Abschnitt „Benutzte Etiketten-Symbole“ angegeben, unterscheiden lassen.

Spezielle Materialien, die benötigt, aber nicht mitgeliefert werden:

-VIRCLIA® AUXILIARY REAGENTS (REF:VCMAR).

-Automatischer CLIA-Prozessor.

LAGERUNGS- UND HANDHABUNGSBEDINGUNGEN

Bei 2-8°C lagern. Reagenzien nicht nach Ablauf des Verfallsdatums einsetzen. Das Verfallsdatum der Reagenzien ist nur gültig bei Lagerung in gut verschlossenem Zustand bei 2-8°C.

HALTBARKEIT NACH ANBRUCH

VIRCLIA® MONODOSE: Nach dem Öffnen am gleichen Tag verwenden.

Die Substratkomponente A ist lichtempfindlich. Vor Lichteinstrahlung schützen. Die Substratlösungen sollten nicht mit Säure, brennbaren Materialien und starken Oxidations- oder Reduktionsmitteln in Kontakt kommen. Stellen Sie sicher, dass keine metallischen Teile mit dem Substrat in Kontakt kommen, ohne dass deren Kompatibilität zuvor getestet wurde.

VIRCELL, S.L. ist nicht verantwortlich für Fehler, die durch eine falsche Handhabung der Reagenzien dieses Kits verursacht wurden.

WARNUNGEN UND VORSICHTSHINWEISE

1. Einsatz ausschließlich für *in-vitro* diagnostische Zwecke. Nur für den professionellen Einsatz.
2. Das Produkt sollte auf Personal begrenzt werden, das in der Technik geschult wurde.
3. Dem Anwender des Tests wird empfohlen, diese Gebrauchsanleitung vor der Testdurchführung sorgfältig zu lesen und die einzelnen Schritte nachzuvollziehen. Die strikte Einhaltung der Gebrauchsanleitung ist notwendig.
4. Verwenden Sie nur die in dieser Broschüre beschriebenen Protokolle. Wenn die Bedingungen nicht den Angaben entsprechen, sind die Ergebnisse möglicherweise falsch.
5. Tragen Sie beim Umgang mit Proben und Reagenzien persönliche Schutzausrüstung. Waschen Sie Ihre Hände beim Umgang mit Proben und Reagenzien gründlich. Alle Verfahren müssen in Übereinstimmung mit den genehmigten Sicherheitsstandards durchgeführt werden.
6. Für jeden Testschritt neue Pipettenspitzen verwenden. Nur sauberes, vorzugsweise Einweg-Material verwenden.
7. Nicht mit dem Mund pipettieren.
8. Keine beschädigten Kits verwenden.
9. Verwenden Sie das Kit nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr.

10. Wenn der Test oder seine Elemente im Kühlschrank aufbewahrt werden, müssen sie vor der Verwendung Raumtemperatur haben.
11. Lassen Sie die Reagenzien nicht länger als unbedingt erforderlich auf einer anderen Temperatur als empfohlen.
12. Halten Sie Behälter für Proben und Reagenzien geschlossen, wenn diese nicht bearbeitet werden.
13. Vermeiden Sie die Verwendung von Proben, die wiederholten Gefrier-Auftau-Zyklen ausgesetzt sind.
14. Verwenden unter aseptischen Bedingungen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.
15. Das Reagenz in diesem Kit könnte Substanzen tierischen Ursprungs und/oder humanen Ursprungs und/oder inaktiviertes Antigen enthalten (siehe „Mitgelieferte Materialien“). Obwohl Material menschlichen Ursprungs auf Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis C-Antikörper und Human Immunodeficiency Virus-Antikörper getestet und für negativ befunden wurde, sollten alle Patientenmaterialien und -proben als potenziell infektiös gehandhabt werden und unter Verwendung von Sicherheitslaborverfahren beseitigt werden. Keine aktuelle Methode kann eine vollständige Garantie dafür bieten, dass diese oder andere infektiöse Erreger nicht vorhanden sind. Nicht verwendete Reagenzien und Abfälle gemäß den behördlichen Vorschriften entsorgen.
16. Nur Kit-Bestandteile verwenden. Reagenzien aus Kits unterschiedlicher Chargennummer oder von anderen Herstellern dürfen nicht verwendet werden. Nur Bestandteile des VIRCLIA® AUXILIARY REAGENTS Hilfsreagenzien-Kits sind mit allen VIRCLIA®-Referenznummern und -Chargen kompatibel.
17. Verwenden Sie dieses Produkt nicht zusammen mit automatisierten Prozessoren, es sei denn sie wurden zuvor für diesen Zweck validiert.
18. Alle im Zusammenhang mit dem Produkt auftretenden schwerwiegenden Vorfälle sind dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden.

Sicherheitsvorkehrungen.

Beachten Sie die folgenden Sicherheitshinweise: Für weitere Informationen steht ein Sicherheitsdatenblatt zur Verfügung.

Mitgelieferte Materialien	Gefährliche Inhaltsstoffe:	Gefahrenhinweise (CLP):
[1] VIRCLIA® COVID-19 SPIKE QUANTITATIVE IgG MONODOSE	2-Methyl-2H-isothiazol-3-on CAS-Nr: 2682-20-4 EG-Nr: 220-239-6	H317 – Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Gefahrenhinweise (CLP):	H317 – Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
-------------------------	---

Gefahrenpiktogramme (CLP):	 GHS07 Gesundheitsgefahr/ Die Ozonschicht schädigend
----------------------------	--

CLP Signalwort: Achtung

Sicherheitshinweise (CLP):

P261 – Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/ Aerosol vermeiden.

P272 – Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.

P280 – Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/ Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.

P302+P352 – Bei berührung mit der haut: Mit viel Wasser waschen.

P321 – Sonderbehandlung (siehe ergänzende Erste-Hilfe-Anweisungen auf diesem Etikett).

P333+P313 – Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.

BEDINGUNGEN FÜR DIE ENTNAHME, BEHANDLUNG UND AUFBEREITUNG DER PROBE

Blut sollte unter aseptischen Bedingungen durch Venenpunktion und von qualifiziertem Personal entnommen werden. Der Einsatz einer sterilen oder aseptischen Technik gewährleistet die Unversehrtheit der Probe. Serum- und Plasmaproben sollten nach der Entnahme gekühlt aufbewahrt werden (bei 2-8°C); kann der Test nicht innerhalb von 7 Tagen nach Entnahme durchgeführt werden, so sind die Proben tief zu frieren (-25- -15°C). Proben sollten nicht wiederholt gefroren und aufgetaut werden. Lipämische, hämolytische oder kontaminierte Seren nicht testen. Seren, die grobe Partikel enthalten oder trüb sind, sollten vor

dem Einsatz zentrifugiert werden. Serum- und Plasmaproben können gleichermaßen verwendet werden.

Es wird empfohlen, die Proben vor dem Testen 30 Minuten lang bei 56 °C zu inaktivieren. Qualifiziertes Gesundheitspersonal kann entsprechend seinem fachlichen Urteil entscheiden, ob die Proben inaktiviert werden oder nicht. Greifen Sie diesbezüglich bitte auf die Informationen in den Abschnitten „Berechnungen und Ergebnisauswertung“, „Verwendungsbeschränkungen“ und „Leistungsmerkmale“ zurück.

PRODUKTVORBEHANDLUNG

Alle gelieferten Reagenzien sind gebrauchsfertig.

Nur die im VIRCLIA® AUXILIARY REAGENTS-Kit enthaltene Waschlösung VIRCLIA® WASHING SOLUTION muss im Voraus zubereitet werden. Geben Sie 50 ml der VIRCLIA® WASHING SOLUTION (20x) zu 1 Liter Aqua dest. Sollten sich während der Lagerung des Waschpuffer-Konzentrates Salzkristalle gebildet haben, Lösung vor dem Verdünnen auf 37°C erwärmen, bis sich die Kristalle aufgelöst haben. Verdünnte Lösung bei 2-8°C lagern.

TESTVERFAHREN

1. Lassen Sie die VIRCLIA® WASHING SOLUTION (gemäß den Anweisungen verdünnt) vor Gebrauch (etwa 1 Stunde) auf Zimmertemperatur aufwärmen.
2. Befolgen Sie die Bedienungsanleitung des automatisierten Prozessors.

INTERNE QUALITÄTSKONTROLLE

Jede Charge wird einer internen Qualitätskontrolle unterzogen, bevor einer Freigabe unter Spezifikationen zugestimmt wird, die strenger als die für den Anwender sind. Die endgültigen Ergebnisse der Qualitätskontrolle jedes einzelnen Artikels sind erhältlich.

Dem Kontrollmaterial liegen als Referenz nachweislich intern geprüfte Serumplatten zugrunde.

TEST-VALIDIERUNG FÜR ANWENDER

Jede Monodosierung beinhaltet einen Kalibrator (Vertiefung A). Dadurch können Test und Kit validiert werden.

Die Gerätesoftware bestätigt die für die Kontrollen erhaltenen Daten und zeigt diese im Ergebnisbericht an. Befolgen Sie die Bedienungsanleitung des automatisierten Prozessors. Bei einer Abweichung der Kontrollwerte von den Sollwerten können die Ergebnisse nicht validiert werden.

BERECHNUNGEN UND ERGEBNISAUSWERTUNG

Jede Probe wird an zwei Reaktionsnäpfchen getestet: eines ist mit Antigen beschichtet und das andere wird ebenso wie das Reaktionsnäpfchen abgearbeitet und blockiert, außer dass es nicht mit Antigen beschichtet ist. Das leere Näpfchen wird verwendet, um mögliche unspezifische Gegebenheiten abzuzeichnen.

Antikörper-Index = ((Antigenprobe RLU - leere Probe RLU)/Kalibrator RLU)

Index	Interpretation
<0,6	Negativ
0,6-0,7	Grenzwertig
>0,7	Positiv

Bei Proben mit einem Index von unter 0,6 gilt: kein Bestehen von Antikörpern der von diesem Kit gemessenen Spezifität und Klasse.

Proben mit grenzwertigem Ergebnis müssen erneut getestet werden und/oder eine neue Probe sollte als Bestätigung herangezogen werden.

Bei Proben mit einem Index von über 0,7 gilt: Bestehen von Antikörpern der von diesem Kit gemessenen Spezifität und Klasse.

Um Signale quantitativen Werten optimal zuzuordnen, kann eine Masterkalibrationskurve verwendet werden. Für jede Charge erstellt Vircell eine Standardkurve (5-PL) aus den Daten, die bei der Verarbeitung von Proben mit unterschiedlichen Konzentrationen des Standardanalyts in unabhängigen und wiederholten Messreihen entstanden sind. Um Abweichungen zwischen Durchläufen und Labors auszugleichen, werden bei der Erzeugung der Masterkalibrationskurve Indices verwendet.

Die Bestimmung der Antikörperkonzentrationen (Conc) wird mittels des 5-Parameter-logistischen Modells (5-PL) unter Verwendung des Probenindex gemäß der folgenden Formel durchgeführt:

$$Conc = C \left(\left(\frac{A - D}{(PROBEN\ RLU / CAL) - D} \right)^{\frac{1}{G}} - 1 \right)^{\frac{1}{B}}$$

wo die Parameter A, B, C, D und G die exakte Kurvenform beschreiben: A: untere Asymptote

- B. Steigung der Kurve
- C. Wendepunkt
- D. obere Asymptote
- G. Parameter der Kurvenasymmetrie

Diese Variablen, die auf einem äußeren Etikett des Test-Kits angegeben sind, müssen für eine automatische Berechnung in die Gerätesoftware eingegeben werden, wenn man die Probenkonzentration auf diese Weise bestimmen möchte. Die IgG-Antikörperaktivität wird in IU/mL angegeben und bezieht sich auf das WHO-Referenzreagens für SARS-CoV-2-Antikörper, menschliches Serum NIBSC-Code: 20/136.

VERWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

1. Das Kit ist für die Untersuchung von humanem Serum/Plasma.
2. Die Ergebnisse der Proben sollten immer in Verbindung mit den klinischen Daten und anderen diagnostischen Ergebnissen interpretiert werden. Eine endgültige Diagnose sollte durch direkte Diagnosetechniken gestellt werden.
3. Dieser Test zeigt nicht den Infektionsort. Er kann eine Erregerisolierung nicht ersetzen.
4. Zu Beginn der Infektion entnommene Proben weisen möglicherweise keine nachweisbaren Antikörperspiegel auf. In diesen Fällen wird empfohlen, eine zweite Probe zu entnehmen, die 14 bis 21 Tage später entnommen wird und parallel zur Originalprobe getestet werden soll, um eine Serokonversion zu bestimmen.
5. IgG-Befunde bei Neugeborenen müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da das mütterliche IgG passiv auf den Fötus übertragen werden kann. IgM-Nachweise sind generell besser geeignet, um eine Infektion bei Kindern unter 6 Monaten aufzuzeigen.
6. Bei immunsupprimierten Patienten schließt ein negatives Ergebnis keine vorhandene Infektion aus.
7. Ein nicht nachweisbarer Antikörperspiegel schließt eine mögliche Infektion nicht aus.
8. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hängt von einer geeigneten Probengewinnung, Transport, Lagerung und Verarbeitungsverfahren ab.
9. Die Leistung dieses Tests wurde nur für die Anwendung bei Patienten mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Infektion oder bei geimpften Personen bewertet.
10. Die parallele Verwendung einer getesteten Kalibrationskurve zusammen mit den Patientenproben liefert eine maximale Präzision und minimiert Fehler aufgrund der Inter-Labor- oder Inter-Assay-Variabilität.
11. Wenn die Masterkalibrationskurve verwendet wird, müssen die spezifischen Parameter für die verwendete Charge sorgfältig in die Formel eingegeben werden, anderenfalls werden die Konzentrationen falsch berechnet.
12. Es wird empfohlen, dass Labors, die quantitative Berechnungen durchführen, nach Überprüfung verfügbarer Literatur und gemäß ihren eigenen Erfahrungen ihre eigenen Grenzwerte (Cutoff) festlegen.
13. Die Masterkurve wurde von Vircell für die entsprechenden automatisierten Systeme angepasst. Die Parameter, die die Kurve definieren, sind in jedem System anders und daher nicht unter den Systemen austauschbar.
14. Positive und negative prädiktive Werte hängen stark von der Prävalenz ab. Falschnegative Testergebnisse sind wahrscheinlicher, wenn die Krankheit weit verbreitet ist. Falschpositive Ergebnisse sind wahrscheinlicher bei niedriger Prävalenz.
15. Die angegebenen Testergebnisse entsprechen komparativen Studien mit kommerziellen prädikativen Produkten in einer definierten Bevölkerungsstichprobe. Es können kleine Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungen oder verschiedenen prädikativen Produkten bestehen.

LEISTUNGSMERKMALE

SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT

TEST 1 –

Inaktivierte Proben

Serum-/Plasmaproben wurden im Vergleich zu einem kommerziellen ELISA-Kit getestet.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe Nr	176	
Sensitivität (%)	96	
	95% CI	90-98
Spezifität (%)	100	
	95% CI	98-100
PPV (%)	100	
NPV (%)	97	
LR+/LR-	-0,97 / -0,95	

CI: Konfidenzintervall
 PPV: Positiver prädiktiver Wert
 NPV: Negativer prädiktiver Wert
 LR+: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
 LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

TEST 2 –

Nicht inaktivierte Proben

Serum-/Plasmaproben wurden im Vergleich zu einem kommerziellen ELISA-Kit getestet.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe Nr	100	
Sensitivität (%)	100	
	95% CI	92-100
Spezifität (%)	100	
	95% CI	93-100
PPV (%)	100	
NPV (%)	100	
LR+/LR-	-1,01 / -0,99	

CI: Konfidenzintervall
 PPV: Positiver prädiktiver Wert
 NPV: Negativer prädiktiver Wert
 LR+: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
 LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

TEST 3

Serum-/Plasmaproben wurden im Vergleich zu einem kommerziellen ELISA-Kit getestet.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe Nr	1129	
Sensitivität insgesamt (%)	95	
	95% CI	93-97
Sensitivität für Proben, die > 21 Tage nach Auftreten der Symptome entnommen wurden (%)	100	
Spezifität insgesamt (%)	100	
	95% CI	99-100
PPV (%)	99	
NPV (%)	97	
LR+/LR-	-0,96/-0,94	

CI: Konfidenzintervall
 PPV: Positiver prädiktiver Wert
 NPV: Negativer prädiktiver Wert
 LR+: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
 LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

VERGLEICH ZUM NEUTRALISATIONSTEST

TEST 1

Zur Berechnung der Sensitivität wurden 85 Serumproben von Patienten im Vergleich zu einem Neutralisationstest untersucht. Zur Berechnung der Spezifität wurden 100 präpandemische Plasmaproben untersucht.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe Nr	185	
Sensitivität (%)	99	
	95% CI	92-100
Spezifität (%)	100	
	95% CI	96-100
PPV (%)	100	
NPV (%)	99	
LR+/LR-	-1,00 / -0,98	

CI: Konfidenzintervall
 PPV: Positiver prädiktiver Wert
 NPV: Negativer prädiktiver Wert
 LR+: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
 LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

TEST 2

135 Proben von 45 Impfungen (jeweils 3 Proben) wurden im Vergleich zu einem Neutralisationstest untersucht. Die Übereinstimmung wurde durch Cohens Kappa-Koeffizienten mit einem Wert von 0,951 gemessen, was auf eine „nahezu perfekte“ Übereinstimmung hinweist.

GENAUIGKEIT

VIRCLIA® (TB)

Es wurden 3 Proben untersucht. 2 Replikate von jeder Probe wurden in 2 verschiedenen Instrumenten für 20 Tage analysiert. Es wurden die Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs, die Genauigkeit zwischen den Durchläufen, die Genauigkeit zwischen den Tagen und die Genauigkeit zwischen den Labors ermittelt.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe	Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs %CV	Genauigkeit zwischen den Durchläufen %CV	Genauigkeit zwischen den Tagen %CV	Genauigkeit zwischen den Labors %CV
Positive Probe	10,7	8,4	8,6	16,1
Kalibrator	5,7	7,7	5,2	10,9
Negative Probe	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation

CV: Variationskoeffizient

VIRCLIA® LOTUS

Es wurden 3 Proben untersucht. 2 Replikate von jeder Probe wurden in 2 verschiedenen Instrumenten für 20 Tage analysiert. Es wurden die Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs, die Genauigkeit zwischen den Durchläufen, die Genauigkeit zwischen den Tagen und die Genauigkeit zwischen den Labors ermittelt.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe	Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs %CV	Genauigkeit zwischen den Durchläufen %CV	Genauigkeit zwischen den Tagen %CV	Genauigkeit zwischen den Labors %CV
Positive Probe	8,0	9,4	15,5	19,8
Kalibrator	9,4	12,4	11,7	19,5
Negative Probe	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation

CV: Variationskoeffizient

INTERFERENZEN

Interferenzen - Antinukleären Antikörper / Rheumafaktoren

71 Proben, die positiv auf den antinukleären Antikörpern und Rheumafaktor reagieren, wurden getestet. Mit antinukleären Antikörpern (5 Proben getestet) wurde keine Interferenzen festgestellt. Mit Rheumafaktoren (66 Proben getestet) wurde keine Interferenzen festgestellt.

Interferenzen - Endogene Stoffe

Mit jedem Störfaktor wurden 3 Proben getestet. Die Spezifikationen wurden in allen Fällen erfüllt. Bei hämolytischen (8,5 g/L Hämoglobin), ikterischen (6 g/L Bilirubin), hyperlipämischen (5,8 g/L Cholesterin und 11 g/L Tributyrin) oder hyperproteisch (60 g/L γ -Globulin und 60 g/L Albumin) Proben wurden keine Störungen festgestellt.

Interferenzen - Antikoagulantien

Mit jedem Antikoagulant wurden 3 Proben getestet. Die Spezifikationen wurden in allen Fällen erfüllt. Es wurden keine Interferenzen mit Heparin (30 IU/mL), Citrat (0,13 mol/L) und EDTA (2 mg/mL) festgestellt.

MATRIX-ÄQUIVALENZ

Eine Matrixäquivalenzstudie für die geforderten Probenmatrixtypen (Serum und Plasma) und Röhrchentypen (Gel-Serumröhrchen und Natriumcitrat-, K2E-EDTA- und Lithium-Heparinat-Plasmaröhrchen) wurde durchgeführt, indem 52 Patienten mit Indexwerten getestet wurden, die den dynamischen Bereich des Assays abdecken. Für alle Plasmaröhrchen mit positiver Probe wurde im Vergleich zum Referenzserumröhrchen eine Äquivalenz von +/- 25 % angezeigt. Für Plasmaröhrchen mit negativer Probe wurde im Vergleich zum Referenzserumröhrchen keine Änderung in der Interpretation angezeigt.

KREUZREAKTIVITÄT

153 Proben, die positiv auf andere Mikroorganismen (Parainfluenzavirus, Influenza A, Influenza B, Adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, Respiratory Syncytial-Virus, Epstein-Barr virus VCA, Hepatitis A, Hepatitis B, Zytomegalie-Virus und anderes Coronavirus als COVID-19) wurden getestet.

Mit Parainfluenzavirus (11 Proben getestet), Influenza A (5 Proben getestet), Influenza B (7 Proben getestet), Adenovirus (10 Proben getestet), *Mycoplasma pneumoniae* (10 Proben getestet), *Chlamydia pneumoniae* (10 Proben getestet), *Coxiella burnetii* (10 Proben getestet), *Legionella pneumophila* (10 Proben getestet), Respiratory Syncytial-Virus (10 Proben getestet), Epstein-Barr virus VCA (10 Proben getestet), Hepatitis A (10 Proben getestet), Hepatitis B (10 Proben getestet), Zytomegalie-Virus (10 Proben getestet) und anderes Coronavirus als COVID-19 (30 Proben getestet) wurde keine Kreuzreaktivität festgestellt.

ANALYTISCHE SENSITIVITÄT / ERFASSUNGS- UND BESTIMMUNGSGRENZE (LoB, LoD, LoQ)

4 negative Proben wurden in dreifacher Ausfertigung mit 2 verschiedenen Chargen des Kits an 3 Tagen getestet. LoB, LoD und LoQ wurden berechnet.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

VIRCLIA® (TB)

LoB	1,68 IU/ml
LoD	2,77 IU/ml
LoQ	7,16 IU/ml

VIRCLIA® LOTUS

LoB	1,80 IU/ml
LoD	3,11 IU/ml
LoQ	8,36 IU/ml

RICHTIGKEIT / GENAUIGKEIT

Dieser Test wird nur durchgeführt, wenn es zertifiziertes Referenzmaterial oder eine zertifizierte Referenzmethode gibt.

Das Referenzmaterial für dieses Produkt ist der „WHO International Standard SARS-CoV-2 Antiserum (Human) 1st IS“ angepasst.

8 Proben wurden in dreifacher Ausfertigung, in 3 verschiedenen Durchläufen, in mindestens 2 verschiedenen automatisierten Systemen getestet. Die Berechnung des Bias führte zu den folgenden Ergebnissen:

VIRCLIA® (TB)

Bias (Richtigkeit / Genauigkeit) = 14,50 %

VIRCLIA® LOTUS

Bias (Richtigkeit / Genauigkeit) = 16,50 %

MESSBEREICH

Der Messbereich wurde festgelegt als: LoQ + höchster interner Kalibrator.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

VIRCLIA® (TB)

Messbereich: 1007,16 IU/ml

VIRCLIA® LOTUS

Messbereich: 1008,36 IU/ml

BENUTZTE ETIKETTEN-SYMBOLLE



Für die *In-vitro* Diagnostik



Verwendbar bis (Verfallsdatum)



Bei x-y°C lagern



Inhalt ausreichend für <n> Bestimmungen



Chargen-Nummer



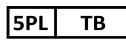
Bestell-Nummer



Gebrauchsanleitung beachten



Parameter der speziellen Masterkurve für das automatisierte System VIRCLIA® LOTUS



Parameter der speziellen Masterkurve für das automatisierte System VIRCLIA® (TB)



Hersteller

LITERATUR

- Amanat, F. et al. 2020. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med*, 26(7), 1033-1036.
- Guo, L. et al. 2020. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*, 71(15), 778-785.
- Piccoli, L. et al. 2020. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell*, 183(4), 1024-1042.
- Röltgen, K. et al. 2020. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*, 5(54):eabe0240.

5. To, K. K. et al. 2020. 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*, 20(5), 565-574.
6. Therrien, C. et al. 2020. Multicenter Evaluation of the Clinical Performance and the Neutralizing Antibody Activity Prediction Properties of ten high throughput serological assays used in Clinical Laboratories. *J Clin Microbiol*, Dec 10: JCM.02511-20.
7. Velan, B. and Halmann, M. 1978. Chemiluminescence immunoassay. A new sensitive method for determination of antigens. *Immunochemistry*, 15(5), 331-333.
8. Whitehead, T. P. et al. 1979. Analytical luminescence: its potential in the clinical laboratory. *Clin Chem*, 25(9), 1531-46.
9. Widge, A.T. et al. 2021. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*, 384(1), 80-82.
10. Zhao, L. et al. 2009. Chemiluminescence immunoassay. *Trends Analyt Chem*, 28(4), 404-415.
11. Zhu, N. et al. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 382(8), 727-733.
12. Zhao, J. et al. 2020. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, ciaa344.

Versionsnummer: L-VCM100-DE-03

Datum: 2022/05/25

Vorhergehende Version: L-VCM100-DE-02

Aktualisierungen: siehe „Änderung in Kapitel“

Änderung in Kapitel: SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT, GENAUIGKEIT, INTERFERENZEN, MATRIX-ÄQUIVALENZ, KREUZREAKTIVITÄT