



Anti-CCP IgG

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 Anti-CCP IgG

English

Intended Use: The IMMULITE® 2000 Anti-CCP IgG assay is an *in vitro* diagnostic immunoassay for the semi-quantitative determination of the IgG class of autoantibodies specific to cyclic citrullinated peptide (CCP) in human serum (including Serum Separator Tubes) or plasma (EDTA or lithium heparin) on the IMMULITE 2000 Systems Analyzers. Detection of anti-CCP antibodies is used as an aid in the diagnosis of Rheumatoid Arthritis (RA) and should be used in conjunction with other clinical information. Autoantibody levels represent one parameter in a multi-criteria diagnostic process, encompassing both clinical and laboratory-based assessments.

Catalog Number: **L2KPI2** (200 tests)

Test Code: **CCP** Color: **Red**

Summary and Explanation

Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) IgG is a specific marker for rheumatoid arthritis, a disease that affects one percent of the population worldwide.¹ Studies show that the presence of anti-CCP IgG can be detected in the early stages of rheumatoid arthritis²⁻⁴ and that it is indicative of a more progressive form of the disease.⁴

The epitope for CCP is derived from a precursor protein belonging to filaggrin, a group of filament aggregating proteins. During the final stage of epidermal cell differentiation, arginine residues in filaggrin are deiminated to citrulline.⁵ Autoantibodies targeting citrulline-containing peptide sequences in the major antigenic epitopes are markers for rheumatoid arthritis in affected patients.^{5,6}

Various studies have shown between 41–89% sensitivity and 89–99% specificity of anti-CCP for RA diagnosis.⁷ Given that anti-cyclic citrullinated protein antibodies (ACPA) is more specific than Rheumatoid Factor (RF), it is used to distinguish various causes of arthritis.⁸

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG is a solid-phase, two-cycle sequential chemiluminescent immunometric assay. The solid phase, a polystyrene bead, is coated with a cyclic citrullinated peptide (CCP) antigen. The liquid phase consists of two reagents: 1) protein-based buffer and 2) alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to a monoclonal murine anti-human IgG antibody in buffer.

In the first cycle, the patient sample and the buffer are incubated together with the coated bead for 30 minutes. During this time, human IgG in the sample binds to CCP on the bead. Unbound sample is then removed by centrifugal washes.

In the second cycle, the enzyme-conjugated monoclonal murine anti-human IgG is added to the original reaction tube for additional 30 minutes incubation. The enzyme conjugated monoclonal murine anti-human IgG antibody binds to immobilized anti-CCP IgG on the bead. The unbound enzyme conjugate is removed by centrifugal washes. Finally, chemiluminescent substrate is added to the reaction tube containing the bead and the signal is generated in proportion to the bound enzyme.

Incubation Cycles: 2 × 30 minutes

Time to First Result: 65 minutes

Specimen Collection

The use of an ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples.

Hemolyzed or grossly contaminated samples may give erroneous results.

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Blood collection tubes from different manufacturers may yield differing values, depending on materials and additives, including gel or physical barriers, clot activators and/or anticoagulants. IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG has not been tested with all possible variations of tube types. Consult the section on Alternate Sample Types for details on tubes that have been tested.

Volume Required: 5 µL serum or plasma (EDTA and Lithium Heparin). After automatic predilution, 10 µL of diluted sample is used for the immunoassay.

Automatic Predilution Factor: 40

Storage: Serum for 2 days at room temperature, 7 days at 2–8°C; or at or below –20°C up to 12 months.⁹

Plasma for 2 days at room temperature, 7 days at 2–8°C; or at or below –20°C up to 8 months.⁹

When both serum and plasma samples were subject to 4 freeze/thaw cycles, no clinically significant differences were observed.⁹

Thoroughly mix thawed specimens and centrifuge.

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.



CAUTION! POTENTIAL BIOHAZARD

Contains human source material. Each donation of human blood or blood component was tested by FDA-approved methods for the presence of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and type 2 (HIV-2) as well as for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody to hepatitis C virus (HCV). The test results were negative (not repeatedly reactive). No test offers complete assurance that these or other infectious agents are absent; this material should be handled using good laboratory practices and universal precautions.¹³⁻¹⁵

CAUTION: This device contains material of animal origin and should be handled as a potential carrier and transmitter of disease.



**H302 + H312,
H411**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Warning! Harmful if swallowed or in contact with skin. Toxic to aquatic life with long lasting effects.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Avoid release to the environment. IF

SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. IF ON SKIN: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: sodium azide, 2-methyl-2H-isothiazol-3-one; Anti-CCP IgG Adjustors

Reagents: Store at 2–8°C. Dispose of in accordance with applicable laws.

Caution: This device contains material of animal origin and should be handled as a potential carrier and transmitter of disease.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens-healthineers.com.

Follow universal precautions, and handle all components as if capable of transmitting infectious agents. Source materials derived from human blood were tested and found nonreactive for syphilis; for antibodies to HIV 1 and 2; for hepatitis B surface antigen; and for antibodies to hepatitis C.

Sodium azide, at concentrations less than 0.1 g/dL, has been added as a preservative. On disposal, flush with large volumes of water to prevent the buildup of potentially explosive metal azides in lead and copper plumbing.

Chemiluminescent Substrate: Avoid contamination and exposure to direct sunlight. (See insert)

Water: Use distilled or deionized water.

Materials Supplied

Components are a matched set. Labels on the inside box are needed for the assay.

Anti-CCP IgG Bead Pack (L2PI12)

With barcode. 200 beads, coated with cyclic citrullinated peptide (CCP) antigen. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KPI2: 1 pack

Anti-CCP IgG Reagent Wedge (L2PIA2)

With barcode. 11.5 mL protein-buffer matrix and 11.5 mL alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to a monoclonal murine anti-human IgG antibody in buffer. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KPI2: 1 wedge

Before use, tear off the top of the label at the perforations, without damaging the barcode. Remove the foil seal from the top of wedge; snap the sliding cover down into the ramps on the reagent lid.

Anti-CCP IgG Adjustors (LPIL, LPIH)

Two vials (Low and High) of lyophilized human serum with IgG reactive to CCP, in buffer with preservative. At least 30 minutes before use reconstitute each vial with 2.0 mL distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion until the lyophilized material is fully dissolved. (No further dilution is required.) Stable at 2–8°C for 30 days after reconstitution or for 12 months (aliquotted) at –20°C.

L2KPI2: 1 set

Anti-CCP IgG Controls (LPIC1, LPIC2)

Two vials containing 2 mL each. **LPIC1 (Negative Control):** human serum nonreactive to anti-CCP IgG, with preservative. **LPIC2 (Positive Control):** human serum with IgG reactive to CCP, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening or for 12 months (aliquotted) at –20°C.

L2KPI2: 1 set

For the current control ranges in U/mL, please refer to the control insert.

Aliquot Labels with barcodes are supplied with the kit, for use with the Adjustors and Controls. Before use, place the appropriate Aliquot Labels on test tubes, so the barcodes can be read by the barcode reader on the IMMULITE 2000.

Autoantibody Sample Diluent (L2A1Z)

For the on-board dilution of patient samples and controls. 50 mL concentrated (ready-to-use) protein/buffer matrix. Stable

at 2–8°C for 30 days after opening or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KPI2: 1 vial

Barcode labels are provided for use with the diluent. Before use, place an appropriate label on a 16 × 100 mm test tube, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

L2KPI2: 3 labels

**Kit Components
Supplied Separately**

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

L2ZT: 250 Sample Diluent Test Tubes (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Sample Diluent Tube Caps

Also Required

Distilled or deionized water; test tubes.

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual.

See the IMMULITE 2000 Systems Operator's Manual for: preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Recommended Adjustment Interval:
2 weeks

Quality Control Samples: The controls supplied with the kit should be used as quality control material to monitor assay performance.

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency.

Interpretation of Results

The cutoff of the IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG assay was determined with positive and negative patient samples by a ROC analysis, with a balanced consideration of sensitivity and specificity.

Reactive: A result greater than or equal to 4.00 U/mL is considered to be “reactive”, and indicates that anti-CCP IgG antibodies were detected in the sample.

Non-reactive: A result less than 4.00 U/mL is considered to be “nonreactive”, and indicates that anti-CCP IgG antibodies were not detected in the sample.

The Anti-CCP IgG results determined for a given specimen with assays from different manufacturers can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. Therefore, the results reported by the laboratory to the physician should include: "The following results were obtained with the IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG assay. Results obtained from other manufacturers' assay methods may not be used interchangeably."

Expected Values

A total of 197 serum samples from presumed healthy male (n = 99) and female (n = 98) donors were analyzed using the IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG assay. The results from this study suggest a median of < 1.50 U/mL and a nonparametric 2.5th–97.5th percentile range of < 1.50–1.93 U/mL.

Consider these limits as *guidelines* only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

Limitations

Anti-CCP IgG test results alone are not sufficient to diagnose a patient with rheumatoid arthritis. Diagnosis should be made by the physician only after all clinical and laboratory findings have been evaluated.

Lipemic, hemolyzed or grossly contaminated samples may give erroneous results.

The results in HIV patients, in patients undergoing immunosuppressive therapy, or in patients with other disorders leading to immunosuppression, should be interpreted with caution.

The performance characteristics of this assay have not been established for use with specimens from neonates, cord blood, or pretransplant patients.

Heterophilic antibodies in human serum can react with the immunoglobulins included in the assay components causing interference with *in vitro* immunoassays. [See Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic

antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Samples from patients routinely exposed to animals or animal serum products can demonstrate this type of interference potentially causing an anomalous result. These reagents have been formulated to minimize the risk of interference; however, potential interactions between rare sera and test components can occur. For diagnostic purposes, the results obtained from this assay should always be used in combination with the clinical examination, patient medical history, and other findings.

Performance Data

See Tables and Graphs for data *representative* of the assay's performance. Results are expressed in U/mL. (Unless otherwise noted, all were generated on serum samples collected in tubes without gel barriers or clot-promoting additives.)

Reportable Range: 1.50–200 U/mL

The assay is traceable to an internal standard manufactured using qualified materials and measurement procedures.

Analytical Sensitivity: Limit of Blank (highest value expected for a sample with no analyte; determined in accordance with CLSI EP17-A¹⁰): 0.26 U/mL

Limit of Detection (lowest detectable concentration; determined in accordance with CLSI EP17-A¹⁰): 1.50 U/mL

Functional Sensitivity: (concentration with 20% coefficient of variation (CV) determined):¹⁰ 2.34 U/mL

Precision: Precision was evaluated according to CLSI guideline EP5-A2.¹¹ Serum samples were assayed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, using 3 lots for a total of 40 runs and 80 replicates. (See Precision table.)

Specificity: The specificity assessment of the IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG assay was conducted on 8 subgroups of patients (n = 40) with potentially cross-reacting conditions and disease states where other autoantibodies may be present in the patient samples. The following disease states were evaluated: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Sjogren's Syndrome, Lyme Disease, Osteoarthritis, Scleroderma, Polymyositis, Thyroiditis and Mononucleosis.

Disease State	Total Tested (n)	Positive (n)
SLE	5	0
Sjogren's Syndrome	5	1
Lyme Disease	5	1
Osteoarthritis	5	0
Scleroderma	5	0
Polymyositis	5	1
Thyroiditis	5	0
Mononucleosis	5	0

Three out of 40 samples (1 Sjogren's syndrome; 1 Lyme Disease, and 1 Polymyositis) yielded positive results. All samples were also evaluated on a commercially available FDA-cleared predicate testing device for Anti-CCP. The three positive samples were confirmed positive by the predicate testing device.

Bilirubin: Presence of conjugated and unconjugated bilirubin in concentrations up to 20 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Biotin: Specimens that contain biotin at a concentration of 3500 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to incorrect results for patient samples.

Hemolysis: Presence of hemoglobin in concentrations up to 500 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Lipemia: Presence of triglycerides in concentrations up to 1500 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

Rheumatoid Factor: Evaluation of high levels of endogenous rheumatoid factor (RF) was achieved by screening RF positive samples and diluting them to 200 IU/mL. No clinically significant changes were observed.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, 39 matched sets of apparently healthy donors were drawn into, heparinized (Li Heparin), EDTA, and BD SST Vacutainer® tubes. Twenty percent of these samples were spiked to achieve anti-CCP levels across the reportable range. All samples were analyzed by the IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG assay, with the following results:

(Li Heparin) = 1.02 (Serum) – 0.46 U/mL
r = 1.000

(SST) = 1.02 (Serum) – 0.52 U/mL
r = 1.000

(EDTA) = 1.01 (Serum) – 0.31 U/mL
r = 1.000

Means:

52.3 U/mL (Serum)
52.9 U/mL (Li Heparin)
53.0 U/mL (SST)
52.2 U/mL (EDTA)

This study showed 100% positive and negative agreements between all samples collected in Serum, SST, EDTA and Lithium Heparin.

Method Comparison : The IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG assay was compared to a commercially available Axis-Shield DIASTAT Anti-CCP IgG assay on 457 patient samples.

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

	Non-Reac	% Positive Agreement	% Negative Agreement
DIAGNOSTIC	Reac		
Positive	187	13	93.5%
Negative	14	243	94.6%

Total Agreement: 94.1%

Clinical Performance: The assay was performed on the IMMULITE 2000 to assess the clinical sensitivity and specificity of well-characterized samples.

A total of 457 patient serum samples were collected for the study. 257 samples were rheumatoid arthritis (RA) positive¹² and the remaining 200 samples were from apparently healthy donors (non-RA). RA positive patients were classified according to the ACR criteria.¹²

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

Clinical Status	Reac	Non-Reac	Sensitivity	Specificity
Positive	201	56	78.2%	99.5%
Negative	1	199		

References

1) Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1351-62. 2) Kroot EJJA, de Jong BAW, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1831-5. 3) Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, et al. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem.* 2001;47:1089-93. 4) Visser H, Cessie S, Vols K, Breedveld F, Hazes J. How to diagnose rheumatoid arthritis early. *Arthritis Rheum.* 2002;46:357-65. 5) Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-associated anti-filaggrin autoantibodies are postrationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol.* 1999;162:585. 6) Vincet C, Simon M, Sebbag M, et al. Immunoblotting detection of autoantibodies to human epidermis filaggrin: a new diagnostic test for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:838-46. 7) Silveira I.G., Burlingame R.W., von Muhlen C.A., Bender A.L. and Staub, H.L. (Feb 2007). "Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested RF." *Clin. Rheumatol.* DOI 10.1007/s10067-007-0601-6. 8) Avouac J, Gossec L, Dougados M (July 2006). "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review." *Ann. Rheum. Dis.* 65 (7): 845-51. 9) Data on file at Siemens Healthcare Diagnostics. 10) CLSI. Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A Vol. 24 (No. 34). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2004. 11) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Evaluation of Precision Performance of Clinical Devices; Approved Guideline. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 1999. NCCLS Document EP5-A. 12) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24. 13) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. *MMWR*, 1988;37:377-82, 387-8.

14) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3. 15) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

Available outside the United States only. For technical assistance, contact your National Distributor.

siemens-healthineers.com

The Quality System of Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. is certified to ISO 13485.

Tables and Graphs

Precision (U/mL) – Serum Pool

	Mean ³	Within-Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	%CV ⁵	SD	%CV
1	2.77	0.25	9.0	0.51	18.5
2	4.93	0.21	4.3	0.45	9.1
3	8.92	0.34	3.8	0.53	5.9
4	38.6	1.58	4.1	2.21	5.7
5	148	5.54	3.7	8.15	5.5

Deutsch. Precision: ¹Intra-Assay, ²Gesamt, ³Mittelwert, ⁴SD (Standardabweichung), ⁵CV (Variationskoeffizient).

Español. Precision: ¹Intraensayo, ²Total, ³Media, ⁴DS, ⁵CV.

Français. Precision: ¹Intraessai, ²Total, ³Moyenne, ⁴SD, ⁵CV.

Italiano. Precision: ¹Intra-serie, ²Totale, ³Media, ⁴SD (Deviazione Standard), ⁵CV (Coefficiente di Variazione).

Português. Precisão: ¹Entre-ensaios, ²Total, ³Média, ⁴Desvio padrão, ⁵Coefficiente de variação.

Deutsch

Verwendungszweck: Der IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Test ist ein immunologischer *in vitro*-Test für die semiquantitative Bestimmung von IgG-Autoantikörpern gegen CCP (Cyclic Citrullinated Peptide) in Humanserum (einschließlich Serumseparatorröhrchen) oder Humanplasma (EDTA oder Lithiumheparin) auf den IMMULITE 2000-Systemanalysatoren. Der Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern unterstützt die Diagnose rheumatoider Arthritis (RA) und sollte in Verbindung mit weiteren klinischen Informationen verwendet werden. Die Konzentrationen von Autoantikörpern sind ein Parameter in einem komplexen Diagnoseverfahren, das weitere klinische Ergebnisse sowie Laboruntersuchungen einschließt.

Artikelnummer: **L2KPI2** (200 Tests)

Testcode: **CCP** Farbe: **Rot**

Zusammenfassung und Erläuterung

Anti-CCP-IgG-Antikörper (Anti-Cyclic Citrullinated Peptide) sind ein spezifischer Marker der rheumatoiden Arthritis, einer Erkrankung, von der ca. ein Prozent der Weltbevölkerung betroffen ist.¹ Studien haben gezeigt, dass Anti-CCP-IgG-Antikörper bereits in den Frühstadien der rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden können²⁻⁴ und dies auf einen progressiveren Verlauf der Erkrankung hinweist.⁴

Das Epitop für CCP stammt aus einem Vorläuferprotein von Filaggrin, einer Gruppe von Proteinen, die Filamente aggregieren. Im fortgeschrittenen Stadium der epidermalen Differenzierung werden in Filaggrin enthaltene Argininreste zu Citrullin deiminiert.⁵ Gegen Citrullin-haltige Peptidsequenzen der wesentlichen antigenen Epitope gerichtete Autoantikörper sind bei betroffenen Patienten ein spezifischer Marker der rheumatoiden Arthritis.^{5,6}

Verschiedene Studien haben bei der Diagnose rheumatoider Arthritis (RA) für Anti-CCP eine Sensitivität von 41 bis 89 % und eine Spezifität von 89 bis 99 % ergeben.⁷ Da ACPA (Anti-Cyclic Citrullinated Protein Antibodies) eine höhere Spezifität als der Rheumafaktor (RF) aufweisen, werden sie zur Unterscheidung verschiedener Ursachen der Arthritis verwendet.⁸

Methodik

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG ist ein sequenzieller festphasengebundener Chemilumineszenz-Immunoassay mit zwei Durchläufen. Die Festphase, eine Polystyrolkugel, ist mit CCP-Antigen (Cyclic Citrullinated Peptide) beschichtet. Die Flüssigphase enthält zwei Reagenzien: 1) Pufferlösung auf Proteinbasis und 2) alkalische Phosphatase (aus Kälberdarm) konjugiert mit monoklonalen Anti-Human-IgG-Antikörpern (Maus) in Pufferlösung.

Im ersten Inkubationsschritt wird die Patientenprobe zusammen mit der Pufferlösung und der beschichteten Kugel 30 Minuten lang inkubiert. Während dieser Zeit binden in der Probe vorhandene humane IgG-Antikörper an CCP auf der Kugel. Ungebundene Bestandteile der Probe werden anschließend durch einen zentrifugalen Waschschrift entfernt.

Im zweiten Schritt werden dem Reaktionsgefäß Enzym-markierte monoklonale Anti-Human-IgG Antikörper (Maus) zugegeben und für weitere 30 Minuten inkubiert. Diese Enzym-markierten, monoklonalen Anti-Human-IgG-Antikörper (Maus) binden auf der Kugel immobilisiertes Anti-CCP-IgG. Nicht gebundenes Enzymkonjugat wird durch einen weiteren zentrifugalen Waschschrift entfernt. Abschließend wird dem Reaktionsgefäß mit der Kugel das Chemilumineszenzsubstrat zugegeben und ein der Menge des gebundenen Enzyms proportionales Signal generiert.

Inkubationszyklen: 2 × 30 Minuten

Dauer bis zum ersten Ergebnis:

65 Minuten

Probengewinnung

Zur Klärung von lipämischen Proben wird der Einsatz einer Ultrazentrifuge empfohlen.

Hämolytische oder stark kontaminierte Proben können zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zur Bildung von Fibringerinnseln führen. Um falsche Ergebnisse infolge von Fibringerinnseln zu vermeiden, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können in Abhängigkeit von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physikalische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und/oder Antikoagulanzen) zu differierenden Werten führen. IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG wurde nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen getestet. Details der getesteten Röhrchentypen sind dem Kapitel „Alternative Probenotypen“ zu entnehmen.

Erforderliche Menge: 5 µl Serum oder Plasma (EDTA und Lithiumheparin). Nach automatischer Vorverdünnung werden 10 µl der verdünnten Probe für den Immunoassay verwendet.

Faktor der automatischen Vorverdünnung: 40

Lagerung: Serum 2 Tage bei Raumtemperatur, 7 Tage bei 2–8°C oder bis zu 12 Monate bei maximal –20°C.⁹

Plasma 2 Tage bei Raumtemperatur, 7 Tage bei 2–8°C oder bis zu 8 Monate bei maximal –20°C.⁹

Bei Serum- und Plasmaproben, die 4 Gefrier-/Auftauzyklen unterzogen wurden, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet.⁹

Aufgetaute Proben gründlich mischen und zentrifugieren.

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

In vitro-Diagnostikum.



VORSICHT! BIOLOGISCHES RISIKOMATERIAL

Enthält Material humanen Ursprungs. Alle Blutspenden oder Blutkomponenten menschlicher Herkunft wurden nach FDA-genehmigten Methoden auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen die HI-Viren Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2) sowie von Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg) und Antikörpern gegen den Hepatitis C-Virus (HCV) getestet. Die Testergebnisse waren negativ (nicht wiederholt reaktiv). Durch keinen Test kann das Vorhandensein dieser oder anderer infektiöser Stoffe vollständig ausgeschlossen werden. Dieses Material ist mit den üblichen Vorsichtsmaßnahmen und gemäß der allgemein anerkannten guten Laborpraxis zu handhaben.¹³⁻¹⁵

VORSICHT: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und ist daher als potenziell infektiös zu behandeln.



Warnung! Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Hautkontakt. Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. Schutzhandschuhe/ Schutzbekleidung/Augenschutz/ Gesichtsschutz tragen. Freisetzung in die Umwelt vermeiden. BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen. **Enthält:** Natriumazid, 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on; Anti-CCP-IgG-Kalibratoren

H302 + H312, H411

P280, P273, P301 + P312, P302 + P312, P501

Reagenzien: Bei 2–8°C lagern. Unter Einhaltung der geltenden gesetzlichen Vorschriften entsorgen.

Vorsicht: Dieses Produkt enthält Material tierischen Ursprungs und ist daher als potenziell infektiös zu behandeln.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf siemens-healthineers.com.

Die generell geltenden Vorsichtsmaßnahmen sind einzuhalten, und alle Komponenten als potenziell infektiös zu behandeln. Alle aus menschlichem Blut gewonnenen Materialien wurden auf Syphilis, Antikörper gegen HIV-1 und HIV-2, Hepatitis-B-Oberflächenantigen und Hepatitis-C-Antikörper untersucht und negativ befundet.

Bestimmten Komponenten wurde Natriumazid in Konzentrationen von weniger als 0,1 g/dl als Konservierungsmittel hinzugefügt. Um die Bildung potenziell explosiver Metallazide in Blei- und Kupferrohren zu vermeiden, sollten die Reagenzien nur zusammen mit reichlich Wasser in die Kanalisation entsorgt und nachgespült werden.

Chemilumineszenzsubstrat:

Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage)

Wasser: Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Im Lieferumfang enthalten

Die Bestandteile sind aufeinander abgestimmt. Die Etiketten auf der Innenverpackung werden zur Testdurchführung benötigt.

Anti-CCP-IgG Kugel-Container (L2PI12)

Barcodiert. 200 Kugeln, beschichtet mit CCP-Antigen (Cyclic Citrullinated Peptide). Bei 2 bis 8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KPI2: 1 Packung

Anti-CCP-IgG-Reagenzbehälter (L2PIA2)

Barcodiert. 11,5 ml Protein-Puffer-Matrix und 11,5 ml alkalische Phosphatase (Kälberdarm) konjugiert mit monoklonalen Anti-Human-IgG-Antikörpern (Maus) in Pufferlösung. Bei 2 bis 8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KPI2: 1 Behälter

Vor Gebrauch den Aufkleber an der Perforation abreißen, ohne dabei den Barcode zu beschädigen. Die Folie

von der Oberseite des Behälters entfernen. Den Schiebedeckel nach unten in die Führung des Reagenzdeckels einrasten lassen.

Anti-CCP-IgG-Kalibratoren (LPIL, LPIH)

Zwei Fläschchen (niedrig und hoch) mit lyophilisiertem Anti-CCP-IgG positivem Humanserum in Pufferlösung (mit Konservierungsmittel). Mindestens 30 Minuten vor der Verwendung jedes Fläschchen mit 2,0 ml destilliertem oder deionisiertem Wasser rekonstituieren. Durch vorsichtiges Schwenken oder Invertieren gründlich mischen, bis das lyophilisierte Material vollständig aufgelöst ist. (Eine weitere Verdünnung ist nicht erforderlich.) 30 Tage nach der Rekonstitution bei 2 bis 8°C oder 12 Monate bei –20°C (aliquotiert) haltbar.

L2KPI2: 1 Satz

Anti-CCP-IgG-Kontrollen (LPIC1, LPIC2)

Zwei Fläschchen mit jeweils 2 ml. **LPIC1 (Negativkontrolle):** Anti-CCP-IgG-negatives Humanserum (mit Konservierungsmittel). **LPIC2 (Positivkontrolle):** Anti-CCP-IgG-positives Humanserum (mit Konservierungsmittel). 30 Tage nach dem Öffnen bei 2 bis 8°C oder 12 Monate bei –20°C (aliquotiert) haltbar.

L2KPI2: 1 Satz

Die aktuellen Kontrollwerte in U/ml sind in der Packungsbeilage der Kontrollen enthalten.

Etiketten mit Barcodes für portionierte Kalibratoren und Kontrollen sind im Kit enthalten. Vor dem Gebrauch ein entsprechendes Etikett so auf ein Teströhrchen kleben, dass es vom eingebauten Barcode Reader des IMMULITE 2000 Systems gelesen werden kann.

Autoantikörper-Verdünnungspuffer (L2A1Z)

Zur automatischen Verdünnung von Patientenproben und Kontrollen im System. 50 ml konzentrierte (gebrauchsfertige) Protein-Puffer-Matrix. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2 bis 8°C oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert) haltbar.

L2KPI2: 1 Fläschchen

Barcode Etiketten für den Verdünnungspuffer werden

mitgeliefert. Vor dem Gebrauch ein entsprechendes Etikett so auf ein Teströhrchen (16 × 100 mm) kleben, dass es vom eingebauten Barcode Reader des IMMULITE 2000 Systems gelesen werden kann.
L2KPI2: 3 Etiketten

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substratmodul
L2PWSM: Waschmodul
L2KPM: Reinigungsmodul
LRXT: (Einmal-) Reaktionsgefäße
L2ZT: 250 Teströhrchen (16 × 100 mm) für die Probenverdünnung
L2ZC: 250 Verschlusskappen für die Röhrchen zur Probenverdünnung
Ebenfalls erforderlich
Destilliertes oder deionisiertes Wasser;
Teströhrchen.

Testdurchführung

Um eine optimale Funktion des Systems zu gewährleisten ist sicherzustellen, dass alle im Handbuch des IMMULITE 2000-Systems beschriebenen regelmäßigen Wartungen regelmäßig durchgeführt werden.

Das Handbuch des IMMULITE 2000-Systems enthält Angaben zur Vorbereitung, Einrichtung, Verdünnung, Kalibration, Testdurchführung und Qualitätskontrollverfahren.

Empfohlenes Kalibrationsintervall:
2 Wochen

Qualitätskontrollproben: Die im Kit enthaltenen Kontrollen sollten zur Qualitätskontrolle für die Überwachung des Testsystems verwendet werden.

Jeweils gültige gesetzlichen Bestimmungen oder Akkreditierungsanforderungen sind bei der Festlegung der Intervalle zur Durchführung der Qualitätskontrollen zu berücksichtigen.

Interpretation der Ergebnisse

Der Cutoff des IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Tests wurde anhand positiver und negativer Patientenproben mittels ROC-Analyse bei ausgeglichener

Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Reaktiv: Ein Ergebnis $\geq 4,00$ U/ml wird als „reaktiv“ betrachtet und zeigt an, dass in der Probe Anti-CCP-IgG-Antikörper nachgewiesen wurden.

Nicht reaktiv: Ein Ergebnis $< 4,00$ U/ml wird als „nicht reaktiv“ betrachtet und zeigt an, dass in der Probe keine Anti-CCP-IgG-Antikörper nachgewiesen wurden.

Die für eine bestimmte Probe mit Tests unterschiedlicher Hersteller ermittelten Anti-CCP-IgG-Ergebnisse können je nach Testmethode und Reagenzspezifität unterschiedlich ausfallen. Die dem Arzt vom Labor übermittelten Ergebnisse sollten daher den folgenden Hinweis enthalten: „Die nachfolgenden Ergebnisse wurden mit dem IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Test ermittelt. Ergebnisse, die mit Methoden anderer Hersteller ermittelt wurden, sind nicht untereinander austauschbar.“

Referenzwerte

Insgesamt 197 serumproben von offensichtlich gesunden Männern ($n = 99$) und Frauen ($n = 98$) wurden mit dem IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Test untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen Median von $< 1,50$ U/ml und einen Bereich zwischen der nicht-parametrischen 2,5 und 97,5. Perzentile von $< 1,50$ bis 1,93 U/ml.

Diese Grenzwerte sind lediglich als *Richtlinien* aufzufassen. Jedes Labor sollte seine eigenen Referenzbereiche etablieren.

Grenzen der Methode

Die Ergebnisse von Anti-CCP-IgG-Tests sind für die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis alleine nicht ausreichend. Für eine Diagnose sollten vom Arzt alle vorliegenden klinischen Daten und Laborbefunde berücksichtigt werden.

Lipämische, hämolytische oder stark kontaminierte Proben können zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

Die Ergebnisse von HIV-Patienten, Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, oder Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu

einer Immunsuppression führen, sind mit Vorbehalt zu interpretieren.

Die Leistungsdaten dieses Tests wurden nicht für die Verwendung mit Proben von Neugeborenen, aus Nabelschnurblut oder von Prä-Transplantationspatienten etabliert.

Heterophile Antikörper in Humanserum können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und zu Interferenzen innerhalb des *in vitro*-Immunoassays führen. [Siehe Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33]. Proben von Patienten, die häufig mit Tieren oder Tierserumprodukten in Kontakt kommen, können diese Art von Interferenzen verursachen und zu anormalen Resultaten führen. Diese Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potenziell Interaktionen zwischen seltenen Seren und Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit diesem Test erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden verwendet werden.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit repräsentativen Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind in U/ml angegeben. (Alle Daten wurden – sofern nicht anders angegeben – aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

Messbereich: 1,50 bis 200 U/ml

Die Methode ist rückführbar auf einen internen Standard, der mittels qualifizierter Materialien und Messmethoden hergestellt wurde.

Analytische Sensitivität: Analytische Sensitivität (entspricht der höchsten zu erwartenden Konzentration für analytfreie Proben; Bestimmung gemäß CLSI EP17-A¹⁰): 0,26 U/ml

Untere Nachweisgrenze (niedrigste nachweisbare Konzentration; Bestimmung gemäß CLSI EP17-A¹⁰): 1,50 U/ml

Funktionelle Sensitivität: (Bestimmung der Konzentration mit einem

Variationskoeffizienten von 20 %):¹⁰
2,34 U/ml

Präzision: Die Präzision wurde entsprechend der CLSI-Richtlinie EP5-A2 ausgewertet.¹¹ Serumproben wurden innerhalb von 20 Tagen in zwei Serien pro Tag mit 3 Chargen in Doppelbestimmung gemessen (insgesamt 40 Bestimmungen und 80 Replikate). (Siehe Tabelle „Präzision“.)

Spezifität: Die Spezifitätsbewertung für den IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Test wurde anhand von 8 Untergruppen von Patienten (n = 40) mit potenziell Kreuzreaktionen auslösenden Erkrankungen durchgeführt, wobei in den Patientenproben möglicherweise andere Autoantikörper vorhanden waren. Folgende Erkrankungen wurden ausgewertet: Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom, Lyme-Borreliose, Osteoarthritis, Sklerodermie, Polymyositis, Thyreoiditis und Mononucleosis.

Erkrankung	Tests insgesamt (n)	Positiv (n)
SLE	5	0
Sjögren-Syndrom	5	1
Lyme-Borreliose	5	1
Osteoarthritis	5	0
Sklerodermie	5	0
Polymyositis	5	1
Thyreoiditis	5	0
Mononucleosis	5	0

Drei von 40 Proben (1 Sjögren-Syndrom, 1 Lyme-Borreliose und 1 Polymyositis) ergaben positive Ergebnisse. Alle Proben wurden auch auf einem kommerziell verfügbaren und von der FDAfreigegebenen Vergleichstestgerät für Anti-CCP ausgewertet. Die drei positiven Proben wurden über das Vergleichstestgerät als positiv bestätigt.

Bilirubin: Konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 20 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Biotin: Proben, die Biotin in einer Konzentration von 3500 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Größere Biotin-Konzentrationen als diese können zu falschen Ergebnissen bei Patientenproben führen.

Hämolyse: Hämoglobin hat in Konzentrationen bis zu 500 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride haben in Konzentrationen bis zu 1500 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Rheumafaktor: Für die Auswertung hoher Konzentrationen endogener Rheumafaktoren (RF) wurden RF-positive Proben untersucht und auf 200 IU/ml verdünnt. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede beobachtet.

Alternative Probentypen: Zur Abschätzung der Auswirkungen alternativer Probentypen wurden 39 Proben von offensichtlich gesunden Spendern in heparinisierte (Li Heparin), EDTA und BD SST Vacutainer-Röhrchen entnommen. Zwanzig Prozent dieser Proben wurden mit Anti-CCP-Konzentrationen innerhalb des gesamten Messbereichs aufgestockt. Alle Proben wurden mit dem IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Test getestet, und es wurden folgende Ergebnisse gefunden:

(Li Heparin) = 1,02 (Serum) – 0,46 U/ml
r = 1,000

(SST) = 1,02 (Serum) – 0,52 U/ml
r = 1,000

(EDTA) = 1,01 (Serum) – 0,31 U/ml
r = 1,000

Mittelwerte:

52,3 U/ml (Serum)
52,9 U/ml (Li Heparin)
53,0 U/ml (SST)
52,2 U/ml (EDTA)

Diese Studie ergab 100 % positive und negative Übereinstimmungen zwischen allen in Serum-, SST-, EDTA- und Lithium-Heparin-Röhrchen entnommenen Proben.

Methodenvergleich: Der IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG-Test wurde mit dem kommerziell verfügbaren Axis-Shield DIASTAT Anti-CCP IgG-Test bei 457 Patientenproben verglichen.

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

			% positive Nicht Übereins- timmung	% negative Übereins- timmung
DIASTAT	Reakt.	reakt.		
Positiv	187	13	93,5 %	94,6 %
Negativ	14	243		

Gesamtübereinstimmung: 94,1 %

Klinische Bewertung: Der Test wurde auf dem IMMULITE 2000-System ausgeführt, um die klinische Sensitivität und Spezifität gut charakterisierter Proben auszuwerten.

Für die Studie wurden insgesamt 457 Serumproben von Patienten entnommen. 257 Proben ergaben ein positives Ergebnis für rheumatoide Arthritis (RA)¹², und die anderen 200 Proben stammten von offensichtlich gesunden Spendern (keine RA). RA-positive Patienten wurden nach den ACR-Kriterien klassifiziert.¹²

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

Klinischer Zustand	Reakt.	Nicht reakt.	Sensitivität	Spezifität
Positiv	201	56	78,2 %	99,5 %
Negativ	1	199		

Technische Unterstützung

Technische Unterstützung erhalten Sie von Ihrem Distributor vor Ort.

siemens-healthineers.com

Das Qualitätsmanagement-System der Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. ist zertifiziert nach DIN EN ISO 13485.

Español

Uso previsto: El ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG es un inmunoensayo de diagnóstico *in vitro* para la determinación semicuantitativa de anticuerpos específicos de la clase IgG frente al péptido cíclico citrulinado (CCP) en suero (incluidos los tubos con separadores de suero) o plasma (EDTA o heparina de litio) humano en los analizadores de los sistemas IMMULITE 2000. La detección de anticuerpos anti-CCP se utiliza como ayuda en el diagnóstico de la artritis reumatoide (AR) y debería utilizarse en

combinación con otros datos clínicos. Los niveles de autoanticuerpos representan un parámetro dentro de un proceso de diagnóstico multidisciplinar, que abarca evaluaciones tanto clínicas como de laboratorio.

Referencia: **L2KPI2** (200 pruebas)

Código de la prueba: **CCP** Color: **Rojo**

Resumen y explicación de la prueba

Los anticuerpos IgG anti-péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) son un marcador específico de la artritis reumatoide, una enfermedad que afecta al uno por ciento de la población mundial¹. Los estudios demuestran que la presencia de anticuerpos IgG anti-CCP puede detectarse en fases tempranas de la artritis reumatoide²⁻⁴ y es indicativa de una forma más progresiva de la enfermedad⁴.

El epítipo para CCP procede de una proteína precursora perteneciente a las filagrinas, un grupo de proteínas agregantes de filamentos. Durante la fase final de la diferenciación de las células epidérmicas, los residuos de arginina en las filagrinas se deiminizan a citrulina⁵. Los autoanticuerpos dirigidos a secuencias de péptidos que contienen citrulina en los principales epítopos antigénicos son marcadores de la artritis reumatoide en los pacientes afectados^{5,6}.

Diversos estudios han demostrado una sensibilidad entre el 41 y el 89% y una especificidad entre el 89 y el 99% de anti-CCP para la diagnosis de la RA⁷. Dado que los anticuerpos anti-proteínas cíclicas citrulinadas (ACPA) son más específicos que el factor reumatoide (FR), se utilizan para distinguir las diferentes causas de la artritis⁸.

Principio del ensayo

El ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG es un ensayo quimioluminiscente inmunométrico secuencial de dos ciclos en fase sólida. La fase sólida, una microesfera de poliestireno, está recubierta de antígeno péptido cíclico citrulinado (CCP). La fase líquida consta de dos reactivos: 1) tampón proteico y 2) fosfatasa alcalina (intestino bovino

de ternero) conjugada con anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG humana.

En el primer ciclo, la muestra del paciente y el tampón se incuban junto con la microesfera recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la IgG humana de la muestra se une al CCP de la microesfera. La muestra no unida se elimina entonces mediante lavados por centrifugación.

En el segundo ciclo, el anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG humana conjugado con enzimas se añade al tubo de reacción original para incubar 30 minutos más. El anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG humana conjugado con enzimas se une a la IgG anti-CCP inmovilizada en la microesfera. El conjugado de enzima no unida se elimina mediante lavados por centrifugación. Finalmente, el sustrato quimioluminiscente se añade al tubo de reacción que contiene la microesfera y la señal se genera en proporción a la cantidad de enzima unida.

Ciclos de incubación: 2 × 30 minutos

Tiempo para el primer resultado:

65 minutos

Recogida de la muestra

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas.

Las muestras hemolizadas o claramente contaminadas pueden generar resultados erróneos.

La centrifugación de las muestras de suero antes de que se forme el coágulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se haya formado el coágulo completamente antes de centrifugar las muestras. Algunas muestras, particularmente aquellas de pacientes sometidos a terapia anticoagulante, pueden requerir mayor tiempo de coagulación.

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluidos separadores de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG no ha sido

analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos de tubos que se han analizado, consultar la sección sobre tipos de muestras alternativas.

Volumen requerido: 5 µl de suero o plasma (EDTA y heparina de litio). Después de la predilución automática se utilizan 10 µl de muestra diluida para el inmunoensayo.

Factor de predilución automática: 40

Conservación: Suero durante 2 días a temperatura ambiente, 7 días a 2–8°C; o hasta 12 meses a una temperatura inferior o igual a –20°C⁹.

Plasma durante 2 días a temperatura ambiente, 7 días a 2–8°C; o hasta 8 meses a una temperatura inferior o igual a –20°C⁹.

Cuando se sometieron muestras de suero y de plasma a 4 ciclos de congelación/descongelación, no se observaron diferencias clínicamente significativas⁹.

Mezclar bien las muestras descongeladas y centrifugarlas.

Advertencias y precauciones

Para su uso en el diagnóstico *in vitro*.



¡PRECAUCIÓN! RIESGO BIOLÓGICO POTENCIAL

Contiene material de origen humano. Cada donación de sangre humana o componente sanguíneo ha sido probada por métodos aprobados por la FDA con el fin de detectar la presencia de anticuerpos de los virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), así como el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo frente al virus de la hepatitis C (VHC). Los resultados de estas pruebas fueron negativos (no repetidamente reactivos). Ninguna prueba ofrece total garantía de que en las muestras no haya estos agentes infecciosos u otros; por tanto, este material se deberá manipular conforme a las prácticas recomendables de laboratorio y las precauciones universales.¹³⁻¹⁵

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debería manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.



H302 + H312, H411

P280, P273, P301 + P312, P302 + P312, P501

¡Advertencia! Nocivo en caso de ingestión o en contacto con la piel. Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Evitar su liberación al medio ambiente. EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: azida de sodio, 2-metil-2H-isotiazol-3-ona; Ajustadores para Anti-CCP IgG

Reactivos: Conservar de 2 a 8°C. Desechar de acuerdo con la legislación vigente.

Precaución: Este dispositivo contiene material de origen animal y debería manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en siemens-healthineers.com.

Seguir las precauciones universales y manipular todos los componentes como si fueran capaces de transmitir agentes infecciosos. Los materiales derivados de sangre humana han sido analizados y son negativos para sífilis, para anticuerpos frente al VIH 1 y 2, para el antígeno de superficie de la hepatitis B y para los anticuerpos de la hepatitis C.

Se ha utilizado azida sódica, en concentraciones menores a 0,1 g/dl, como conservante. Para su eliminación, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la formación de residuos de azidas metálicas, potencialmente

explosivas, en las cañerías de cobre y plomo.

Sustrato quimioluminiscente: Evitar la contaminación y la exposición a la luz directa del sol. (Ver el prospecto.)

Agua: Usar agua destilada o desionizada.

Materiales suministrados

Los componentes representan un juego completo. Las etiquetas incluidas en la caja son necesarias para el ensayo.

Cartucho de microesferas para Anti-CCP IgG (L2PI12)

Con código de barras. 200 microesferas, recubiertas de antígeno péptido cíclico citrulinado (CCP). Estable de 2 a 8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KPI2: 1 cartucho

Cuña de reactivos para Anti-CCP IgG (L2PIA2)

Con código de barras. 11,5 ml de matriz proteica en tampón y 11,5 ml de fosfatasa alcalina (intestino bovino de ternero) conjugada con anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG humana en tampón. Estable de 2 a 8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KPI2: 1 vial

Antes de usar, cortar la parte superior de la etiqueta por la perforación, sin dañar el código de barras. Quitar el precinto de la parte superior de la cuña; encajar la cubierta deslizante en las rampas de la tapa del reactivo.

Ajustadores para Anti-CCP IgG (LPIL, LPIH)

Dos viales (bajo y alto) de suero humano liofilizado con IgG reactiva a CCP, en tampón con conservante. Al menos 30 minutos antes de su uso, reconstituir cada vial con **2,0** ml de agua destilada o desionizada. Mezclar por agitación o inversión suave hasta disolver completamente el material liofilizado. (No es necesaria una mayor dilución.) Estable de 2 a 8°C durante 30 días después de la reconstitución, o hasta 12 meses (alícuotados) a -20°C.

L2KPI2: 1 juego

Controles para Anti-CCP IgG (LPIC1, LPIC2)

Dos viales con 2 ml cada uno.

LPIC1 (Control negativo): Suero humano no reactivo a IgG anti-CCP, con conservante. **LPIC2 (Control positivo):** Suero humano con IgG reactiva a CCP, con conservante. Estable de 2 a 8°C durante 30 días después de la apertura, o hasta 12 meses (alícuotados) a -20°C.

L2KPI2: 1 juego

Para los rangos de control actuales en U/ml, consultar el prospecto del control.

Con el kit se suministran etiquetas con códigos de barras para su uso con las alícuotas de ajustadores y controles. Antes de usarlas, colocar las etiquetas a las alícuotas apropiadas en los tubos de ensayo, de manera que el lector del instrumento pueda leer los códigos de barras en el sistema IMMULITE 2000.

Diluyente de muestras de autoanticuerpos (L2A1Z)

Para la dilución en el instrumento de las muestras de pacientes y controles. 50 ml de matriz proteica en tampón concentrado (listo para su uso). Estable de 2 a 8°C durante 30 días después de la apertura, o hasta 6 meses (alícuotados) a -20°C.

L2KPI2: 1 vial

Se suministran etiquetas de códigos de barras para su uso con este diluyente. Antes de usarlo, colocar la etiqueta de código de barras adecuada en un tubo de ensayo de 16 × 100 mm, de manera que el lector del instrumento pueda leer el código de barras.

L2KPI2: 3 etiquetas

Componentes del kit que se suministran por separado

L2SUBM: Sustrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de aguja

L2KPM: Kit de limpieza de aguja

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

L2ZT: 250 tubos de diluyente de muestras (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 tapones para tubos de diluyente de muestras

También necesario

Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo.

Procedimiento del ensayo

Tener en cuenta que para un óptimo funcionamiento es importante realizar todos los procedimientos de mantenimiento rutinario definidos en el Manual del usuario de los sistemas IMMULITE 2000.

Consultar el Manual del usuario de los sistemas IMMULITE 2000 para: la preparación, instalación, diluciones, ajuste, análisis y procedimientos de control de calidad.

Intervalo de ajuste recomendado:
2 semanas

Muestras de control de calidad: Los controles suministrados con el kit deben utilizarse como material de control de calidad con el objetivo de monitorizar el funcionamiento del ensayo.

Seguir las regulaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Interpretación de los resultados

El valor límite del ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG se determinó con muestras de pacientes negativas y positivas mediante un análisis ROC, con una consideración equilibrada de sensibilidad y especificidad.

Reactivo: Un resultado superior o igual a 4,00 U/ml se considera “reactivo”, lo que indica que se han detectado anticuerpos IgG anti-CCP en la muestra.

No reactivo: Un resultado inferior a 4,00 U/ml se considera “no reactivo”, lo que indica que no se han detectado anticuerpos IgG anti-CCP en la muestra.

Los resultados de IgG anti-CCP en una muestra dada, determinados mediante ensayos de distintos fabricantes, puede variar debido a diferencias en los métodos de los ensayos y a la especificidad del reactivo. Por lo tanto, en el informe de resultados del laboratorio para el médico se debe incluir: “Los siguientes resultados se obtuvieron con el ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG. Los resultados obtenidos con métodos de análisis de otros fabricantes no son intercambiables.”

Valores esperados

Se analizaron un total de 197 de suero muestras de hombres (n = 99) y mujeres (n = 98) presumiblemente sanos utilizando el ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG. Los resultados de este estudio sugieren una mediana de < 1,50 U/ml y un rango percentil de 2,5 a 97,5 no paramétrico de < 1,50 a 1,93 U/ml.

Estos límites han de considerarse sólo como una *guía*. Cada laboratorio debe establecer sus propios rangos de referencia.

Limitaciones

Los resultados de pruebas para IgG anti-CCP solamente no son suficientes para diagnosticar a un paciente con artritis reumatoide. El diagnóstico debe ser realizado por el médico únicamente tras la evaluación de todos los datos clínicos y analíticos.

Las muestras lipémicas, hemolizadas o claramente contaminadas pueden generar resultados erróneos.

Los resultados de pacientes infectados por el VIH, pacientes sometidos a terapia inmunosupresiva o pacientes con otros desórdenes que dan lugar a inmunosupresión deben interpretarse con precaución.

No se han establecido las características de rendimiento de este ensayo para su uso con muestras neonatales, del cordón umbilical o de pacientes en fase previa al trasplante.

Los anticuerpos heterófilos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoensayos *in vitro*.

[Consultar Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Las muestras de los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden presentar este tipo de interferencia causando un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para reducir al mínimo el riesgo de interferencia; no obstante, pueden darse interacciones entre sueros anómalos y los componentes del ensayo. Con fines diagnósticos, los resultados

obtenidos con este ensayo siempre deberían utilizarse en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

Características analíticas

Para ver los resultados *representativos* del funcionamiento del ensayo, consultar Tablas y gráficos. Los resultados se expresan en U/ml. (A menos que se indique lo contrario, todos los resultados se generaron a partir de muestras de suero recogidas en tubos sin gel separador ni activadores de la coagulación.)

Rango informable: 1,50–200 U/ml

El ensayo es trazable a un estándar interno fabricado usando procedimientos de medida y materiales cualificados.

Sensibilidad analítica: Límite de blanco (valor máximo esperado para una muestra sin analito; determinado de acuerdo con el documento EP17-A del CLSI¹⁰): 0,26 U/ml

Límite de Detección (concentración mínima detectable; determinado de acuerdo con el documento EP17-A del CLSI¹⁰): 1,50 U/ml

Sensibilidad Funcional: (concentración con un coeficiente de variación (CV) del 20% determinado)¹⁰: 2,34 U/ml

Precisión: La precisión se evaluó conforme a la directriz EP5-A2 del CLSI¹¹. Las muestras de suero se analizaron por duplicado durante 20 días, dos veces al día, utilizando 3 lotes con un total de 40 series y 80 réplicas. (Consultar la tabla Precisión.)

Especificidad: La evaluación de la especificidad del ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG se realizó en 8 subgrupos de muestras de pacientes (n = 40) con potenciales condiciones de reactividad cruzada y estados de la enfermedad en las que podía haber presentes otros anticuerpos. Se evaluaron los siguientes estados de la enfermedad: lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, enfermedad de Lyme, osteoartritis, esclerodermia, polimiositis, tiroiditis y mononucleosis.

Estado de la enfermedad	Total analizado (n)	Positivo (n)
LES	5	0
Síndrome de Sjögren	5	1
Enfermedad de Lyme	5	1
Osteoartritis	5	0
Esclerodermia	5	0
Polimiositis	5	1
Tiroiditis	5	0
Mononucleosis	5	0

Tres de las 40 muestras (1 con síndrome de Sjögren, 1 con enfermedad de Lyme y 1 con polimiositis) dieron resultados positivos. Todas las muestras se evaluaron también con un analizador de anti-CCP alternativo comercializado autorizado por la FDA. Las tres muestras positivas fueron confirmadas como positivas por el analizador alternativo.

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina conjugada y no conjugada en concentraciones de hasta 20 mg/dl no tiene ningún efecto sobre los resultados en cuanto a la precisión del ensayo.

Biotina: Las muestras que contienen biotina en una concentración de 3500 ng/ml han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Una concentración de biotina superior a esta puede producir resultados incorrectos para las muestras del paciente.

Hemólisis: La presencia de hemoglobina en concentraciones de hasta 500 mg/dl no tiene ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Lipemia: La presencia de triglicéridos en concentraciones de hasta 1500 mg/dl no tiene efecto alguno en los resultados en lo que respecta a la precisión del ensayo.

Factor reumatoide: La evaluación de niveles elevados de factor reumatoide (FR) endógeno se realizó mediante el cribado de muestras positivas para FR y diluyéndolas a 200 IU/ml. No se observaron interferencias clínicamente significativas.

Tipo de muestra alternativa:

Para determinar el efecto de los tipos de muestras alternativas, se extrajeron 39

pares de muestras de donantes aparentemente sanos en tubos heparinizados (heparina de litio), con EDTA y Vacutainer® SST de BD.

El veinte por ciento de estas muestras se enriquecieron para llegar a niveles de anti-CCP dentro del rango informable. Todas las muestras se analizaron mediante el ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG, con los resultados siguientes:

(Heparina de litio) = 1,02 (Suero) – 0,46 U/ml
r = 1,000

(SST) = 1,02 (Suero) – 0,52 U/ml
r = 1,000

(EDTA) = 1,01 (Suero) – 0,31 U/ml
r = 1,000

Medias:

52,3 U/ml (Suero)

52,9 U/ml (Heparina de litio)

53,0 U/ml (SST)

52,2 U/ml (EDTA)

Este estudio mostró un 100% de coincidencias positivas y negativas entre todas las muestras recogidas en suero, SST, EDTA y heparina de litio.

Comparación de métodos: El ensayo IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG se comparó con un ensayo Axis-Shield DIASTAT Anti-CCP IgG comercializado en 457 muestras de pacientes.

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG				
DIASTAT	Reac	No reac	Concordancia positiva %	Concordancia negativa %
Positivo	187	13	93,5%	94,6%
Negativo	14	243		

Concordancia total: 94,1%

Rendimiento clínico: El ensayo se realizó en el analizador IMMULITE 2000 para evaluar la sensibilidad y especificidad clínicas de muestras bien caracterizadas.

Para este estudio se recogieron un total de 457 muestras de suero de pacientes. Doscintas cincuenta y siete muestras eran positivas para artritis reumatoide (RA)¹² y las restantes 200 muestras procedían de donantes aparentemente sanos (sin RA). Los pacientes con resultados positivos para RA se clasificaron de acuerdo con los criterios del ACR¹².

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

Estado clínico	No Reac	reac	Sensibilidad	Especificidad
Positivo	201	56	78,2%	99,5%
Negativo	1	199		

Asistencia técnica

Para obtener asistencia técnica, ponerse en contacto con el distribuidor nacional.

siemens-healthineers.com

El Sistema de calidad de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está certificado por la ISO 13485.

Français

Application : Sur les systèmes IMMULITE 2000, le dosage IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG est un immunodosage de diagnostic *in vitro* destiné à la détermination semi-quantitative des auto-anticorps IgG spécifiques dirigés contre les Peptides Cycliques Citrullinés (PCC) présents dans le sérum (y compris dans les tubes à séparateur de sérum ou Tubes SST) ou le plasma (EDTA ou héparine lithium) humains. La détection des anticorps anti-CCP est utilisée comme aide au diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) ; elle doit être utilisée conjointement à d'autres informations cliniques. Les taux d'auto-anticorps constituent l'un des paramètres du processus de diagnostic multicritères, englobant les évaluations tant cliniques que biologiques.

Référence catalogue : **L2KPI2** (200 tests)

Code de test : **CCP** Couleur : **Rouge**

Introduction

Les anticorps IgG dirigés contre les peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) sont des marqueurs spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, maladie qui affecte un pourcent de la population dans le monde.¹ Des études ont démontré que la présence des anticorps IgG anti-CCP pouvait être détectée dès les premiers stades de la polyarthrite rhumatoïde,²⁻⁴ et qu'elle était prédictive de la sévérité de la maladie.⁴

Le déterminant antigénique du CCP est dérivé de la protéine précurseur appartenant à la filaggrine, un groupe de protéines agrégantes de filaments. Au cours de la phase finale de la différenciation des cellules épidermiques, les résidus arginines de la filaggrine sont déimmunisés en citrulline.⁵ Les auto-anticorps visant les séquences de peptides contenant de la citrulline dans les principaux déterminants antigéniques sont des marqueurs prédictifs de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients affectés.^{5,6}

Diverses études ont démontré une sensibilité entre 41 et 89 % et une spécificité entre 89 et 99 % des anticorps anti-CCP pour le diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde (PR).⁷ Etant donné que les anticorps IgG dirigés contre les peptides cycliques citrulinés (ACPA) sont plus spécifiques que le facteur rhumatoïde (FR), ils sont utilisés pour différencier les diverses causes d'arthrite.⁸

Principe du test

Le dosage des IgG anti-CCP sur IMMULITE 2000 est un dosage immunométrique séquentiel en phase solide, à deux cycles par chimiluminescence. La phase solide, une bille de polystyrène, est revêtue d'un antigène antipeptide citruliné (CCP) cyclique. La phase liquide est constituée de deux réactifs : 1) à base de protéines et 2) de la phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à des anticorps monoclonaux murins anti IgG humaine conservés dans un tampon.

Au cours du premier cycle, l'échantillon du patient et le tampon sont incubés ensemble avec la bille revêtue pendant 30 minutes. Pendant ce temps-là, l'IgG humaine de l'échantillon se lie au CCP présent sur la bille. L'échantillon non lié est ensuite éliminé grâce à des lavages par centrifugation.

Au cours du second cycle, l'enzyme conjuguée à l'anticorps monoclonal murin anti IgG humain est ajouté au godet réactionnel original pour une incubation supplémentaire de 30 minutes. L'enzyme conjuguée à l'anticorps monoclonal murin anti IgG humain se lie à l'IgG anti-CCP immobilisé sur la bille. Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par lavages

avec centrifugation. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au godet réactionnel contenant la bille, le signal généré est proportionnel à l'enzyme liée.

Cycles d'incubation : 2 × 30 minutes
Délai d'obtention du premier résultat : 65 minutes

Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons lipémiques par ultracentrifugation.

Les échantillons hémolysés ou très contaminés peuvent donner des résultats erronés.

La centrifugation des échantillons sériques avant la formation complète du caillot peut entraîner la présence de fibrine. Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons.

La formation du caillot peut prendre plus de temps avec certains échantillons ; en particulier ceux prélevés sur des patients sous anticoagulants.

Les tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le dosage des IgG anti-CCP sur IMMULITE 2000 n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Consulter le chapitre Autres types d'échantillon pour plus de détails sur les tubes qui ont été testés.

Volume nécessaire : 5 µl de sérum ou plasma (EDTA et Héparine de lithium). Après une prédilution automatique, 10 µl de l'échantillon dilués sont utilisés pour les immunodosages.

Facteur de prédilution automatique : 40

Conservation : Sérum 2 jours à température ambiante, 7 jours à une température comprise entre 2–8°C ; ou 12 mois maximum à une température inférieure ou égale à –20°C.⁹

Plasma 2 jours à température ambiante, 7 jours à une température comprise entre 2–8°C ; ou 8 mois maximum à une température inférieure ou égale à –20°C.⁹

Des échantillons de sérum et de plasma ont été soumis à 4 cycles de congélation/décongélation, et aucune différence cliniquement significative n'a été constatée.⁹

Mélangez soigneusement les échantillons décongelés puis centrifugez-les.

Avertissements et précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.



AVERTISSEMENT ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

Contient du matériel d'origine humaine. Chaque don de sang ou de composant sanguin humain a été testé selon des méthodes homologuées par la FDA afin de détecter la présence d'anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) et de type 2 (VIH-2), ainsi que la présence d'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps anti-virus de l'hépatite C (VHC). Les résultats de ces tests se sont révélés négatifs (ou positifs mais de façon non répétable). Aucun test ne peut garantir totalement l'absence d'agents infectieux tels que ceux-ci ou d'autres. Par conséquent, ce matériel doit être manipulé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et aux précautions universelles.¹³⁻¹⁵

ATTENTION : Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.



H302 + H312, H411

P280, P273, P301 + P312, P302 + P312, P501

Avertissement ! Nocif en cas d'ingestion ou de contact cutané. Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Éviter le rejet dans l'environnement. EN CAS D'INGESTION : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise. Éliminer les

contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.
Contient : azide de sodium, 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one ; Ajusteurs IgG anti-CC

Réactifs : Conserver à une température entre 2–8°C. Éliminer les déchets conformément aux lois en vigueur.

Attention : Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.

Les fiches de sécurité (MSDS/SDS) sont disponibles sur siemens-healthineers.com.

Respecter les précautions universelles et manipuler tous les composants comme s'ils étaient capables de transmettre des agents infectieux. Les matériaux dérivés de sang humain ont été testés et jugés négatifs pour la syphilis, pour les anticorps anti-VIH1 et 2, pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et pour les anticorps dirigés contre l'hépatite C.

De l'acide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur. Lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques potentiellement explosifs dans les canalisations en plomb ou en cuivre.

Substrat chimiluminescent :

Éviter la contamination et l'exposition à la lumière directe du soleil. (Voir la notice)

Eau : Utiliser de l'eau distillée ou désionisée.

Matériels fournis

Les composants ne peuvent être utilisés que conjointement. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

Cartouche de billes IgG anti-CCP (L2PI12)

Avec code à barres. 200 billes revêtues d'un antigène antipeptide cyclique citrulliné (CCP). Stable entre 2–8°C

jusqu'à la date de péremption.

L2KPI2 : 1 cartouche

Cartouche de réactif IgG anti-CCP (L2PIA2)

Avec code à barres. 11,5 ml d'une solution tampon à base de protéines et 11,5 ml de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguées à des anticorps monoclonaux murins anti IgG humaine conservés dans un tampon. Stable entre 2–8°C jusqu'à la date d'expiration.

L2KPI2 : 1 cartouche

Avant l'emploi, retirer la partie supérieure de l'étiquette au niveau des perforations en ayant soin de ne pas endommager le code-barres. Retirer le film protecteur situé sur la partie supérieure de la cartouche-réactif ; insérer le couvercle coulissant entre les glissières sur le dessus de la cartouche-réactif.

Ajusteurs IgG anti-CC (LPIL, LPIH)

Deux flacons (haut et bas) de sérum humain lyophilisé chacun contenant des IgG anti-CCP dans le tampon avec conservateur. 30 minutes avant l'emploi, reconstituer chaque flacon avec 2,0 ml d'eau distillée ou désionisée. Mélanger en tournant légèrement ou par inversion jusqu'à ce que la substance lyophilisée soit totalement dissoute. (Aucune dilution supplémentaire ne sera nécessaire.) Stable entre 2–8°C pendant 30 jours après reconstitution ou pendant 12 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KPI2 : 1 jeu

Contrôles IgG anti-CCP (LPIC1, LPIC2)

Deux flacons contenant 2 ml chacun.

LPIC1 (contrôle négatif) : sérum humain réactif aux anticorps IgG anti-CCP, avec conservateur. **LPIC2 (contrôle positif)** : sérum humain avec aux anticorps IgG réactifs à CCP, avec conservateur. Stable entre 2–8°C pendant 30 jours après l'ouverture ou pendant 12 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KPI2 : 1 jeu

Consulter la fiche technique du contrôle pour connaître le domaine de concentrations couvert par le contrôle actuel en U/ml.

Des étiquettes correspondant aux aliquotes avec codes à barres sont

fournies avec le coffret et utilisées avec les ajusteurs et les contrôles.

Avant de procéder à l'emploi, placer les étiquettes appropriées sur des tubes à essai de sorte que le lecteur des codes à barres puissent les lire sur l'IMMULITE 2000.

Diluant d'échantillons anticorps (L2A1Z)

Pour la dilution à bord des échantillons de patient et des contrôles. 50 ml de matrice protéine/tampon concentrée (prête à l'emploi). Stable entre 2–8°C pendant 30 jours après l'ouverture ou pendant 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KPI2 : 1 flacon

Des étiquettes codes-barres sont fournies pour le diluant. Avant utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube à essais de 16 × 100 mm de sorte que les codes à barres soient lisibles par le lecteur à bord.

L2KPI2 : 3 étiquettes

Composants du coffret fournis séparément

L2SUBM : Substrat chimiluminescent

L2PWSM : Solution de lavage

L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LRXT : Godets réactionnels (jetables)

L2ZT : 250 tubes à essai de diluant pour échantillons (16 × 100 mm)

L2ZC : 250 bouchons pour tubes de dilutions

Également requis

Eau distillée ou désionisée ; tubes à essai.

Procédure de dosage

Noter que pour des performances optimales, il est important de réaliser toutes les procédures de maintenance de routine selon les instructions du Manuel de l'opérateur des systèmes IMMULITE 2000.

Voir le Manuel de l'opérateur des systèmes IMMULITE 2000 pour : la préparation, le démarrage du système, la dilution, les ajustements, le dosage et les procédures de contrôle de qualité.

Intervalle d'ajustement recommandé : 2 semaines

Échantillons de contrôle de qualité :

Les contrôles fournis avec le coffret doivent être utilisés comme échantillon de contrôle de qualité pour la surveillance de la performance du dosage.

Respecter les réglementations officielles.

Interprétation des résultats

Le seuil spécifique du dosage des anticorps IgG anti-CCP pour IMMULITE 2000 est déterminé par des échantillons de patient positifs et négatifs via une courbe ROC, avec une pondération entre la sensibilité et de la spécificité.

Réactif : Un résultat supérieur ou égal à 4,00 U/ml est considéré comme étant « réactif » et indique que des anticorps IgG anti-CCP ont été détectés dans l'échantillon.

Non réactif : Un résultat inférieur à 4,00 U/ml est considéré comme étant « non réactif » et indique que des anticorps IgG anti-CCP n'ont pas été détectés dans l'échantillon.

Les résultats du dosage de l'IgG anti-CCP pour un échantillon donné et obtenus par des trousses provenant de différents fabricants, peuvent varier selon les méthodes de dosage et la spécificité des réactifs. En conséquence, les résultats transmis au médecin traitant par le laboratoire devrait stipuler : « Les résultats suivants ont été obtenus à l'aide du dosage Anticorps IgG anti-CCP IMMULITE 2000. Les résultats obtenus à l'aide des méthodes de dosages d'autres fabricants ne doivent pas y être substitués. »

Valeurs attendues

Un total de 197 sériques échantillons provenant de donneurs hommes (n = 99) et femmes (n = 98) supposés en bonne santé a été analysé à l'aide du dosage anticorps IgG Anti-CCP IMMULITE 2000. Les résultats de cette étude suggèrent une valeur médiane de < 1,50 U/ml et une plage de percentile non paramétrique de 2,5^e–97,5^e de f < 1,50–1,93 U/ml.

Utiliser ces valeurs à *titre indicatif* uniquement. Chaque laboratoire doit établir ses propres intervalles de référence.

Limites

Les résultats de test des anticorps IgG anti-CCP ne suffisent pas au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde chez un patient. Le diagnostic doit être déterminé par le médecin uniquement après l'évaluation de tous les résultats cliniques et biologiques.

Les échantillons lipémiques, hémolysés ou très contaminés peuvent donner des résultats erronés.

Les résultats chez les patients infectés par le VIH, les patients qui sont soumis à un traitement immunosuppresseur ou ceux souffrant d'autres troubles pouvant conduire à des traitements immunosuppresseurs, doivent être interprétés avec précaution.

Les caractéristiques propres à la performance de ce dosage n'ont pas encore été établies pour emploi avec des échantillons provenant de patients néonataux, de sang de cordon ou de patients avant une transplantation.

Les anticorps hétérophiles du sérum humain peuvent réagir avec les immunoglobulines faisant partie des composants du coffret et interférer avec les immunodosages *in vitro*. [Voir Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence pouvant potentiellement donner un résultat anormal. Ces réactifs ont été mis au point afin de minimiser le risque d'interférence ; cependant, des interactions potentielles entre des sérums rares et les composants du test peuvent se produire. Dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en association avec l'examen clinique, les antécédents médicaux du patient et d'autres constatations.

Données de performance

Consulter les tableaux et les graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du dosage. Les résultats sont donnés en U/ml.

(En l'absence d'indication contraire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques recueillis dans des tubes sans barrière de gel ni activateur de la coagulation.)

Domaine de mesure : 1,50–200 U/ml

Le dosage peut être retracé à un standard interne, manufacturé à l'aide de matériaux et procédures de mensuration qualifiées.

Sensibilité analytique :

Limite de l'échantillon témoin (valeur maximale attendue pour un échantillon sans analyte, établie conformément au protocole EP17-A du CLSI¹⁰) : 0,26 U/ml

Limite de détection (correspond à la plus basse concentration détectable, établie conformément au protocole EP17-A du CLSI¹⁰) : 1,50 U/ml

Sensibilité fonctionnelle :

(concentration ayant un coefficient de variation (CV) de 20 % établie) :¹⁰ 2,34 U/ml

Précision : La précision a été évaluée conformément aux directives EP5-A2 du CLSI.¹¹ Les échantillons sériques ont été dosés en duplicats pendant 20 jours, avec deux séries par jour, en se servant de 3 lots, soit 40 séries et 80 répliques au total. (Voir le tableau Précision).

Spécificité : L'évaluation de la spécificité du dosage des anticorps IgG anti-CCP pour IMMULITE 2000 a été menée sur 8 sous-groupes de patients (n = 40) avec des conditions de réactivité croisée potentielle et d'états de maladie où d'autres auto-anticorps pouvaient être présents dans les échantillons de patient. Les états de maladie suivants ont été évalués : lupus érythémateux disséminé (LED), syndrome de Sjögren (SS), maladie de Lyme, ostéoarthrite, sclérodémie, polymyosite, maladie de la thyroïde et mononucléose.

Disease State	Total testé (n)	Positif (n)
LED	5	0
Syndrome de Sjögren	5	1
Maladie de Lyme	5	1
Ostéoarthrite	5	0
Sclérodémie	5	0
Polymyosite	5	1
Maladie de la thyroïde	5	0
Mononucléose	5	0

Trois des 40 échantillons (1 syndrome de Sjögren ; 1 maladie de Lyme et 1 polymyosite) ont produit des résultats positifs. L'ensemble des échantillons a également été évalué sur un appareil de test prédictif homologué par la FDA détectant la présence d'anti-CCP. Les trois échantillons positifs ont été confirmés positifs par l'appareil de test prédictif.

Bilirubine : Si la concentration ne dépasse pas 20 mg/dl, la présence de bilirubine conjuguée et non conjuguée ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage.

Biotine : Les échantillons contenant de la biotine à une concentration de 3500 ng/ml présentent un changement de résultats inférieur ou égal à 10 %. Des concentrations de biotine supérieures à cette valeur peuvent entraîner des résultats d'échantillons patients erronés.

Hémolyse : La présence d'hémoglobine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage, si la concentration ne dépasse pas 500 mg/dl.

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 1500 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Facteur rhumatoïde : L'évaluation des taux élevés de facteur rhumatoïde endogène (FR) a été effectuée en dépistant des échantillons positifs FR et en les diluant dans 200 IU/ml. Aucun changement clinique significatif n'a été observé.

Utilisation de différents types

d'échantillons : Pour évaluer l'incidence d'autres types d'échantillons, du sang a été prélevé parmi 39 volontaires dans des tubes de sérum, héparinés (Héparine de lithium), EDTA, et BD SST Vacutainer. Vingt pour cent de ces échantillons ont été surchargés pour atteindre des niveaux anti-CCP couvrant tout l'intervalle rapportable. Tous les échantillons ont été analysés selon le dosage IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG avec les résultats suivants :

(Héparine de lithium) = 1,02 (sérum) – 0,46 U/ml
r = 1,000

(SST) = 1,02 (sérum) – 0,52 U/ml
r = 1,000

(EDTA) = 1,01 (sérum) – 0,31 U/ml
r = 1,000

Moyennes :

52,3 U/ml (sérum)

52,9 U/ml (héparine de lithium)

53,0 U/ml (SST)

52,2 U/ml (EDTA)

Cette étude a indiqué des concordances de 100 % parmi tous les échantillons positifs et négatifs recueillis à partir de sérum, SST, EDTA et héparinate de lithium.

Comparaison des méthodes :

Le dosage anti-CCP IMMULITE 2000 a été comparé à un autre dosage anticorps IgG anti-CCP Axis-Shield DIASTAT sur 457 échantillons de patient.

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG				
DIASTAT	Non		Concord-	Concord-
	Réact	Réact	ance	ance
			positive %	positive %
Positif	187	13	93,5 %	94,6 %
Négatif	14	243		

Concordance totale: 94,1 %

Performance Clinique : Le dosage a été effectué sur l'IMMULITE 2000 pour évaluer la sensibilité et la spécificité cliniques d'échantillons bien caractérisés.

457 échantillons sériques de patient au total ont été prélevés pour l'étude. Les résultats de 257 échantillons étaient positifs au test de dépistage de la polyarthrite rhumatoïde (PR)¹² et les 200 échantillons restants étaient apparemment des donneurs en bonne santé (non PR). Les patients atteints de la PR ont été classés selon les critères de l'ACR.¹²

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

Statut clinique	Réact	Non Réact	Sensibilité	Spécificité
Positif	201	56	78,2 %	99,5 %
Négatif	1	199		

Assistance technique

En cas de problème technique, contactez votre distributeur national.

siemens-healthineers.com

Le Système Qualité de Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. est certifié ISO 13485.

Italiano

Uso previsto: Il dosaggio

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG è un immunodosaggio diagnostico *in vitro* per la determinazione semiquantitativa della classe IgG di autoanticorpi specifici per il peptide citrullinato ciclico (CCP) nel siero umano (comprese le provette di separazione del siero) o nel plasma (EDTA o litio eparina) sugli analizzatori IMMULITE 2000. Il rilevamento di anticorpi anti-CCP è utilizzato come ausilio nella diagnosi di artrite reumatoide (AR) e va utilizzato insieme ad altre informazioni cliniche. I livelli di autoanticorpi rappresentano un parametro in un processo diagnostico a più criteri, comprendente valutazioni cliniche e di laboratorio.

Numero di catalogo: **L2KPI2** (200 test)

Codice del test: **CCP** Colore: **Rosso**

Riassunto e spiegazione del test

Le IgG anti-peptide citrullinato ciclico (Anti-CCP) sono un marker specifico per l'artrite reumatoide, una patologia che interessa l'1% della popolazione mondiale.¹ Gli studi dimostrano che la presenza di IgG Anti-CCP può essere rilevata nei primi stadi dell'artrite reumatoide,²⁻⁴ ed è indicativa di una forma più progressiva della patologia.⁴

L'epitopo per CCP è derivato da una proteina precorritrice appartenente alle filaggrine, un gruppo di proteine di aggregazione dei filamenti. Durante la fase finale della differenziazione delle cellule epidermiche, i residui di arginina nelle filaggrine sono deiminati in citrullina.⁵ Gli autoanticorpi che hanno come target le sequenze di peptidi contenenti citrullina nei principali epitopi antigenici sono marker dell'artrite reumatoide nei pazienti interessati.^{5,6}

Vari studi hanno dimostrato una sensibilità del 41–89% e una specificità dell'89–99% di Anti-CCP per la diagnosi di RA.⁷ Dato che gli anticorpi anti-proteina citrullinata ciclica (ACPA) sono più specifici del fattore reumatoide (RF), sono utilizzati per distinguere le varie cause di artrite.⁸

Principio della procedura

Il dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG è un dosaggio immunometrico sequenziale chemiluminescente a due cicli in fase solida. La fase solida, una sferetta in polistirene, è coattata con un antigene peptide citrullinato ciclico (CCP). La fase liquida è costituita da due reagenti: 1) tampone proteico e 2) fosfatasi alcalina (intestino bovino) coniugata con un anticorpo monoclonale murino anti-IgG umana in tampone.

Nel primo ciclo, il campione del paziente e il tampone vengono messi in incubazione insieme alla sferetta coattata per 30 minuti. Durante questo periodo, la IgG umana nel campione si lega al CCP sulla sferetta. Il campione non legato è quindi eliminato per lavaggio centrifugato.

Nel secondo ciclo, l'anticorpo anti-IgG umana monoclonale murino coniugato enzimatico è aggiunto alla provetta originale di reazione per un'ulteriore incubazione di 30 minuti. L'anticorpo anti-IgG umana monoclonale murino coniugato enzimatico si lega alla IgG Anti-CCP immobilizzata sulla sferetta. L'enzima coniugato non legato viene eliminato tramite lavaggio per centrifugazione. Infine, viene aggiunto il substrato chemiluminescente alla provetta di reazione contenente la sferetta per la generazione di un segnale chemiluminescente proporzionale all'enzima legato.

Cicli d'incubazione: 2 × 30 minuti
Tempo al primo risultato: 65 minuti

Raccolta dei campioni

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici.

I campioni emolizzati o grossolanamente contaminati possono produrre risultati erranei.

La centrifugazione dei campioni di siero prima che la coagulazione sia completa può produrre fibrina. Per evitare risultati errati dovuti alla presenza di fibrina, assicurarsi che il processo di coagulazione sia completo prima di centrifugare i campioni. Alcuni campioni, in modo particolare quelli di pazienti sottoposti a terapia con anticoagulanti, possono richiedere tempi di coagulazione più lunghi.

Provette per il prelievo di sangue di produttori diversi possono dare valori differenti, a seconda dei materiali e degli additivi usati, tra cui gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette. Consultare la sezione concernente i tipi di campione alternativi per i dettagli sulle provette testate.

Volume richiesto: 5 µL di siero o di plasma (EDTA e litio eparinizzato). Dopo la prediluizione automatica, 10 µL del campione diluito sono impiegati per l'immunodosaggio.

Fattore automatico di pre-diluizione: 40

Conservazione: Siero per 2 giorni a temperatura ambiente, 7 giorni a 2–8°C; oppure a temperatura non superiore a –20°C per un massimo di 12 mesi.⁹

Plasma per 2 giorni a temperatura ambiente, 7 giorni a 2–8°C; oppure a temperatura non superiore a –20°C per un massimo di 8 mesi.⁹

Sottoponendo campioni di siero e plasma a 4 cicli di congelamento/scongelamento non sono state rilevate differenze clinicamente significative.⁹

Miscelare adeguatamente i campioni scongelati e centrifugarli.

Avvertenze e precauzioni

Per uso diagnostico *in vitro*.



ATTENZIONE! POTENZIALE PERICOLO BIOLOGICO

Contiene materiale di origine umana. Ciascuna donazione di sangue o componenti ematici umani è stata testata con metodi approvati dalla FDA per rilevare la presenza di anticorpi al virus dell'immunodeficienza umana tipo 1 (HIV-1) e tipo 2 (HIV-2), nonché per l'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e gli anticorpi al virus dell'epatite C (HCV). I risultati del test sono stati negativi (non ripetutamente reattivi). Nessun test offre assicurazione completa che questi o altri agenti infettivi siano assenti; questo materiale va trattato utilizzando le corrette prassi di laboratorio e le precauzioni universali.¹³⁻¹⁵

ATTENZIONE: Questo dispositivo contiene sostanze di origine animale e deve essere considerato come potenziale portatore e trasmettitore di agenti patogeni.



H302 + H312,
H411

P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501

Avvertenza! Nocivo se ingerito o a contatto con la pelle. Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Non disperdere nell'ambiente. IN CASO DI INGESTIONE: In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali. **Contiene:** sodio azide, 2-metil-2H-isotiazol-3-one; Calibratori Anti-CCP IgG

Reagenti: Conservare a 2–8°C. Eliminare secondo le normative di legge vigenti.

Attenzione: Questo dispositivo contiene sostanze di origine animale e deve essere considerato come potenziale portatore e trasmettitore di agenti patogeni.

Le schede di sicurezza (MSDS/SDS) sono disponibili sul sito siemens-healthineers.com.

Seguire le precauzioni universali e maneggiare tutti i componenti come se fossero capaci di trasmettere agenti infettivi. Sono stati analizzati i materiali provenienti dal sangue umano e sono stati trovati non reattivi per sifilide; per anticorpi ad HIV 1 e 2; per l'antigene di superficie dell'epatite B; e per anticorpi all'epatite C.

È stata aggiunta sodio azide a concentrazioni inferiori a 0,1 g/dL come conservante. Al momento dello smaltimento, irrorare con molta acqua per evitare la formazione di azidi metalliche potenzialmente esplosive nelle tubature di piombo e di rame.

Substrato chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione diretta alla luce del sole (vedere il foglio illustrativo).

Acqua: utilizzare acqua distillata o deionizzata.

Materiali forniti

I componenti costituiscono un unico set. Le etichette all'interno della confezione sono necessarie per eseguire i dosaggi.

Contenitore di sferette Anti-CCP IgG (L2PI12)

Con codice a barre. 200 sferette, rivestite di antigene peptide citrullinato ciclico (CCP). Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KPI2: 1 confezione

Contenitore di reagenti Anti-CCP IgG (L2PIA2)

Con codice a barre. 11,5 mL di matrice proteina-tampone e 11,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino bovino) coniugata con un anticorpo monoclonale murino anti-IgG umana in tampone. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KPI2: 1 porta reagente

Prima dell'utilizzo rimuovere la parte superiore dell'etichetta lungo la perforazione senza danneggiare il codice a barre. Togliere il foglio protettivo dalla parte superiore del flacone. Far scattare nella corretta posizione il coperchio scorrevole lungo le guide del coperchio del reagente.

Calibratori Anti-CCP IgG (LPIL, LPIH)

Due flaconi (Basso e Alto) di siero umano liofilizzato con IgG reattiva a CCP, in tampone con conservante. Almeno 30 minuti prima dell'uso, ricostituire ciascuna fiala con **2,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Mescolare agitando delicatamente o invertendo la miscela finché il materiale liofilizzato sia completamente issolto (non è richiesta alcuna ulteriore diluizione). Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo la ricostituzione o per 12 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KPI2: 1 set

Controlli Anti-CCP IgG (LPIC1, LPIC2)

Due flaconi contenenti ciascuno 2 mL.

LPIC1 (controllo negativo): siero umano non reattivo ad Anti-CCP IgG, con conservante. **LPIC2 (controllo positivo):** siero umano con IgG reattivo a CCP, con conservante. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo la ricostituzione o per 12 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KPI2: 1 set

Per i range di controllo attuali in U/mL, fare riferimento all'insero informativo del controllo.

Le etichette delle aliquote con codici a barre sono fornite col kit, per l'utilizzo con i calibratori e i controlli. Prima dell'utilizzo, collocare le etichette appropriate delle aliquote sulle provette di test, in modo che i codici a barre possano essere letti dal lettore di codici a barre sull'IMMULITE 2000.

Diluyente campione autoanticorpi (L2A1Z)

Per la diluizione interna dei campioni dei pazienti e dei controlli. 50 mL di matrice proteina/tampone concentrata (pronta all'uso). Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo la ricostituzione o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KPI2: 1 flacone

Sono fornite le provette da utilizzarsi con il diluyente. Prima dell'utilizzo, collocare un'etichetta appropriata su una provetta 16 × 100 mm cosicché i codici a barre possano essere letti dal lettore interno.

L2KPI2: 3 etichette

Componenti dei kit forniti separatamente

L2SUBM: Substrato chemiluminescente

L2PWSM: Tampone di lavaggio sonde

L2KPM: Kit di pulizia sonde

LRXT: Provette di reazione (monouso)

L2ZT: 250 provette per diluente del campione (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 tappini per provette per diluente del campione

Materiali richiesti

Acqua distillata o deionizzata;

provette di vetro.

Procedura del dosaggio

Attenzione: per ottenere prestazioni ottimali, è importante effettuare tutte le procedure di manutenzione di routine come definite nel Manuale dell'Operatore dei Sistemi IMMULITE 2000.

Consultare il Manuale dell'Operatore dei Sistemi IMMULITE 2000 per: preparazione, messa a punto, diluizione, calibrazione, dosaggio e procedure di controllo di qualità.

Intervallo di calibrazione consigliato:

2 settimane

Campioni per il controllo di qualità:

È consigliabile utilizzare i controlli forniti con il kit come materiale per il controllo di qualità al fine di monitorare le prestazioni del dosaggio.

Per la frequenza del controllo di qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento.

Interpretazione dei risultati

Il cutoff del dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG è stato determinato con campioni positivi e negativi attraverso un'analisi ROC con una considerazione bilanciata della sensibilità e della specificità.

Reattivi: Un risultato maggiore o uguale a 4,00 U/mL è considerato come "reattivo" e indica che nel campione sono stati rilevati anticorpi Anti-CCP IgG.

Non reattivi: Un risultato minore di 4,00 U/mL è considerato come "non reattivo" e indica che nel campione non sono stati rilevati anticorpi Anti-CCP IgG.

I risultati Anti-CCP IgG in un dato campione ottenuti con dosaggi di diversi produttori possono variare a causa delle differenze nelle procedure utilizzate e nella specificità dei reagenti. I risultati forniti dal laboratorio al medico devono includere quanto segue: "I seguenti risultati sono stati ottenuti con un dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG. I risultati ottenuti mediante metodi di dosaggio di altri produttori possono non essere usati in maniera intercambiabile".

Valori attesi

Un totale di 197 campioni di siero donatori maschi (n = 99) e femmine (n = 98) presumibilmente sani è stato analizzato utilizzando il dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG. I risultati di questo studio suggeriscono una mediana di < 1,50 U/mL e un range percentile non parametrico 2,5°–97,5° di < 1,50–1,93 U/mL.

Considerare questi limiti soltanto come *linee guida*. Ogni laboratorio deve stabilire i propri range di riferimento.

Limiti

I soli risultati del test Anti-CCP IgG non sono sufficienti per diagnosticare l'artrite reumatoide ad un paziente. La diagnosi va eseguita dal medico solo dopo aver valutato tutti i risultati clinici e di laboratorio.

I campioni lipemici, emolizzati o grossolanamente contaminati possono rendere risultati erranei.

I risultati in pazienti HIV, in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva o in pazienti affetti da altri disturbi che portano all'immunosoppressione devono essere interpretati con cautela.

Le caratteristiche delle prestazioni di questo dosaggio non sono state ancora stabilite per utilizzo con campioni neonatali, sangue del cordone ombelicale o pazienti pretrapianto.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con gli immunodosaggi *in vitro* [vedere Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.]. Campioni di pazienti routinariamente

esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze; tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti da questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altri risultati di laboratorio.

Dati prestazionali

Vedere Tabelle e grafici per i dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono espressi in U/mL (se non indicato diversamente, tutti i risultati sono stati generati su campioni di siero raccolti in provette senza barriere di gel o additivi che favoriscono la coagulazione).

Range di misura: 1,50–200 U/mL

Il dosaggio è standardizzato verso uno standard interno preparato usato con materiali e secondo procedure di qualità.

Sensibilità analitica: Limite del bianco (valore massimo atteso per un campione senza analita; determinato in conformità a CLSI EP17-A¹⁰): 0,26 U/mL

Limite di rilevazione (concentrazione rilevabile più bassa; determinata secondo CLSI EP17-A¹⁰): 1,50 U/mL

Sensibilità funzionale: (Concentrazione con coefficiente di variazione (CV) 20% determinato):¹⁰ 2,34 U/mL

Precisione: La precisione è stata valutata in base alla linea guida CLSI EP5-A2.¹¹ I campioni di siero sono stati dosati in doppio nel corso di 20 giorni, due esecuzioni per giorno, utilizzando 3 lotti per un totale di 40 esecuzioni e 80 ripetizioni. (vedere la tabella Precisione)

Specificità: La valutazione della specificità del dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG è stata condotta su 8 sottogruppi di pazienti (n = 40) con condizioni di reazioni potenzialmente crociate e stati della malattia in cui altri autoanticorpi possono essere presenti nei campioni dei pazienti. Sono stati valutati i seguenti stati della malattia: lupus eritematoso

sistemico (SLE), Sjogren, Lyme, osteoartrite, scleroderma, polimiosite, tiroidite e mononucleosi.

Disease State	Totale testati (n)	Positivi (n)
SLE	5	0
Sindrome di Sjögren	5	1
Malattia di Lyme	5	1
Osteoartrite	5	0
Sclerodermia	5	0
Polimiosite	5	1
Tiroidite	5	0
Mononucleosi	5	0

Tre dei 40 campioni (1 Sindrome di Sjogren; 1 Malattia di Lyme e 1 Polimiosite) hanno prodotto risultati positivi. Tutti i campioni sono stati valutati anche su un dispositivo di test indicato autorizzato dalla FDA disponibile in commercio per Anti-CCP. I tre campioni positivi sono stati confermati positivi dal dispositivo di test indicato.

Bilirubina: La presenza di bilirubina coniugata e non coniugata in concentrazioni fino a 20 mg/dL non ha alcun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Biotina: I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 3500 ng/mL dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Le concentrazioni di biotina superiori a questo valore potrebbero portare a risultati non corretti dei campioni dei pazienti.

Emolisi: La presenza di emoglobina in concentrazioni fino a 500 mg/dL non ha alcun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Lipemia: La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 1500 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Fattore reumatoide: La valutazione di livelli elevati di fattore reumatoide (RF) endogeno è stata ottenuta selezionando campioni positivi di RF e diluendoli a 200 IU/mL. Non è stato osservato alcun cambiamento clinicamente significativo.

Tipo di campione alternativo:

Per valutare l'effetto di tipi di campioni alternativi, 39 set corrispondenti di donatori apparentemente sani sono stati prelevati, rispettivamente, in provette eparinizzate (Li eparina), EDTA, e provette Vacutainer BD SST. Il 20% di questi campioni è stato arricchito per ottenere livelli Anti-CCP su tutto il range notificabile. Tutti i campioni sono stati analizzati col dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG, con i seguenti risultati:

(Li eparina) = 1,02 (siero) – 0,46 U/mL
r = 1,000

(SST) = 1,02 (siero) – 0,52 U/mL
r = 1,000

(EDTA) = 1,01 (siero) – 0,31 U/mL
r = 1,000

Medie:

52,3 U/mL (siero)

52,9 U/mL (Li eparina)

53,0 U/mL (SST)

52,2 U/mL (EDTA)

Questo studio ha mostrato il 100% di concordanze positive e negative fra tutti i campioni raccolti in siero, SST, EDTA e litio eparina.

Confronto fra metodi: Il dosaggio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG è stato confrontato con un dosaggio Axis-Shield DIASTAT Anti-CCP IgG disponibile in commercio su 457 campioni di pazienti.

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

			% Concord- anza positiva	% Concord- anza negativa
DIASSTAT	Reatt.	Non reatt.		
Positivi	187	13	93,5%	94,6%
Negativi	14	243		

Correlazione totale: 94,1%

Prestazioni cliniche: Il dosaggio è stato effettuato su IMMULITE 2000 per valutare la sensibilità e la specificità clinica di campioni ben caratterizzati.

Per lo studio sono stati raccolti in totale 457 campioni di siero di pazienti. 257 campioni erano positivi all'artrite reumatoide (AR)¹² e i restanti 200 campioni appartenevano a donatori apparentemente sani (non AR). I pazienti positivi all'AR sono stati classificati in base ai criteri ACR.¹²

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG

Stato clinico	Reatt.	Non reatt.	Sensibilità	Specificità
Positivi	201	56		
Negativi	1	199	78,2%	99,5%

Assistenza tecnica

Per assistenza tecnica, contattare il proprio distributore nazionale.

siemens-healthineers.com

Il sistema di qualità di
Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
è certificato ISO 13485.

Português

Aplicação: O ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG é um imunoensaio de diagnóstico *in vitro* para a determinação semiquantitativa da classe de auto-anticorpos de IgG específicos do péptido citrulinado cíclico (CCP) no soro (incluindo tubos separadores de soro, SST) ou plasma (EDTA ou heparina lítio) humano, nos Analisadores IMMULITE 2000. A detecção de anticorpos anti-CCP é utilizada como meio auxiliar de diagnóstico da Artrite Reumatóide (AR) e deve ser utilizada em conjunto com outras informações clínicas. Os níveis de auto-anticorpos representam um parâmetro num processo de diagnóstico multicriterioso, englobando avaliações tanto clínicas como laboratoriais.

Ref^a: **L2KPI2** (200 testes)

Código do teste: **CCP** Cor: **Vermelho**

Resumo e explicação do teste

A IgG anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) é um marcador específico para a artrite reumatóide, uma doença que afecta um por cento da população mundial¹. Os estudos mostram que a presença de IgG anti-CCP pode ser detectada nas fases iniciais da artrite reumatóide²⁻⁴ e que é indicativa de uma forma mais progressiva da doença⁴.

O epitopo do CCP deriva de uma proteína precursora pertencente à filagrina, um grupo de proteínas

agregadoras de filamentos. Durante a fase final da diferenciação celular epidérmica, os resíduos de arginina na filagrina são desaminados em citrulina⁵. Os auto-anticorpos contra as sequências de péptidos contendo citrulina nos principais epitopos antigénicos são marcadores para a artrite reumatóide em doentes afectados^{5,6}.

Vários estudos têm demonstrado uma sensibilidade entre 41 e 89% e uma especificidade entre 89 e 99% do anti-CCP para o diagnóstico de AR⁷. Dado que os anticorpos anti-proteína citrulinada cíclica (ACPA) são mais específicos do que o Factor Reumatóide (RF), eles são utilizados para distinguir várias causas da artrite⁸.

Princípio do procedimento

O IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG é um ensaio imunométrico quimioluminescente sequencial de fase sólida de dois ciclos. A fase sólida, uma esfera de poliestireno, está revestida com um antígeno do péptido citrulinado cíclico (CCP). A fase líquida consiste em dois reagentes: 1) tampão de base proteica e 2) fosfatase alcalina (intestino de vitelo) conjugada com um anticorpo anti-IgG humana monoclonal murino num tampão.

No primeiro ciclo, a amostra de doente e o tampão ficam a incubar em conjunto com a esfera revestida durante 30 minutos. Durante este período, a IgG humana na amostra liga-se ao CCP na esfera. Em seguida, a amostra não ligada é removida através de lavagens centrífugas.

No segundo ciclo, o anticorpo anti-IgG humana monoclonal murino conjugado com enzimas é adicionado ao tubo de reacção original para uma outra incubação de 30 minutos. O anticorpo anti-IgG humana monoclonal murino conjugado com enzimas liga-se à IgG anti-CCP imobilizada na esfera. O conjugado enzimático não ligado é removido através de lavagens centrífugas. Por último, o substrato quimioluminescente é adicionado ao tubo de reacção que contém a esfera, sendo produzido um sinal proporcional à quantidade de enzima ligada.

Ciclos de incubação: 2 × 30 minutos
Tempo até ao primeiro resultado:
65 minutos

Colheita de espécimes

Recomenda-se a utilização de uma ultracentrífuga para clarificar amostras lipémicas.

As amostras hemolisadas ou seriamente contaminadas podem dar resultados erróneos.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados erróneos devido à presença de fibrina, certifique-se de que ocorre a formação completa do coágulo antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em particular as de doentes que recebem terapêutica anticoagulante, podem exigir mais tempo para a formação do coágulo.

Os tubos para a colheita de sangue de diferentes fabricantes podem originar valores divergentes, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, activadores de coágulos e/ou anticoagulantes. O IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG não foi testado com todas as possíveis variações de tipos de tubos. Consulte a secção sobre tipos de amostras alternativos para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

Volume necessário: 5 µl de soro ou plasma (EDTA e heparina de lítio). Após a pré-diluição automática, 10 µl de amostra diluída são utilizados para o imunoensaio.

Factor de pré-diluição automática: 40

Conservação: Soro - durante 2 dias à temperatura ambiente, 7 dias a uma temperatura de 2–8°C; ou até 12 meses a uma temperatura igual ou inferior a –20°C⁹.

Plasma - durante 2 dias à temperatura ambiente, 7 dias a uma temperatura de 2–8°C; ou até 8 meses a uma temperatura igual ou inferior a –20°C⁹.

Quando as amostras de soro e de plasma foram submetidas a 4 ciclos de congelamento/descongelamento, não foram observadas quaisquer diferenças clinicamente significativas⁹.

Misture bem os espécimes descongelados e centrifugue-os.

Advertências e precauções

Para utilização em diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

Contém material de origem humana. Cada dádiva de sangue ou componente de sangue humano foi testada pelos métodos aprovados pela FDA quanto à presença de anticorpos dos vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1) e tipo 2 (VIH-2), bem como do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e dos anticorpos do vírus da hepatite C (VHC). Os resultados dos testes foram negativos (não repetidamente reativos). Nenhum teste oferece total garantia de que estes ou outros agentes infecciosos estejam ausentes; este material deve ser manuseado de acordo com as boas práticas laboratoriais e precauções universais.¹³⁻¹⁵

PRECAUÇÃO: Este dispositivo contém material de origem animal e deve ser manuseado como potencial portador e transmissor de doenças.



**H302 + H312,
H411**

**P280, P273,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Aviso! Nocivo por ingestão ou contacto com a pele.

Tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.

Usar luvas de protecção/ vestuário de protecção/ protecção ocular/protecção facial. Evitar a libertação para o ambiente. EM CASO DE INGESTÃO: Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMACÃO ANTIVENENOS ou um médico. SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMACÃO ANTIVENENOS ou um médico. Eliminar o conteúdo e o recipiente em conformidade com todos os regulamentos locais, regionais e nacionais.

Contém: azida de sódio, 2-metil-2H-isotiazol-3-ona; Ajustes Anti-CCP IgG

Reagentes: Conserve a uma temperatura de 2 a 8°C. Elimine de acordo com as leis aplicáveis.

Precaução: Este dispositivo contém material de origem animal e deve ser manuseado como potencial portador e transmissor de doenças.

Fichas de Segurança (MSDS/SDS) disponíveis em siemens-healthineers.com.

Observe as devidas precauções universais e manuseie todos os componentes como potenciais transmissores de agentes infecciosos. Os materiais de origem derivados de sangue humano foram testados e determinados como sendo não reactivos para a sífilis, para os anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2, para o antígeno de superfície da hepatite B e para os anticorpos do vírus da hepatite C.

A azida sódica foi adicionada como conservante a concentrações inferiores a 0,1 g/dl. Quando eliminar o produto, utilize água em abundância para evitar a acumulação de azidas metálicas potencialmente explosivas nas canalizações de chumbo e cobre.

Substrato quimioluminescente: Evite a contaminação e exposição à luz directa do sol. (Consulte o folheto informativo.)

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras nas caixas interiores são necessários para o ensaio.

Embalagem de Esferas Anti-CCP IgG (L2PI12)

Com código de barras. 200 esferas, revestidas com antígeno do péptido citrulinado cíclico (CCP). Estável a uma temperatura de 2 a 8°C até ao prazo de validade.

L2KPI2: 1 embalagem

Cartucho de Reagentes Anti-CCP IgG (L2PIA2)

Com código de barras. 11,5 ml de matriz de proteína/tampão e 11,5 ml de fosfatase alcalina (intestino de vitelo) conjugada com um anticorpo anti-IgG humana monoclonal murino num tampão.

Estável a uma temperatura de 2 a 8°C até ao prazo de validade.

L2KPI2: 1 cartucho

Antes de utilizar, rasgue a etiqueta pelo picotado, com o cuidado de não danificar o código de barras. Retire o selo de alumínio do topo do cartucho; encaixe a tampa deslizante nas ranhuras da tampa dos reagentes.

Ajustes Anti-CCP IgG (LPIL, LPIH)

Dois frascos (Alto e Baixo) de soro humano liofilizado com IgG reactiva ao CCP, num tampão com conservante. Pelo menos 30 minutos antes de ser utilizado, reconstitua cada frasco com **2,0** ml de água destilada ou desionizada. Misture o conteúdo abanando ou invertendo o frasco com suavidade até o material liofilizado estar totalmente dissolvido. (Não é necessário diluir mais.) Estável a uma temperatura de 2 a 8°C durante 30 dias após a reconstituição ou 12 meses (repartido em alíquotas) a uma temperatura de -20°C.

L2KPI2: 1 conjunto

Controlos Anti-CCP IgG (LPIC1, LPIC2)

Dois frascos contendo 2 ml cada. **LPIC1 (Controlo Negativo):** Soro humano não reactivo à IgG anti-CCP, com conservante. **LPIC2 (Controlo Positivo):** Soro humano com IgG reactiva ao CCP, com conservante. Estável a uma temperatura de 2 a 8°C durante 30 dias após a abertura ou 12 meses (repartido em alíquotas) a uma temperatura de -20°C.

L2KPI2: 1 conjunto

Para os actuais intervalos de controlo em U/ml, consulte o folheto informativo dos controlos.

O kit é fornecido com etiquetas de alíquotas com códigos de barras para utilizar com os Ajustes e Controlos. Antes de utilizar este produto, coloque as etiquetas de alíquotas apropriadas em tubos de ensaio, de modo a que os códigos de barras possam ser lidos pelo leitor de códigos de barras no IMMULITE 2000.

Diluyente de Amostras de Auto-Anticorpos (L2A1Z)

Para a diluição no sistema de amostras de doentes e de controlos. 50 ml de matriz concentrada (pronta a usar)

de proteína/tampão. Estável a uma temperatura de 2 a 8°C durante 30 dias após a abertura ou 6 meses (repartido em alíquotas) a uma temperatura de -20°C.

L2KPI2: 1 frasco

São fornecidas etiquetas de códigos de barras para utilizar com o diluente.

Antes de utilizar este produto, coloque uma etiqueta apropriada num tubo de ensaio de 16 × 100 mm, de modo a que os códigos de barras possam ser lidos pelo leitor de códigos de barras.

L2KPI2: 3 etiquetas

Componentes do kit fornecidos separadamente

L2SUBM: Substrato Quimioluminescente

L2PSM: Solução de Lavagem de Sondas

L2KPM: Kit de Limpeza de Sondas

LRXT: Tubos de Reação (descartáveis)

L2ZT: 250 Tubos de Ensaio de Diluente de Amostras (16 × 100 mm)

L2ZC: 250 Tampas de Tubos de Diluente de Amostras

Também necessário

Água destilada ou desionizada;
tubos de ensaio.

Procedimento do ensaio

Tenha em atenção que, para obter um desempenho óptimo, é importante realizar todos os procedimentos de manutenção de rotina, conforme definido no Manual do Operador dos Sistemas IMMULITE 2000.

Consulte o Manual do Operador dos Sistemas IMMULITE 2000 para o seguinte: procedimentos de preparação, configuração, diluição, ajuste, ensaio e controlo da qualidade.

Intervalo entre ajustes recomendado:
2 semanas

Amostras de controlo de qualidade:

Os controlos fornecidos com o kit devem ser utilizados como material de controlo da qualidade para monitorizar o desempenho do ensaio.

Observe os regulamentos governamentais ou os requisitos de acreditação quanto à frequência do controlo de qualidade.

Interpretação dos resultados

O cutoff do ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG foi determinado com amostras de doentes positivas e negativas através de uma análise da curva receptor-operador (ROC), com uma contemplação equilibrada da sensibilidade e da especificidade.

Reactivo: Um resultado igual ou superior a 4,00 U/ml é considerado “reactivo” e indica que foram detectados anticorpos IgG anti-CCP na amostra.

Não reactivo: Um resultado inferior a 4,00 U/ml é considerado “não reactivo” e indica que não foram detectados anticorpos IgG anti-CCP na amostra.

Os resultados da IgG anti-CCP numa determinada amostra, conforme determinado por ensaios de diferentes fabricantes, podem variar devido às diferenças nos métodos de ensaio e à especificidade do reagente. Portanto, os resultados reportados pelo laboratório ao médico devem incluir: “Os seguintes resultados foram obtidos com o ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG. Os resultados obtidos com métodos de ensaio de outros fabricantes não podem ser utilizados intercambiavelmente”.

Valores esperados

Um total de 197 amostras de soro de dadores masculinos (n = 99) e femininos (n = 98) presumivelmente saudáveis foram analisadas utilizando o ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG. Os resultados deste estudo sugerem uma mediana de < 1,50 U/ml e um intervalo não paramétrico do 2,5º ao 97,5º percentil de < 1,50–1,93 U/ml.

Considere estes limites apenas como *directrizes*. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos de referência.

Limitações

Os resultados dos testes da IgG anti-CCP só por si não são suficientes para diagnosticar um doente com artrite reumatóide. O diagnóstico deve ser feito pelo médico só depois de avaliados todos os achados clínicos e laboratoriais.

As amostras lipêmicas, hemolisadas ou seriamente contaminadas podem dar resultados errôneos.

Os resultados em doentes com o HIV, em doentes submetidos a terapêutica imunossupressora ou em doentes com outras afecções conducentes à imunossupressão devem ser interpretados com cautela.

As características de desempenho deste ensaio não foram estabelecidas para a utilização com amostras de neonatos, de sangue do cordão umbilical ou de doentes pré-transplante.

Os anticorpos heterofílicos em soro humano podem reagir com as imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio causando interferência com os imunoensaios *in vitro*. [Consultar Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] As amostras de doentes frequentemente expostos a animais ou a produtos de soro animal podem demonstrar este tipo de interferência, podendo originar um resultado anómalo. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência; porém, podem ocorrer interações entre soros raros e componentes do teste. Para efeitos de diagnóstico, os resultados obtidos com este ensaio devem ser sempre utilizados em combinação com o exame clínico, o historial médico do doente e outras descobertas.

Dados do desempenho

Consulte a secção “Tabelas e gráficos” para dados *representativos* do desempenho do ensaio. Os resultados estão expressos em U/ml. (Salvo indicação em contrário, todos os resultados foram gerados com amostras de soro colhidas em tubos sem barreiras de gel ou aditivos promotores de coagulação.)

Intervalo reportável: de 1,50 a 200 U/ml

O ensaio é monotorizado com padrão interno feito com materiais qualificados e procedimentos de medição.

Sensibilidade analítica: Limite de Branco (valor mais alto esperado para uma amostra sem analito; determinado em conformidade com o EP17-A do CLSI¹⁰): 0,26 U/ml

Limite de Detecção (concentração detectável mais baixa; determinado em conformidade com o EP17-A do CLSI¹⁰): 1,50 U/ml

Sensibilidade funcional: (concentração com um coeficiente de variação (CV) de 20 % determinado)¹⁰: 2,34 U/ml

Precisão: A precisão foi avaliada em conformidade com a directriz EP5-A2 do CLSI¹¹. Amostras de soro foram ensaiadas em duplicado num período de 20 dias, com duas corridas por dia, utilizando 3 lotes para um total de 40 corridas e 80 réplicas. (Consulte a tabela “Precisão”.)

Especificidade: A avaliação da especificidade do ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG foi realizada com 8 subgrupos de doentes (n = 40) com problemas e doenças de potencial reactividade cruzada, em que outros auto-anticorpos poderão estar presentes nas amostras de doentes. Foram avaliadas as seguintes doenças: lúpus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjogren, doença de Lyme, osteoartrite, escleroderma, polimiosite, tiroidite e mononucleose.

Estado de doença	Total testados (n)	Positivos (n)
SLE	5	0
Síndrome de Cushing	5	1
Doença de Lyme	5	1
Osteoartrite	5	0
Escleroderma	5	0
Polimiosite	5	1
Tiroidite	5	0
Mononucleose	5	0

Três de 40 amostras (1 de síndrome de Sjogren, 1 de doença de Lyme e 1 de polimiosite) deram resultados positivos. Todas as amostras também foram avaliadas num aparelho de testes de comparação para Anti-CCP autorizado

pela FDA e disponível no mercado. As três amostras positivas foram confirmadas como positivas pelo aparelho de testes de comparação.

Bilirrubina: A presença de bilirrubina conjugada e não conjugada em concentrações até 20 mg/dl não tem qualquer efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Biotina: As amostras que contenham biotina a uma concentração de 3500 ng/ml demonstram uma alteração igual ou inferior a 10% nos resultados. Concentrações de biotina superiores a esta poderão originar resultados incorretos para as amostras de doentes.

Hemólise: A presença de hemoglobina em concentrações até 500 mg/dl não tem qualquer efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Lipemia: A presença de triglicéridos em concentrações até 1500 mg/dl não tem qualquer efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

Factor reumatóide: A avaliação de elevados níveis de factor reumatóide (RF) endógeno foi feita através do rastreio de amostras positivas para o RF e diluindo-as até 200 IU/ml. Não foi observada qualquer variação clinicamente significativa.

Tipo de amostra alternativo:

Para avaliar o efeito de tipos de amostras alternativos, 39 conjuntos combinados de amostras de doadores aparentemente saudáveis foram colhidas para tubos vacutainer heparinizados (Heparina de Li), com EDTA, e BD SST Vacutainer por cento dessas amostras foram aditivadas para alcançar níveis de anti-CCP em todo o intervalo reportável. Todas as amostras foram analisadas com o ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG, com os seguintes resultados:

(Heparina de Lítio) = 1,02 (Soro) – 0,46 U/ml
r = 1,000

(SST) = 1,02 (Soro) – 0,52 U/ml
r = 1,000

(EDTA) = 1,01 (Soro) – 0,31 U/ml
r = 1,000

Médias:
52,3 U/ml (Soro)
52,9 U/ml (Heparina de Lítio)
53,0 U/ml (SST)
52,2 U/ml (EDTA)

Este estudo mostrou concordâncias 100% positivas e negativas entre todas as amostras recolhidas em Soro, SST, EDTA e Heparina de Lítio.

Comparação de métodos: O ensaio IMMULITE 2000 Anti-CCP foi comparado com um ensaio Axis-Shield DIASTAT Anti-CCP IgG comercialmente disponível em 457 amostras de doentes.

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG				
DIASTAT	Reac	Não reac	% de Concordância de Positivos	% de Concordância de Negativos
Positivo	187	13	93,5 %	94,6 %
Negativo	14	243		

Concordância total: 94,1 %

Desempenho clínico: O ensaio foi realizado no IMMULITE 2000 para avaliar a sensibilidade e especificidade clínicas de amostras bem caracterizadas.

Foi colhido um total de 457 amostras de soro de doentes para o estudo. 257 amostras resultaram positivas¹² para a artrite reumatóide (AR) e as restantes 200 amostras eram de doadores aparentemente saudáveis (sem AR). Os doentes positivos para AR foram classificados de acordo com os critérios da ACR¹².

IMMULITE 2000 Anti-CCP IgG				
Estado clínico	Reac	Não reac	Sensibilidade	Especificidade
Positivo	201	56	78,2 %	99,5 %
Negativo	1	199		

Assistência técnica

Para obter assistência técnica, contacte o seu Distribuidor Nacional.

siemens-healthineers.com

O Sistema de Qualidade da Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está certificado de acordo com a norma ISO 13485.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthineers.

All other trademarks are the property of their respective owners.

© 2018-2022 Siemens Healthineers. All rights reserved.

 Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.
Glyn Rhonwy, Llanberis, Gwynedd LL55 4EL
United Kingdom

Siemens Healthineers Headquarters
Siemens Healthcare GmbH
Henkestraße 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens-healthineers.com



2022-02

PIL2KPI – 15

cc#CC-00534-LLB

Understanding the Symbols

Understanding the Symbols	En English
Erklärung der Symbole	De Deutsch
Descripción de los símbolos	Es Español
Explication des symboles	Fr Français
Definizione dei simboli	It Italiano
Descrição dos símbolos	Pt Português

The following symbols may appear on the product labeling: / Die folgenden Symbole können auf dem Produktetikett erscheinen: / Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto: / Les symboles suivants peuvent apparaître sur les étiquettes des produits: / Sull'etichetta del prodotto possono essere presenti i seguenti simboli: / Os seguintes símbolos podem aparecer no rótulo dos produtos:



Symbol Definition

En: *In vitro* diagnostic medical device
De: Medizinisches Gerät zur *In-vitro* Diagnose
Es: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*
Fr: Dispositif médical de diagnostic *in vitro*
It: Dispositivo medico per diagnostica *in vitro*
Pt: Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*

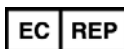


Symbol Definition

En: Catalog Number
De: Katalognummer
Es: Número de referencia
Fr: Numéro de référence catalogue
It: Codice catalogo
Pt: Número de catálogo



En: Manufacturer
De: Hersteller
Es: Fabricante
Fr: Fabricant
It: Produttore
Pt: Fabricante



En: Authorized Representative in the European Community
De: Autorisierte Vertretung in der Europäischen Union
Es: Representante autorizado en la Unión Europea
Fr: Représentant agréé pour l'Union européenne
It: Rappresentante autorizzato nella Comunità europea
Pt: Representante Autorizado na Comunidade Europeia



En: CE Mark
De: CE-Kennzeichen
Es: Marca CE
Fr: Marque CE
It: Marchio CE
Pt: Marca CE



En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato
Pt: Marca CE, com número de identificação do organismo notificado



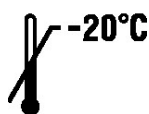
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização

**Symbol Definition**

En: Caution! Potential Biohazard
De: Vorsicht! Biologisches Risikomaterial
Es: ¡Precaución! Riesgo biológico Potencial
Fr: Avertissement ! Risque biologique potentiel
It: Attenzione! Potenziale Pericolo Biologico
Pt: Atenção! Potenciais Riscos Biológicos



En: Temperature limitation (2–8°C)
De: Temperaturgrenze (2–8°C)
Es: Limitación de temperatura (2–8°C)
Fr: Limites de température (2–8°C)
It: Limiti di temperatura (2–8°C)
Pt: Limites de temperatura (2–8°C)



En: Upper limit of temperature ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
De: Obere Temperaturgrenze ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite superior de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite supérieure de température ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
It: Limite superiore di temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite máximo de temperatura ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)



En: Lower limit of temperature ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
De: Mindesttemperatur ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Es: Límite inferior de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Fr: Limite inférieure de température ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
It: Limite inferiore di temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)
Pt: Limite mínimo de temperatura ($\geq 2^{\circ}\text{C}$)



En: Do not freeze ($> 0^{\circ}\text{C}$)
De: Nicht einfrieren ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Es: No congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Fr: Ne pas congeler ($> 0^{\circ}\text{C}$)
It: Non congelare ($> 0^{\circ}\text{C}$)
Pt: Não congelar ($> 0^{\circ}\text{C}$)



En: Do not reuse
De: Nicht zur Wiederverwendung
Es: No reutilizar
Fr: Ne pas réutiliser
It: Non riutilizzare
Pt: Não reutilizar

**Symbol Definition**

En: Keep away from sunlight
De: Vor Sonneneinstrahlung schützen
Es: Proteger de la luz solar
Fr: Maintenir hors de portée de la lumière du soleil
It: Non esporre alla luce del sole
Pt: Manter afastado da luz solar



En: Batch code
De: Chargenbezeichnung
Es: Número de lote
Fr: Numéro de code du lot
It: Codice lotto
Pt: Código de lote



En: Contains sufficient for (n) tests
De: Es reicht für (n) Tests
Es: Contiene suficiente para (n) pruebas
Fr: Contient du matériel suffisant pour (n) tests
It: Contiene materiale sufficiente per (n) test
Pt: Contém o suficiente para (n) testes

2011-01

En: Date format (year-month)
De: Datumsformat (Jahr-Monat)
Es: Formato de fecha (año-mes)
Fr: Format de la date (année-mois)
It: Formato data (anno-mese)
Pt: Formato de data (ano-mês)



En: Use by
De: Verwendbar bis
Es: Fecha de caducidad
Fr: A utiliser avant
It: Usare entro
Pt: Usar até



En: Health Hazard
De: Gesundheitsgefährdung
Es: Peligro para la salud
Fr: Dangereux pour la santé
It: Pericolo per la salute
Pt: Perigo para a saúde



En: Exclamation Mark
De: Ausrufezeichen
Es: Signo de exclamación
Fr: Point d'exclamation
It: Punto esclamativo
Pt: Ponto de exclamação



En: Corrosion
De: Korrosion
Es: Corrosión
Fr: Corrosion
It: Corrosione
Pt: Corrosão



Symbol Definition

En: Skull and Crossbones
De: Totenkopf mit gekreuzten Knochen
Es: Calavera y tibias cruzadas
Fr: Tête de mort sur tibias croisés
It: Teschio e tibie incrociate
Pt: Caveira sobre tibias cruzadas



En: Environment
De: Umwelt
Es: Medio ambiente
Fr: Environnement
It: Ambiente
Pt: Ambiente

BEAD PACK

En: Bead Pack
De: Kugel-Container
Es: Cartucho de bolas
Fr: Cartouche de billes
It: Contenitore di biglie
Pt: Embalagem de esferas

TEST UNIT

En: Test Unit
De: Testeinheit
Es: Unidades de análisis
Fr: Unité de test
It: Test Unit
Pt: Unidades de Teste

REAG WEDGE

En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A

Es: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B

It: Porta Reagente

REAG WEDGE D

Pt: Embalagem de Reagente

ADJUSTOR

En: Adjustor
De: Kalibrator
Es: Ajustador
Fr: Ajusteur
It: Calibratore
Pt: Ajuste

ADJUSTOR L

En: Adjustor, low
De: Kalibrator, niedrig
Es: Ajustador, bajo
Fr: Ajusteur, bas
It: Calibratore, basso
Pt: Ajuste, baixo

ADJUSTOR H

En: Adjustor, high
De: Kalibrator, hoch
Es: Ajustador, alto
Fr: Ajusteur, haut
It: Calibratore, alto
Pt: Ajuste, alto

Symbol Definition

ADJUSTOR AB

En: Adjustor Antibody
De: Kalibrator Antikörper
Es: Anticuerpo Ajustador
Fr: Anticorps de l'Ajusteur
It: Anticorpo del Calibratore
Pt: Anticorpo do Ajuste

DIL

En: Sample Diluent
De: Proben-verdünnungsreagenz
Es: Diluyente para muestras
Fr: Diluant échantillon
It: Diluente per Campioni
Pt: Diluente de Amostra

CONTROL

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

En: Control
De: Kontrolle
Es: Control
Fr: Contrôle
It: Controllo
Pt: Controlo

CONTROL +

En: Positive Control
De: Positivkontrolle
Es: Control Positivo
Fr: Contrôle positif
It: Controllo positivo
Pt: Controlo Positivo

CONTROL + L

En: Low Positive Control
De: Schwachpositivkontrolle
Es: Control Positivo bajo
Fr: Contrôle positif faible
It: Controllo Positivo Basso
Pt: Controlo Positivo Baixo

CONTROL -

En: Negative Control
De: Negativkontrolle
Es: Control Negativo
Fr: Contrôle négatif
It: Controllo negativo
Pt: Controlo Negativo

Symbol Definition

CONTROL AB

En: Control Antibody
De: Kontroll-Antikörper
Es: Anticuerpo Control
Fr: Anticorps du contrôle
It: Anticorpo di Controllo
Pt: Anticorpo do Controlo

PRE A

En: Pretreatment Solution

PRE B

De: Vorbehandlungs-lösung
Es: Solución de Pretratamiento
Fr: Solution de prétraitement
It: Soluzione di pretrattamento
Pt: Solução de Pré-tratamento

DITHIOTHREITOL

En: Dithiothreitol Solution
De: Dithiothreitol-Lösung
Es: Solución de Ditiotreitolo
Fr: Solution de Dithiothreitol
It: Soluzione di Ditiotreitolo
Pt: Solução de Ditiotreitolo

BORATE-KCN BUF

En: Borate-KCN Buffer Solution
De: Borat-KCN-Puffer
Es: Solución Tampón Borato-KCN
Fr: Solution tampon Borate-Cyanure de Potassium
It: Soluzione Tampone Borato-KCN
Pt: Solução Tamponizada de Borato-KCN