



Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

REF			SYSTEM
09289275190	09289275500	300	cobas e 402 cobas e 801

Lietuvių

Sistemos informacija

Trumpasis pavadinimas	ACN (pritaikymo kodas, angl. application code number)
ACOV2S	10230

Paskirtis

Kiekybinis imunologinis in vitro tyrimas, skirtas antikūnų prieš sunkaus ūminio kvėpavimo takų sindromo koronaviruso 2 (angl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) paviršiaus glikoproteino (angl. spike protein, S) receptorius prijungiantį domeną (angl. receptor binding domain, RBD) nustatymui žmogaus serume ir plazmoje. Šis tyrimas yra pagalbinė priemonė vertinant adaptivų humoralinį imunitetą, įskaitant neutralizuojančius antikūnus, į SARS-CoV-2 S glikoproteiną po natūralios infekcijos SARS-CoV-2 arba vakcinuotuose asmenyse.

Elektrochemiluminescencinis imunologinis tyrimas (angl. electrochemiluminescence immunoassay-ECLIA) yra skirtas naudoti **cobas e** imunologiniuose analizatoriuose.

Santrauka

SARS-CoV-2, 2019 metų koronaviruso ligos (COVID-19) sukėlėjas, yra apvalkalą turintis, vienos grandinės RNR betakoronavirusas. Nustatyti 7 koronavirusai galintys infekuoti žmones ir sukelti ligas, svyruojančias nuo lengvo peršalimo iki sunkaus kvėpavimo nepakankamumo.¹

SARS-CoV-2 yra daugiausiai perduodamas iš žmogaus žmogui oro lašeliu būdu ir per aerosolius.^{2,3} Inkubacinis periodas nuo užsikrėtimo iki nustatomo viruso kiekio šeiminiškai įprastai yra nuo 2 iki 14 dienų.^{4,5} Virusas nustatymas gali būti susijęs su klinikinių požymių ir simptomų pradžia, tačiau reikšminga asmenų dalis išlieka be simptomų arba turi silpnus simptomus.^{6,7,8} Žmogaus su COVID-19 užkrečiamumo intervalas nebuvo aiškiai nustatytas, tačiau gerai apibūdintas perdavimas iš simptomus turinčių ir besimptomų asmenų, bei asmenų iki simptomų pasireiškimo.^{9,10,11}

Koronaviruso genome užkoduoti 4 pagrindiniai struktūriniai baltymai: paviršiaus glikoproteino (S), apvalkalo (E), membranos (M) ir nukleokapsidės (N). S baltymas yra labai didelis transmembrinis baltymas, kuris susilieja į trimerus susidarant būdingiems koronavirusų paviršiaus spygliukams. Kiekvienas S monomeras yra sudarytas iš N-galo S1 subvieneto ir proksimalinio membranos S2 subvieneto. Virusas patenka į šeiminingo ląstelės per S baltymą prisijungdamas prie angiotenziną-konvertuojančio fermento 2 (AKF2), kuris yra daugelio ląstelių tipų paviršiuje, taip pat ir plaučių II tipo alveolių ląstelėse ir burnos gleivinės epitelinėse ląstelėse.^{12,13} Mechanistiniu požiūriu AKF2 veikia kaip viruso receptorių, prie kurio prisijungia per S1 subvieneto receptorių prijungiantį domeną (RBD).^{14,15}

Užsikrėtus SARS-CoV-2, šeiminingo organizme susidaro imunitetas prieš virusą, tipiškai apimantis ir specifinių antikūnų prieš viruso antigenus gamybą. Panašu, kad IgM ir IgG antikūnai prieš SARS-CoV-2 kraujyje atsiranda beveik tuo pačiu metu.¹⁶ Nustatyti reikšmingi antikūnų kiekio ir atsiradimo chronologijos skirtumai tarp COVID-19 pacientų, tačiau serokonversijos mediana stebima maždaug 2 savaitę.^{17,18,19,20,21} Be to, po persirgus pacientų infekcijos titrai reikšmingai skiriasi.²² Buvo nustatyti stipriai neutralizuojantys antikūnai prieš SARS-CoV-2, ypač jeigu jie nukreipti prieš RBD.^{21,23,24} Buvo nustatyta, kad antikūnų konkurencija dėl prisijungimo prie AKF2 RBD yra patikimai susijusi su neutralizuojančių antikūnų buvimu.²⁵ Kuriama daugybė vakcinų prieš COVID-19, dauguma jų koncentruojasi į imunitetą prieš RBD.^{26,27,28}

Serologiniai tyrimai gali atlikti svarbų vaidmenį suprantant viruso epidemiologiją bendrojoje populiacijoje ir identifikuojant individus, kurie yra neturėję sąlyčio ir todėl greičiausiai yra imlūs virusui.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrime naudojamas rekombinantinis baltymas, atitinkantis S antigeno RBD, ir dvigubo antigeno sluoksninės struktūros tyrimas, kuris padeda kiekybiškai nustatyti didelio afiniškumo antikūnus prieš SARS-CoV-2. Kiekybinis antikūnų atsako nustatymas gali padėti nustatyti specifinių antikūnų tūrį ir pagelbėti stebint individualių pacientų antikūnų atsako dinamiką laike. Nustatytas geras Elecsys

Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo sutapimas su tiesioginiais ir surogatiniais viruso neutralizacijos tyrimais.

Tyrimo principas

Sluoksninio tyrimo su dviem antigenais principas. Bendra tyrimo trukmė: 18 minučių.

- 1-oji inkubacija: 12 µL mėginio, biotinilintas rekombinantinis SARS-CoV-2 S-RBD-spezifinis antigenas ir SARS-CoV-2 S-RBD-spezifinis rekombinantinis antigenas, žymėtas rutenio kompleksu^{a)}, reaguoja sudarydami sluoksninės struktūros kompleksą.
- 2-oji inkubacija: Pridėjus streptavidiną dengtų mikrodalelių, sąveikaujant biotinui ir streptavidinui, kompleksas prisijungia prie kietosios fazės.
- Reakcijos mišinys įsiurbiamas į matavimo kamerą, kurioje ant elektrodo paviršiaus magnetiniu būdu surenkamos mikrodalelės. Nesurištos medžiagos pašalinamos naudojant ProCell II M. Prie elektrodo prijungus elektros srovę skatinama chemoluminescencinė emisija, kurios dydis išmatuojamas fotodaugintuvu.
- Rezultatai nustatomi iš kalibravimo kreivės, kuri kiekvienam analizatoriui generuojama iš 2 taškų kalibravimo ir iš pagrindinės kreivės, pateikiamos per **cobas** link.

a) Tri(2,2'-bipiridil)rutenio(II)-kompleksas (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagentai - darbiniai tirpalai

cobas e pakuotė pažymėta ACOV2S.

- M Streptavidiną dengtos mikrodalelės, 1 buteliukas, 16.0 mL: streptavidiną dengtos mikrodalelės 0.72 mg/mL; konservantas.
- R1 SARS-CoV-2 S-Ag-biotinas, 1 buteliukas, 18.8 mL: Biotinilintas SARS-CoV-2 S RBD domenas kaip rekombinantinis antigenas < 0.4 mg/L; HEPES^{b)} buferis 50 mmol/L, pH 7.4; konservantas.
- R2 SARS-CoV-2 S-Ag-Ru(bpy)₃²⁺, 1 buteliukas, 18.8 mL: SARS-CoV-2 S RBD domenas kaip rekombinantinis antigenas, žymėtas rutenio kompleksu < 0.4 mg/L; HEPES buferis 50 mmol/L, pH 7.4; konservantas.

b) HEPES = [4-(2-hidroksietil)-piperazin]-etano sulfoninė rūgštis

Atsargumo priemonės ir įspėjimai

Skirta naudoti in vitro diagnostikai. Laikykites įprastų atsargumo priemonių, būtinų dirbant su visais laboratorijos reagentais. Visos atliekos turi būti tvarkomos laikantis vietos reikalavimų. Saugos duomenų lapas pateikiamas profesionaliems naudotojams paprašius.

Šiame rinkinyje yra komponentų, kurie pagal reglamentą (EB) Nr. 2008/1272 skirstomi į šias klases:



Įspėjimas

H317 Gali sukelti alerginę odos reakciją.

Prevenција:

P261 Stengtis neįkvėpti dulkių/dūmų/dujų/rūko/garų/aerosolio.

P272 Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos.

P280 Mūvėti apsaugines pirštines.

Veiksmai, kurių reikia imtis:

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

P333 + P313 Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją.

P362 + P364 Nusivilkite užterštus drabužius ir išskalbi prieš vėl apsivelkant.

Šalinimas:

P501 Turinį/talpyklę išpilti (išmesti) į patvirtintą atliekų šalinimo įmonę.

Produktų saugumo žymėjimas parengtas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

Kontaktinis telefonas: visos šalys: +49-621-7590

Dirbdami su visų rūšių reagentais ir mėginiais (mėginiais, kalibratoriais ir kontrolinėmis medžiagomis) venkite putų susidarymo.

Reagentų paruošimas

Profesionaliam naudojimui.

Visi rinkinio reagentai paruošti naudojimui, jų negalima naudoti atskirai nuo rinkinio.

Visa informacija, reikalinga tinkamam atlikimui, yra prieinama per **cobas** link.

Laikymo sąlygos ir stabilumas

Laikyti 2-8 °C temperatūroje.

Neužšaldykite.

Laikykite **cobas e** pakuotę **statmenai**, kad mikrodalelės būtų visiškai prieinamos prieš procedūrą atliekamo automatinio maišymo metu.

Stabilumas:	
neatidarius, 2–8 °C temperatūroje	iki nurodytos galiojimo datos
analizatoriuose	16 savaičių

Mėginių surinkimas ir paruošimas

Buvo patikrinti ir yra priimtini tik toliau išvardyti mėginiai.

Serumas surenkamas į standartinius mėgintuvėlius arba mėgintuvėlius su skiriančiuoju geliu.

Li-heparino, K₂-EDTA, K₃-EDTA ir natrio citrato plazma.

Gali būti naudojami Li-heparino ir K₂-EDTA plazmos mėgintuvėliai su skiriančiuoju geliu.

Kapiliarinis kraujas, surinktas į serumo, Li-heparino plazmos arba K₂-EDTA plazmos mėgintuvėlius.

Kriterijus: nuolydis 1.00 ± 0.10 + paklaida ties 0.8 V/mL ± 20 %.

Natyviniams mėginiams natrio citrato plazmoje: nuolydis 0.84 ± 0.10.

Mėginiams iš kapiliarinio kraujo: neigiami mėginiai: < 0.4 V/mL, reiktyvūs mėginiai: reikšmės suradimas 70–130 % serumo reikšmių ribose.

Mėginių paėmimo talpos, turinčios skystų antikoagulantų, pasižymi skiedimo poveikiu, nulemiančiu žemesnes individualių pacientų mėginių reikšmes (V/mL). Siekiant sumažinti skiedimo poveikį, ypatingai svarbu, kad atitinkami mėginių ėmimo prietaisai būtų visiškai pripildomi, vadovaujantis gamintojo instrukcijomis.

Stabilūs 14 dienas 15–25 °C temperatūroje, 14 dienų 2–8 °C temperatūroje, 3 mėnesius -20 °C (±5 °C) temperatūroje. Mėginius galima užšaldyti 3 kartus.

Išvardintų rūšių mėginiai buvo tiriami, pasirinkus tyrimo metu rinkoje buvusius mėgintuvėlius, t.y. nebuvo patikrinti visų gamintojų mėgintuvėliai. Įvairių gamintojų mėginių surinkimo sistemose gali būti skirtingų medžiagų, kurios kai kuriais atvejais gali paveikti tyrimo rezultatus. Jei mėginius apdorojate pirminiuose mėgintuvėliuose (mėginių surinkimo sistemose), laikykite mėgintuvėlių gamintojo instrukcijų.

Kad būtų išvengta klaidingų rezultatų, mėginių negalima keisti naudojant priedus (pvz.: biocidus, antioksidantus ar medžiagas, dėl kurių gali pasikeisti mėginio pH ar joninė jėga).

Prieš atlikdami tyrimą, atšildytus mėginius ir mėginius su nuosėdomis centrifuguokite.

Užtikrinkite, kad mėginiai ir kalibratoriai prieš matavimą būtų 20-25 °C temperatūros.

Dėl galimo garavimo poveikio, mėginių ir kalibratorių matavimai analizatoriuose turėtų būti atlikti per 2 valandas.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas nebuvo įvertintas naudojant kadaverinius mėginius ar kitus kūno skysčius nei serumas ir plazma.

Pateiktos medžiagos

Apie reagentus skaitykite skyriuje „Reagentai - darbiniai tirpalai“.

Reikalingos (bet nepateikiamos) medžiagos

- [REF] 09289291190, CalSet Anti-SARS-CoV-2 S, skirta 4 x 1.0 mL
 - [REF] 09289313190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S, 4 x 1.0 mL
 - [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 mL mėginių skiediklis
 - Bendra laboratorijos įranga
 - **cobas e** analizatorius
- cobas e 402** ir **cobas e 801** analizatorių papildomos medžiagos:
- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L sistemos tirpalas
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L matavimo kameros valymo tirpalas
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 indeliai, skirti ProCell II M ir CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L plovimo tirpalas
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 dėtuvių x 6 rėmeliai dėtuvių x 105 tyrimo antgaliai ir 105 tyrimo indeliai, 3 atliekų maišai
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 adapterių indeliai, skirti ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, kuris skirtas Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 adapterių indelis, skirti ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, kuris skirtas Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL sistemos valymo tirpalas

Tyrimas

Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, laikykitės šiamo dokumente pateiktų analizatoriaus naudojimo instrukcijų. Specifines analizatoriui tyrimo instrukcijas skaitykite atitinkamame naudotojo vadove.

Prieš naudojimą automatiškai atliekama mikrodalelių resuspensija.

Patalpinkite atvėsintą (laikomą 2-8 °C temperatūroje) **cobas e** pakuotę į reagentų poziciją. Venkite putų susidarymo. Sistema automatiškai reguliuoja reagentų temperatūrą ir **cobas e** pakuotės atidarymą/uždarymą.

Kalibravimas

Atsekamumas: šis metodas buvo standartizuotas pagal vidinį Roche anti-SARS-CoV-2 S etaloną.

Vėliau buvo įrodyta, kad pirmasis PSO tarptautinis etalonas, skirtas anti-SARS-CoV-2 imunoglobulinui (žmogui), NIBSC kodas: 20/136, veikia taip pat kaip vidinis Roche etalonas, o Pirsono koreliacijos koeficientas $r = 0.9996$ tarp kiekybinio nustatymo ribos ir 1000 BAU/mL. Todėl Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo V/mL ir BAU/mL skaitinės rezultatų reikšmės yra tokios pačios (pvz., 1 V/mL Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas atitinka 1 BAU/mL).

Pastaba: nors nustatytas Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo vienetas yra identiškas PSO etalone nustatytam rišančių antikūnų vienetai (BAU), nustatytas Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo vienetas negali būti naudojamas pakaitomis su kitų tyrimų vienetais. Taip pat žr. skyrių „Rezultatų interpretacija“.

Kiekviename Elecsys reagentų rinkinyje yra etiketė su brūkšninio kodu, joje – konkreti tam tikros reagentų partijos kalibravimui reikalinga informacija. Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Numatytoji pagrindinė kreivė yra pritaikoma analizatoriui, naudojant atitinkamą CalSet.

Kalibravimo dažnumas: kalibravimas turi būti atliekamas po vieną kartą su kiekviena reagentų partija, naudojant šviežią reagentą (t. y. praėjus ne daugiau nei 24 valandoms nuo **cobas e** pakuotės registravimo analizatoriuje).

Kalibravimo intervalas gali būti praplėstas, remiantis laboratorijai priimtinu kalibravimo patvirtinimu.

Kalibravimo atnaujinimas rekomenduojamas:

- po 42 dienų, naudojant tos pačios partijos reagentus

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

- po 14 dienų, analizatoriuje naudojant tą pačią **cobas e** pakuotę
- pagal poreikį: pvz., jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į nurodytas ribas

Kokybės kontrolė

Kokybės kontrolei naudokite PreciControl Anti-SARS-CoV-2 S.

Papildomai galima naudoti kitą tinkamą kontrolinę medžiagą.

Skirtingiems koncentracijų intervalams skirtos kontrolinės medžiagos turėtų būti atliekamos atskirai (kiekviena) bent kartą per 24 valandas, kai tyrimas yra naudojamas; vieną kartą - vienai **cobas e** pakuotei, taip pat po kiekvieno kalibravimo.

Kontrolės intervalai ir apribojimai turėtų atitikti kiekvienos laboratorijos individualius reikalavimus. Gautos reikšmės turėtų patekti į nustatytas ribas. Kiekviena laboratorija turi numatyti korekcinės priemonės, kurių reiktų imtis, reikšmėms nepatekus į nustatytas ribas.

Jei reikia, pakartokite reikiamų mėginių matavimus.

Vadovaukitės nustatytais valstybiniais ir vietiniais reikalavimais kokybės kontrolei užtikrinti.

Skaičiavimas

Analizatorius automatiškai apskaičiuoja kiekvieno mėginio analitės koncentraciją V/mL vienetais.

Rezultatų interpretacija

Rezultatas	Interpretacija
< 0.80 V/mL	Neigiamas dėl anti-SARS-CoV-2-S
≥ 0.80 V/mL	Teigiamas dėl anti-SARS-CoV-2-S

Du kartus pakartotų tyrimų rezultatai, naudojant cobas e flow ACOV2S DR	Interpretacija
Abu du kartus pakartoti tyrimai < 0.80 V/mL	Neigiamas dėl anti-SARS-CoV-2-S
Vienas arba abu du kartus pakartoti tyrimai ≥ 0.80 V/mL	Pakartotinai reaktyvus, teigiamas dėl anti-SARS-CoV-2-S

Pastaba: dėl antikūnų įvairovės, nustatyta anti-SARS-CoV-2-S reikšmė gali skirtis, priklausomai nuo naudotos tyrimo procedūros ir taikyto etalono. Todėl rezultatai, gauti iš vieno mėginio naudojant skirtingų gamintojų tyrimus gali skirtis. Jei stebint anti-SARS-CoV-2-S antikūnų titrą vienas tyrimo metodas yra pakeičiamas kitu, gauti rezultatai turi būti patvirtinti, lygiagrečiai atliekant matavimus abiem metodais. Naudojant plazmą su citratu (1 dalis citrato tirpalo + 9 dalys kraujo), turi būti atsižvelgiama į skiedimo poveikį.

Apribojimai - poveikiai

Buvo ištirtas šių endogeninių medžiagų ir vaistų poveikis tyrimui. Poveikis tirtas iki nurodytų koncentracijų, poveikis rezultatams nebuvo stebėtas.

Endogeninės medžiagos

Junginys	Tirta koncentracija
Bilirubinas	≤ 1129 μmol/L arba ≤ 66 mg/dL
Hemoglobinas	≤ 1000 mg/dL arba ≤ 10 g/L
Intralipidai	≤ 2000 mg/dL
Biotinas	≤ 4912 nmol/L arba ≤ 1200 ng/mL
Reumatoidinis faktorius	≤ 1200 TV/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL arba ≤ 70 g/L
IgA	≤ 1.6 g/dL arba ≤ 16 g/L
IgM	≤ 1.0 g/dL arba ≤ 10 g/L

Kriterijus: koncentracijai esant 1.0-20 V/mL, nuokrypis yra ≤ 20 %. Koncentracijai esant > 20 V/mL, nuokrypis yra ≤ 30 %. Koncentracijai esant < 1.0 V/mL, nuokrypis yra ≤ 0.2 V/mL.

Atliekant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą nebuvo nustatyta klaidingai neigiamų rezultatų dėl didelės dozės „kablo“ efekto, tačiau šis efektas negali būti visiškai paneigtas.

Vaistai

Buvo atlikti in vitro tyrimai su 17 dažniausiai naudojamų medikamentų. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Itrakonazolio poveikis tirtas iki nurodytų koncentracijų, poveikis rezultatams nebuvo stebėtas.

Vaistas	Tirta koncentracija
Itrakonazolis	15 mg/L

Papildomai buvo ištirti šie specialūs vaistai. Poveikis tyrimui nebuvo nustatytas.

Priešvirusiniai

Vaistas	Tirta koncentracija
Interferonas-alfa-2a	14400 TV/mL
Interferonas-alfa-2b	1000 TV/mL
Zanamiviras	0.002 mg/mL
Ribavirinas	0.247 mg/mL
Oseltamiviras	0.030 mg/mL
Peramiviras	0.120 mg/mL
Lopinaviras	0.240 mg/mL
Ritonaviras	0.160 mg/mL
Arbidolis	0.040 mg/mL
Remdesiviras	0.040 mg/mL
Actemra (Tocilizumabas)	0.128 mg/mL

Antibiotikai

Vaistas	Tirta koncentracija
Levofloksacinas	0.1 mg/mL
Azitromicinas	0.1 mg/mL
Ceftriaksonas	0.8 mg/mL
Meropenemas	1.20 mg/mL
Tobramicinas	0.120 mg/mL

Kita

Vaistas	Tirta koncentracija
Hidroksichlorokvinas	0.16 mg/mL

Sąveika su vaistais yra nustatoma remiantis CLSI gairių EP07 ir EP37 rekomendacijomis ir kita publikuota literatūra. Koncentracijų, viršijančių šias rekomendacijas, poveikis nebuvo apibūdintas.

Retais atvejais gali pasitaikyti trukdžių dėl ypač didelių specifinių tyrimo antikūnų, rutenio ar streptavidino antikūnų titrų. Šių trukdžių įtaką sumažina tam pritaikyta tyrimo procedūra.

Diagnozuojant, rezultatai visada turėtų būti vertinami kartu su paciento anamneze, fizinio ištyrimo duomenimis ir kitais radiniais.

Neigiamas tyrimo rezultatas visiškai nepaneigia SARS-CoV-2 infekcijos galimybės. Neigiami rezultatai gali būti gauti serumo ir plazmos mėginiuose, paimtuose labai ankstyvoje (iki serokonversijos) fazėje. Todėl šis tyrimas negali būti naudojamas ūminės infekcijos diagnostikai. Buvo nustatyta, kad kai kuriems pacientams su patvirtinta infekcija nesusidaro SARS-CoV-2 antikūnai.²¹ Be to, kai kuriems pacientams buvo stebėtas antikūnų mažėjimas praėjus keliems mėnesiams po infekcijos; šis ypatumas nustatytas ir su kitais koronavirusais.^{29,30,31}

Apribojimai ir reikšmių ribos

Tyrimo intervalas

0.40-250 V/mL (apibrėžiamos pagal kiekybinio nustatymo ribą ir pagrindinės kreivės maksimumą). Reikšmės, esančios žemiau kiekybinio

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

nustatymo ribos, yra pateikiamos kaip < 0.40 V/mL. Reikšmės, esančios virš matavimų ribos, yra pateikiamos kaip > 250 V/mL (arba iki 2500 V/mL 10 kartų atskiestuose mėginiuose).

Matavimo reikšmių apatinės ribos

Tuščioji riba, nustatymo riba ir kiekybinio nustatymo riba

Tuščioji riba = 0.30 V/mL

Nustatymo riba = 0.35 V/mL

Kiekybinio nustatymo riba = 0.40 V/mL

Tuščioji riba, nustatymo riba ir kiekybinio nustatymo riba buvo nustatyta pagal CLSI (Klinikinių ir laboratorinių standartų institutas, angl. Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 reikalavimus.

Tuščioji riba yra 95-osios procentilės vertė, gauta iš mėginių, kuriuose nebuvo analizuojamosios medžiagos $n \geq 60$ matavimų keliose nepriklausomose serijose. Tuščioji riba atitinka mažiausią koncentraciją, žemiau kurios tikimybė aptikti mėginius be analizuojamosios medžiagos yra 95 %.

Aptikimo riba yra nustatoma pagal tuščiąją ribą ir mažos koncentracijos mėginių standartinį nuokrypį. Nustatymo riba atitinka žemiausią analitės koncentraciją, kurią galima nustatyti (reikšmė virš tuščiojo matavimo ribos su 95 % tikimybe).

Kiekybinio nustatymo riba yra apibrėžiama kaip mažiausias analitės kiekis mėginyje, kurį galima tiksliai kiekybiškai nustatyti su $CV \leq 20$ %. Ji buvo nustatyta tiriant mažos koncentracijos anti-SARS-CoV-2-S mėginius.

Skiedimas

Mėginiai, kurių anti-SARS-CoV-2-S koncentracija viršija matavimų ribą, gali būti skiedžiami su Diluent Universal. Rekomenduojamas skiedimo santykio intervalas yra nuo 1:10 iki 1:100.

Jei atskiedimas atliekamas analizatoriuje, programa automatiškai įvertina atskiedimą tada, kai apskaičiuojama mėginių koncentracija.

Pastaba: antikūnai prieš SARS-CoV-2 yra heterogeniški. Kai kuriais atskirais atvejais tai gali nulemti skiedimo netiesiškumą.

Optimizuotas skiedimo algoritmas gali būti atliekamas automatiškai (žr. skyrių „cobas e flows“).

cobas e flows

cobas e flows procesai yra sistemoje programuotos procedūros, leidžiančios atlikti visiškai automatizuotą tyrimų seką ir tyrimų kombinacijų skaičiavimus, generuojant sprendimų algoritmus.

cobas e flow „ACOV2S D“ galima naudoti automatiškai atliekant pradinį mėginio skiedimą 1:30 santykiu. Jei šio matavimo rezultatas patenka į išplėstinį matavimo diapazoną (12–7500 V/mL), rezultatas pranešamas. Jei nustatoma, kad pradinis rezultatas viršija išplėstinį matavimo diapazoną, automatiškai atliekamas kitas mėginio skiedimas (1:400), kad būtų ištaisyti titrai iki 100000 V/mL. Rezultatams > 100000 V/mL priskiriamas rezultato pranešimas „viršija matavimo diapazoną“ su skaitiniu rezultatu, nustatytu kaip 100000 V/mL.

Jei nustatoma, kad pradinis rezultatas nesiekia matavimo diapazono, susieto su 1:30 skiedimu, atliekamas kitas matavimas be mėginio skiedimo ir pranešamas rezultatas.

cobas e flow „ACOV2S DR“ galima naudoti matuojant mėginį su tuo pačiu automatizuotu skiedimo algoritmu, kaip ir naudojant cobas e flow „ACOV2S D“, ir po to atliekant du kartus kartojamą mėginių su pradinio „reaktyviu“ rezultatu (≥ 0.8 V/mL) matavimą. Vienu ar abiem pakartotiniais matavimais patvirtinus reaktyvių būseną, pagrindinis rezultatas yra „pakartotiniai reaktyvus“. Nepatvirtinus abiem pakartojimais, kokybinė mėginio interpretacija yra „nereaktyvus“, pranešama kaip pagrindinis rezultatas. Susiję atskirų nustatymų rezultatai pateikiami kaip papildomi rezultatai šalia pagrindinio rezultato.

Specifiniai tyrimo atlikimo duomenys

Toliau pateikiami atitinkamų analizatorių tyrimo charakteristikų duomenys. Atskirose laboratorijose gauti rezultatai gali skirtis.

Glaudumas

Glaudumas buvo nustatytas naudojant Elecsys reagentus, mėginius ir kontrolines medžiagas pagal CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) metodiką (EP05-A3): 1 tyrimų serija per dieną po 5 kartus kiekvienam tyrimui, kiekvienas tiriamas 5 dienas ($n = 25$). Buvo gauti šie rezultatai:

cobas e 402 ir cobas e 801 analizatoriai					
		Atkartojamumas		Tarpinis glaudumas	
Mėginys	Vidurkis V/mL	SN V/mL	CV %	SN V/mL	CV %
HSP ^{c)} 1	0.483	0.014	2.9	0.014	2.9
ŽMM 2	0.826	0.015	1.9	0.015	1.9
ŽMM 3	5.69	0.121	2.1	0.136	2.4
ŽMM 4	12.0	0.159	1.3	0.191	1.6
ŽMM 5	54.8	0.743	1.4	0.770	1.4
ŽMM 6	77.3	1.23	1.6	1.54	2.0
ŽMM 7	184	1.69	0.9	2.63	1.4
PC ^{d)} ACOV2S 1	< 0.40	-	-	-	-
PC ACOV2S 2	10.4	0.139	1.3	0.206	2.0

c) HSP = žmogaus mėginys (serumas/plazma)

d) PC = PreciControl: eksperimento metu PC ACOV2S 1 yra be analitės ir jo rezultatas nuosekliai buvo žemiau matavimo intervalo (< 0.40 V/mL), todėl standartinis nuokrypis ir variacijos koeficientas negalėjo būti nustatyti.

Metodų palyginimas

Palyginus Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą, [REF] 09289275190 (cobas e 402 analizatorius; y) su Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimu, [REF] 09289275190 (cobas e 801 analizatorius; x), buvo gautos tokios koreliacijos (V/mL):

Tirtų mėginių skaičius: 141

Passing / Bablok³²

$y = 0.950x - 0.056$

$r = 0.998$

Mėginių koncentracijos buvo nuo 0.047 iki 241 V/mL.

Analitinis specifiškumas

1468 mėginiai su potencialiai kryžmiškai reaguojančiomis analitėmis buvo ištirti naudojant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą. Visi mėginiai buvo gauti iki 2019 metų spalio mėn. Nebuvo nustatyta jokių kryžminių reakcijų. Bendras specifiškumas buvo 100 %. Rezultatai yra pateikti šioje lentelėje:

Susiję su SARS-CoV-2

Indikacija	N	Reaktyvūs	Specifiškumas %
MERS CoV (anti-S1 IgG+)	51	0	100
Dažnų koronavirusų rinkinys ^{e)}	151	0	100

e) Mėginiai, gauti iki pandemijos, kurie serologiškai reagavo su bent 1 iš endeminių koronavirusų HKU1, NL63, 229E arba OC43.

Infekcinės kvėpavimo takų ligos

Indikacija	N	Reaktyvūs	Specifiškumas %
Bordetella pertussis	39	0	100
Chlamydia pneumoniae	36	0	100
Peršalimo rinkinys ^{d)}	21	0	100
Enterovirusas	35	0	100
Haemophilus influenzae B	75	0	100
Gripas A	40	0	100
Gripas B	45	0	100
Skiepyti dėl gripo	25	0	100
Mycoplasma pneumoniae	46	0	100
Paragripas	82	0	100
Respiracinis sincitinis virusas	51	0	100

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S



f) 21 potencialiai kryžmiškai reaguojantis mėginys, gautas iš asmenų su peršalimo simptomais, paimtas iki 2019 metų spalio mėn.

Kitos infekcinės ligos

Indikacija	N	Reaktyvūs	Specifiškumas %
Adenovirusas	25	0	100
Borrelia	6	0	100
Candida albicans	13	0	100
Chlamydia trachomatis	12	0	100
Ūminė CMV (IgM+, IgG+)	86	0	100
E. coli (anti-E. coli-reaktyvūs)	10	0	100
Ūminė EBV (IgM+, VCA IgG+)	106	0	100
Gonorėja (triperis)	5	0	100
Ūminis HAV (IgM+)	10	0	100
Vėlyvas HAV (IgG+)	15	0	100
Skiepyti dėl HAV	15	0	100
Ūminis HBV	12	0	100
Lėtinis HBV	12	0	100
Skiepyti dėl HBV	15	0	100
HCV	50	0	100
HEV	12	0	100
ŽIV	10	0	100
Ūminė HSV (IgM+)	24	0	100
HTLV	6	0	100
Legionella (IgGAM+)	7	0	100
Listeria	6	0	100
Tymai	10	0	100
Epideminis parotitas	14	0	100
Parvoviruso B19	30	0	100
Plasmodium falciparum (maliarija)	8	0	100
Ūminė raudonukė (IgM+, IgG+)	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	0	100
Treponema pallidum (sifilis)	62	0	100
VZV (varicella-zoster virusas)	30	0	100

Autoimuninės ligos

Indikacija	N	Reaktyvūs	Specifiškumas %
AMA (anti-mitochondriniai antikūnai)	30	0	100
ANA (anti-nukleariniai antikūnai)	17	0	100
Hemofilija sergantys	15	0	100
RA (reumatoidinis artritas)	10	0	100
SRV (sistemine raudonoji vilkligė)	10	0	100

Kepenų ligos

Indikacija	N	Reaktyvūs	Specifiškumas %
Alkoholinis hepatitas / cirozė	13	0	100
Vaistų sukeltas hepatitas / cirozė	10	0	100
Kepenų suriebėjimas	10	0	100
Kepenų vėžys	10	0	100
Nevirusinės kepenų ligos	15	0	100

Klinikinis specifiškumas

5991 mėginiai buvo ištirti naudojant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą. Visi mėginiai buvo gauti iki 2019 metų spalio. Buvo nustatytas 1 klaidingai teigiamas mėginys.

Bendras specifiškumas šiame vidiniame tyrime buvo 99.98 %. Apatinė 95 % pasikliautinio intervalo riba buvo 99.91 %.

Kohorta	N	Reaktyvūs	Specifiškumas %	Apatinė 95 % pasikliautinė riba, %	Viršutinė 95 % pasikliautinė riba, %
Įprastiniai diagnostiniai mėginiai (Europa)	2528	0	100	99.85	100
Kraujo donorai (JAV)	2713	1	99.96	99.79	100
Kraujo donorai (Afrika)	750	0	100	99.51	100
Bendras	5991	1	99.98	99.91	100

Jautrumas

1610 mėginių iš 402 simptominių pacientų (tame tarpe 297 mėginiai iš 243 hospitalizuotų pacientų) su PGR patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija buvo ištirti naudojant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą. 1 ar daugiau iš eilės paimtų šių pacientų mėginių buvo surinkti įvairiais laiko intervalais po patvirtintimo atliekant PGR.

1423 tirti mėginiai buvo paimti praėjus 14 dienų ar daugiau po diagnozės nustatymo su PGR. 1406 iš šių 1423 mėginių rezultatas buvo ≥ 0.8 V/mL atliekant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą, todėl jie buvo laikomi teigiamais, o jautrumas šioje mėginių kohortoje buvo 98.8 % (95 % CI: 98.1-99.3 %).

V/mL	Diena po diagnozės su teigiamu PGR					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
< 0.4	4	16	7	3	0	0
0.4 - < 0.8	0	6	7	0	0	0
0.8 - < 1.5	2	3	4	1	0	0
1.5 - < 2.5	0	2	6	2	0	0
2.5 - < 5	3	10	9	12	10	40
5 - < 10	1	7	7	15	25	49
10 - < 20	0	11	19	32	25	62
20 - < 50	1	13	19	40	38	183
50 - < 100	3	9	11	34	48	232
100 - < 150	1	4	11	11	21	135
150 - < 200	2	4	2	5	11	95
200 - \leq 250	3	8	0	1	5	47
> 250	15	59	28	20	14	77
≥ 0.8	31	130	116	173	197	920
Viso	35	152	130	176	197	920
Jautrumas, %	88.6	85.5	89.2	98.3	100	100

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

V/mL	Diena po diagnozės su teigiamu PGR					
	0-6	7-13	14-20	21-27	28-34	> 35
CS ^{g)} , %	86.1		98.8			
95 % CI ^{h)} , %	80.3 - 90.7		98.1 - 99.3			

g) CS = kumuliacinis jautrumas (angl. cumulated sensitivity)

h) CI = pasikliautinis intervalas

Titrų kaita buvo tirta iš eilės paimtuose individualių pacientų mėginiuose, paimtuose iki 126 dienų po reaktyvaus PGR rezultato. Nei viename iš mėginių nebuvo nustatytas titro sumažėjimas žemiau reaktyvaus intervalo.

Titrų kaita per laiką pacientų mėginiuose, paimtuose iki ≥ 100 dienų po reaktyvaus PGR rezultato, pateikiama žemiau.

Donoras	D*	D	D	D	D	D	D	D
	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL
1	20	23	27	33	36	61	82	103
	20.4	22.2	30.5	47.4	51.7	73.5	87.7	114
2	21	24	31	34	37	62	83	104
	36.1	44.3	32.4	48.5	51.4	63.1	73.2	71.9
3	26	34	38	41	45	67	87	106
	139	223	186	153	150	198	147	155
4	21	30	33	36	41	62	83	107
	32.3	95.3	151	315	374	293	244	214
5	30	35	38	42	112			
	33.0	29.5	31.2	41.2	59.9			
6	20	30	38	62	71	76	86	107
	7.88	32.6	26.6	39.2	35.7	40.3	36.0	42.1
7	19	22	25	29	39	48	59	104
	20.7	40.4	101	149	115	97.7	115	175
8	15	22	30	37	40	55	79	107
	22.1	14.2	37.1	166	136	226	124	96.9
9	34	41	45	52	67	74	87	106
	181	148	148	165	152	154	125	119
10	26	29	32	35	42	52	73	103
	4.42	4.79	4.83	5.21	4.67	5.95	7.28	7.69
11	16	42	78	106				
	305	296	371	408				
12	28	31	40	44	47	62	86	103
	139	162	114	166	141	93.0	69.5	59.1
13	24	31	38	46	59	74	92	102
	33.9	45.6	63.7	53.4	47.4	41.8	41.9	42.8
14	25	28	33	41	47	59	76	109
	79.8	86.4	120	117	103	108	97.1	105
15	36	52	68	77	92	96	106	126
	255	165	126	94.8	122	107	141	162
16	30	44	51	58	73	85	90	104
	425	246	379	298	215	169	173	147
17	29	32	40	48	55	76	95	101
	220	205	177	141	136	122	116	101
18	31	39	43	53	64	68	92	102
	63.6	66.9	53.4	43.4	57.3	48.9	69.7	58.8
19	32	46	53	60	68	74	94	102
	94.5	79.5	84.3	71.8	92.1	73.6	78.9	75.8
20	38	46	68	74	82	99	106	110
	56.4	84.2	104	106	114	141	152	146
21	31	38	48	52	57	71	92	106
	9.4	10.1	8.7	9.0	8.0	8.8	10.4	10.4
22	44	49	61	70	117			
	54.3	51.0	59.2	56.9	99.8			

Donoras	D*	D	D	D	D	D	D	D
	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL	V/mL
23	35	42	55	74	81	109		
	524	451	416	386	392	345		
24	44	48	51	58	63	73	90	104
	669	685	584	605	582	562	591	570
25	36	49	56	69	82	89	105	
	64.0	83.5	78.6	83.9	100	103	121	

* Dienos po pirmo teigiamo PGR

Antikūnų, sukurtų aktyviai imunizuojant vakcinomis nuo SARS-CoV-2, aptikimas

Tikimasi, kad vakcinos, turinčios SARS-CoV-2 glikoproteino RBD kaip imunogeno, pagamins antikūnus vakcinuotuose asmenyse, o jų kiekį bus galima nustatyti naudojant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą. Roche atliko vidaus tyrimus, naudodama Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimą, kad įvertintų antikūnų titrų, pagamintų Moderna vakcinos Spikevax (mRNA-1273) ir Pfizer-BioNTech vakcinos Comirnaty (BNT162b2), nustatymą po atitinkamai patvirtintos 2 dozių skiepavimo programos.

Paskiepijus Spikevax arba Comirnaty serokonversija pastebėta visuose dalyviuose, kurie iš pradžių buvo seronegatyvūs. Įvertinus titrus 3 nurodytais laikotarpiais, nustatytas greitas titrų didėjimas, rodantis stiprų humoralinį imuninį atsaką į vakcinaciją.

Anti-RBD titrai, kuriuos sukėlė Spikevax seronegatyviems asmenims, rezultatai pateikiami V/mL, kaip nustatyta Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimu.

ACOV2S rezultatai, V/mL = BAU/mL	Prieš skiepą (pradinė reikšmė)	Prieš antrą skiepą (pradėjus 21 dienai nuo pirmo skiepo)	14 dienų po antro skiepo*
Minimalus	< 0.4	0.973	223
5. Procentilis	n.t.**	0.978	269
25. Procentilis (apatinis kvartilis)	n.t.**	14.15	2701
Mediana	< 0.4	95.55	6792
75. Procentilis (viršutinis kvartilis)	n.t.**	221	11044
95. Procentilis	n.t.**	661	17755
Maksimalus	< 0.4	680	18169
Intervalas tarp kvartilių	n.t.**	679	17946
Geometrinis vidurkis (GM)	< 0.4	57.3	4559
95 % CI nuo GM	n.t.**	(25.4–129)	(2745–7574)
Reikšmių skaičius (n)	24	24	24

Anti-RBD titrai, kuriuos sukėlė Comirnaty seronegatyviems asmenims, rezultatai pateikiami V/mL, kaip nustatyta Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimu.

ACOV2S rezultatai, V/mL = BAU/mL	Prieš skiepą (pradinė reikšmė)	Prieš antrą skiepą (pradėjus 21 dienai nuo pirmo skiepo)	14 dienų po antro skiepo*
Minimalus	< 0.4	2.63	562
5. Procentilis	n.t.**	9.28	1024

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

ACOV2S rezultatai, V/mL = BAU/mL	Prieš skiepą (pradinė reikšmė)	Prieš antrą skiepą (pradėjus 21 dienai nuo pirmo skiepo)	14 dienų po antro skiepo*
25. Procentilis (apatinis kvartilis)	n.t.**	48.2	2064
Mediana	< 0.4	96.8	2728
75. Procentilis (viršutinis kvartilis)	n.t.**	147	3660
95. Procentilis	n.t.**	790	8328
Maksimalus	< 0.4	1070	13491
Intervalas tarp kvartilių	n.t.**	1067	12929
Geometrinis vidurkis (GM)	< 0.4	80.9	2833
95 % CI nuo GM	n.t.**	(56.2–116)	(2396–3350)
Reikšmių skaičius (n)	31	39	48

* nurodo kraujo paėmimą praėjus lygiai 14 dienų po antrojo skiepo arba artimiausiu galimu laiku.

** rezultatų pasiskirstymas nevertintas, nes visi prieš vakcinaciją gauti rezultatai buvo nereaktyvūs ir buvo mažesni už aptikimo ribą.

Tyrimo rezultatų koreliacija su SARS-CoV-2 slopinančių antikūnų nustatymu

Buvo ištirti 534 mėginiai, gauti iš pacientų su PGR metodu patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija, kurių laiko intervalas po reaktyvaus PGR buvo nuo 6 iki 210 dienų. Mėginiai apėmė pacientų kohortas su sunkia liga, kuriai prireikė hospitalizacijos (n = 122), ir lengva liga su karantinavimusi namie (n = 412).

Tyrimo rezultatai buvo palyginti su rezultatais, gautais naudojant rinkoje esantį kokybinį IVD, skirtą SARS-CoV-2 slopinančių antikūnų (cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, GenScript, Kinija), aptikimui. 30 % arba didesnis RBD-ACE2 prisijungimo slopinimas šiame tyrime rodo, kad yra SARS-CoV-2 neutralizuojančių antikūnų.³³ Naudojant Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo medicininį sprendimą priėmimo reikšmę 0.8 V/mL (nereaktyvūs ir reaktyvių rezultatų diferencijavimui) gautos tokios koreliacijos:

		cPass SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test		
		Neutralizuojantys (≥ 30 % slopinimo)	Neneutralizuojantys (< 30 % slopinimo)	Iš viso
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 0.8 V/mL (reaktyvūs)	470	39	509
	< 0.8 V/mL (nereaktyvūs)	2	23	25
	Iš viso	472	62	534

	Taškinis įvertis	95 % CI ⁱ⁾
TSP (teigiamo sutapimo procentas)	99.58 %	98.48–99.95 %
NSP (neigiamo sutapimo procentas)	37.10 %	25.16–50.31 %
TPV (teigiama prognozinė vertė)	92.34 %	90.87–93.59 %
NPV (neigiama prognozinė vertė)*	n.t.	n.t.

i) CI = pasikliautinis intervalas

* Analizėje dėmesys buvo skiriamas tik TPV, visi naudoti mėginiai buvo gauti iš pacientų su PGR metodu patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija. Todėl NPV nėra taikytina.

15 V/mL Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo slenksinės rezultatų reikšmės naudojimas nulėmė dar geresnę TPV:

		SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test		
		Neutralizuojantys (≥ 30 % slopinimo)	Neneutralizuojantys (< 30 % slopinimo)	Iš viso
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 15 V/mL	430	13	443
	< 15 V/mL	42	49	91
	Iš viso	472	62	534

	Taškinis įvertis	95 % CI
TSP	91.10 %	88.16–93.51 %
NSP	79.03 %	66.82–88.34 %
TPV	97.07 %	95.32–98.17 %
NPV*	n.t.	n.t.

* Analizėje dėmesys buvo skiriamas tik TPV, visi naudoti mėginiai buvo gauti iš pacientų su PGR metodu patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija. Todėl NPV nėra taikytina.

Šiame tyrime nustatyta, kad ≥ 15 V/mL rezultatas pasižymėjo 97.07 % tikimybe, kad mėginyje yra SARS-CoV-2 slopinančių antikūnų, kurie nustatyti naudojant pamatinį tyrimą, skirtą slopinančių antikūnų nustatymui.

Tyrimo rezultatų koreliacija su serumo neutralizacijos geba

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S buvo palygintas su VSV (vezikulinio stomatito virusas)-pagrįstu pseudo-neutralizacijos tyrimu.³⁴ 15 individualių pacientų klinikinių mėginių rezultatai yra apibendrinti toliau pateiktoje lentelėje:

		Pseudo-neutralizacijos tyrimas		
		Teigiamas	Neaiškus	Neigiamas
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 0.8 V/mL	12	0	0
	< 0.8 V/mL	1	1	1

Teigiamas sutapimo dažnis: 92.3 %

Prognoztinių reikšmių apskaičiavimas nebuvo atliktas dėl mažo mėginių skaičiaus ir iš to kylančio statistinio reikšmingumo nebuvimo.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamo tyrimo, skirto toclizumabo naudojimui hospitalizuotiems pacientams su sunkia COVID-19 pneumonija,³⁵ metu surinkti mėginiai buvo ištirti dėl viruso neutralizavimo gebos atliekant in vitro funkcinius viso viruso neutralizacijos tyrimus (Viroclinics, Nyderlandai) ir dėl antikūnų prieš SARS-CoV-2 S1 RBD titrų (Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas). Gauti neutralizacijos rezultatai buvo palyginti su Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo rezultatais. Palyginimas buvo atliktas tik placebo grupėje siekiant išvengti bet kokių galimo taikomo gydymo iškreipiančiojo poveikio.

Tyrimo kohorta buvo sudaryta iš 206 mėginių, gautų iš 111 hospitalizuotų pacientų su PGR metodu patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija ir sunkia COVID-19 pneumonija. Iš kiekvieno paciento buvo paimta iki 3 mėginių, apimančių pradinį vizitą (11 dienų mediana nuo simptomų pradžios, intervalas nuo 2 iki 30 dienų) ir 28 bei 60 dieną po įtraukimo. Funkcinė viruso neutralizacija in vitro buvo identifikuota, kai buvo nustatyta 80 % neutralizacija (NT80) mėginį atskiedus 1:8 ar didesniu santykiu. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo rezultatų palyginimas buvo atliktas naudojant dvi skirtingas kokybines slenkstines reikšmes, viena atspindėjo sprendimų reikšmę, skirtą RBD specifiskų antikūnų buvimo identifikavimui (0.8 V/mL, medicininis sprendimų priėmimo reikšmė, skirta reaktyvių rezultatų apibūdinimui), o kita buvo pagrįsta optimizuota koreliacija su slopinančio poveikio nustatymu (15 V/mL).

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S

cobas®

		Viso viruso NT		
		Neutralizuojantys (NT80 ≥ 1:8)	Neneutralizuojantys	Iš viso
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 0.8 V/mL (reaktyvūs)	187	1	188
	< 0.8 V/mL (nereaktyvūs)	6	12	18
	Iš viso	193	13	206

	Taškinis įvertis	95 % CI
TSP	96.9 %	93.4-98.9 %
NSP	92.3 %	64.0-99.8 %
TPV	99.5 %	97.1-100 %
NPV**	n.t.	n.t.

** Neutralizavimo nebuvimo prognozavimas remiantis RBD specifiais antikūnais nėra rekomenduojamas, kadangi neutralizuojantys antikūnai gali būti nukreipti ir prieš kitus nei RBD baltymus. Todėl NPV nėra taikytina.

15 V/mL slenkstinės reikšmės naudojimas Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo rezultatams nulėmė 100 % TPV:

		Viso viruso NT		
		Neutralizuojantys (NT80 ≥ 1:8)	Neneutralizuojantys	Iš viso
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 15 V/mL	164	0	164
	< 15 V/mL	29	13	42
	Iš viso	193	13	206

	Taškinis įvertis	95 % CI
TSP	85.0 %	79.1-89.7 %
NSP	100 %	75.3-100 %
TPV	100 %	97.8-100 %
NPV**	n.t.	n.t.

** Neutralizavimo nebuvimo prognozavimas remiantis RBD specifiais antikūnais nėra rekomenduojamas, kadangi neutralizuojantys antikūnai gali būti nukreipti ir prieš kitus nei RBD baltymus. Todėl NPV nėra taikytina.

Šiame tyrime mėginiai, kurių rezultatas buvo ≥ 15 V/mL, pasižymėjo 100 % atitikimo su SARS-CoV-2 in vitro neutralizacija, kuri buvo nustatyta taikant viso viruso NT metodą, tikimybę.

Vitalant Research Institute (CA, JAV) atliktame tyrime, kuriame dėl neutralizacijos gebos buvo tirta COVID-19 konvalescentinė plazma, dėl viso viruso neutralizavimo potencialo in vitro (BROAD Institute plokštelių mažinimo neutralizavimo tyrimas (PRNT), JAV) buvo tirta donorinė plazma iš po SARS-CoV-2 infekcijos pasveikusių donorų. Funkcinė viruso neutralizacija in vitro buvo identifiukuota, kai buvo nustatyta 50 % neutralizacija (NT50) mėginį atskiedus > 1:20 santykiu.

Buvo ištirtos 390 donacijų, kurios apėmė tiek skerspjūvio, tiek longitudinalius mėginius, ir kurių rezultatai buvo palyginti su Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo rezultatais. Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo rezultatų palyginimas buvo atliktas naudojant dvi skirtingas slenkstines reikšmes, viena atspindėjo sprendimų reikšmę, skirtą RBD specifinių antikūnų buvimui identifikavimui (0.8 V/mL, medicininių sprendimų priėmimo reikšmė, skirta reaktyvių rezultatų apibūdinimui), o kita buvo pagrįsta optimizuota koreliacija su slopinančio poveikio nustatymu (15 V/mL).

		BROAD PRNT		
		Neutralizuojantys (NT50 ≥ 1:20)	Neneutralizuojantys	Iš viso
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 0.8 V/mL (reaktyvūs)	356	4	360
	< 0.8 V/mL (nereaktyvūs)	2	28	30
	Iš viso	358	32	390

	Taškinis įvertis	95 % CI
TSP	99.4 %	98.0-99.9 %
NSP	87.5 %	71.0-96.5 %
TPV	98.9 %	97.2-99.7 %
NPV**	n.t.	n.t.

** Neutralizavimo nebuvimo prognozavimas remiantis RBD specifiais antikūnais nėra rekomenduojamas, kadangi neutralizuojantys antikūnai gali būti nukreipti ir prieš kitus nei RBD baltymus. Todėl NPV nėra taikytina.

15 V/mL slenkstinės reikšmės naudojimas Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimo rezultatams nulėmė 100 % TPV (95 % CI: 98.9-100 %):

		BROAD PRNT		
		Neutralizuojantys (NT50 ≥ 1:20)	Neneutralizuojantys	Iš viso
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas	≥ 15 V/mL	331	0	331
	< 15 V/mL	27	32	59
	Iš viso	358	32	390

	Taškinis įvertis	95 % CI
TSP	92.5 %	89.2-95.0 %
NSP	100 %	89.1-100 %
TPV	100 %	98.9-100 %
NPV**	n.t.	n.t.

** Neutralizavimo nebuvimo prognozavimas remiantis RBD specifiais antikūnais nėra rekomenduojamas, kadangi neutralizuojantys antikūnai gali būti nukreipti ir prieš kitus nei RBD baltymus. Todėl NPV nėra taikytina.

Šiame konvalescentinės plazmos tyrime mėginiai, kurių rezultatas buvo ≥ 15 V/mL, pasižymėjo 100 % (95 % CI: 98.9-100 %) atitikimo su SARS-CoV-2 in vitro neutralizacija, kuri buvo nustatyta taikant PRNT metodą, tikimybę.

Atrakinė konvalescentinės plazmos patikra, skirta hospitalizuotų pacientų su COVID-19 gydymui

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S tyrimas buvo įtrauktas į neatidėliotino naudojimo leidimą (angl. Emergency use approval, EUA), suteiktą JAV FDA (maisto ir vaistų agentūros), skirtą neatidėliotinam konvalescentinės plazmos naudojimui hospitalizuotų pacientų su COVID-19 gydymui.³⁶ Tyrimas buvo patvirtintas aukštų titrų COVID-19 konvalescentinės plazmos apibūdinimui COVID-19 konvalescentinės plazmos gamybos procese. JAV FDA nustatė ≥ 132 V/mL ribinę titro reikšmę, skirtą aukštų titrų COVID-19 konvalescentinės plazmos apibūdinimui.

Šis EUA galios iki tol, kol bus deklaruota, kad egzistuoja aplinkybių, pagrindžiančių, kad neatidėliotino vaistų ar biologinių produktų naudojimo autorizavimas COVID-19 pandemijos metu yra nutraukiamas remiantis EUA akto skyriumi 564(b)(2) arba atšaukiamas remiantis akto skyriumi 564(g). Apie dabartinį statusą skaitykite JAV FDA internetiniame puslapyje.

Nuorodos

- Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci 2020 Mar 15;16(10):1686-1697.
- Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020 20;382(8):727-733.
- Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020 15;395(10223):514-523.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med 2020 Mar 10.
- Zhou R, Li F, Chen F, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. International Journal of Infectious Diseases 2020 Jul 1;96:288-290.

- 7 He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020 May;26(5):672-675.
- 8 Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020 Mar 12;25(10).
- 9 Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med* 2020 Aug;169:106026.
- 10 Yu P, Zhu J, Zhang Z, et al. A Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission During the Incubation Period. *J Infect Dis* 2020 11;221(11):1757-1761.
- 11 Liu Z, Chu R, Gong L, et al. The assessment of transmission efficiency and latent infection period on asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2020 Jun 13.
- 12 Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-569.
- 13 Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24;12(1):1-5.
- 14 Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020 13;367(6483):1260-1263.
- 15 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020 16;181(2):271-280.e8.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 Jun 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html>
- 17 Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 Apr 29.
- 18 Lou B, Li T-D, Zheng S-F, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since exposure and post symptom onset. *Eur Respir J* 2020 May 19;2000763.
- 19 Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28.
- 20 Tuillon E, Bolloré K, Pisoni A, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies using commercial assays and seroconversion patterns in hospitalized patients. *Journal of Infection* 2020 Jun 3.
- 21 Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
- 22 Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 Jun [cited 2020 Jun 13]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.138990>
- 23 Klasse P, Moore JP. Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization. *Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Meer JW, editors. eLife*. 2020 Jun 23;9:e57877.
- 24 Premkumar L, Segovia-Chumbez B, Jadi R, Martinez DR, Raut R, Markmann AJ, et al. The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science Immunology* 2020 Jun 11;5(48).
- 25 Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat. Biotechnol* 2020 doi:10.1038/s41587-020-0631-z.
- 26 Mukherjee R. Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus. *J Biosci* 2020;45.
- 27 Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science* 2020 29;368(6494):945-946.
- 28 Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nature Reviews Immunology* 2020 Jun;20(6):347-348.
- 29 Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).
- 30 Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5.
- 31 Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cited 2020 Jul 16]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
- 32 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
- 33 Nanjing GenScript Biotech Co. Ltd. cPass™ SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit, Instruction for Use. January 2021.
- 34 Meyer B, Torriani G, Yerly S, et al. Validation of a commercially available SARS-CoV-2 serological Immunoassay. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080879>.
- 35 Rosas IO, Brău N, Waters M, et al. 2020. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020.08.27.20183442; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>
- 36 FDA Updates Emergency Use Authorization for COVID-19 Convalescent Plasma to Reflect New Data Convalescent Plasma EUA Letter of Authorization

Išsamesnės informacijos ieškokite jus dominančio analizatoriaus naudotojo vadove, atitinkamuose pritaikymo aprašuose ir visų reikiamų komponentų pakuočių informaciniuose lapeliuose (jeigu jie prieinami jūsų šalyje). Šiuose informaciniuose lapeliuose kaip dešimtainės trupmenos skyrklis visada naudojamas taškas, skiriantis sveikąjį skaičių nuo dešimtainės trupmenos skaitmenų. Tūkstančių skyrkliai nenaudojami.

Simboliai

Roche Diagnostics papildomai naudoja šiuos simbolius ir ženklus, be išvardytų standarte ISO 15223-1 (skirta JAV: naudojamų simbolių apibūdinimo ieškokite dialog.roche.com):

CONTENT	Rinkinio turinys
SYSTEM	Analizatoriai / instrumentai, su kuriais gali būti naudojami reagentai
REAGENT	Reagentas
CALIBRATOR	Kalibratorius
→	Tirpinimo tūris
GTIN	Visuotinis prekybos identifikacijos numeris (angl. Global Trade Item Number)

Papildymai, naikinimai ar pakeitimai yra pažymėti pakeitimų juosta parašėje.

© 2022, Roche Diagnostics



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

