



A x i s - S h i e l d

CCP-vasta-aine

IVD

Σ
96

REF FCCP600

Vain ammattikäyttöön



Axis-Shield Diagnostics Limited

The Technology Park, Dundee DD2 1XA, Yhdistynyt kuningaskunta.

Puh: +44 (0) 1382 422000, *Faksi:* +44 (0) 1382 422088.

Sähköposti: shield@axis-shield.com

Web: www.axis-shield.com

Axis-Shield CCP-vasta-ainetesti on semikvantitatiivinen/kvalitatiivinen entsyymiin kytketty immunosorbenttimääritys (ELISA), jolla voidaan havaita IgG-luokan autovasta-aineita syklisiä sitrullinoitua peptidiä (CCP) vastaan ihmisen seerumissa (mukaan lukien seerumin erotusputki (SST)) tai plasmassa (EDTA, litiumhepariini tai natriumsitraatti). CCP-vasta-aineiden havaitsemisen tarkoitus on auttaa nivelreuman (RA) diagnoosia, ja sitä tulee käyttää yhdessä muun kliinisen informaation kanssa. Autovasta-aineiden tasot edustavat yhtä parametria useita kriteerejä käsittävässä diagnostisessa prosessissa, johon sisältyy sekä kliinisiä että laboratoriopohjaisia arviointoja. In vitro -diagnostiikkaan.

JOHDANTO

Nivelreuma on yleinen, systeeminen autoimmuunitauti, joka vaivaa 0,5–1,0 % aikuisväestöstä. Nivelreumalle on luonteenomaista krooninen nivelkalvon tulehdus, joka voi johtaa nivelen etenevään tuhoutumiseen ja monissa tapauksissa johtaa vammautumiseen ja elämänlaadun huononemiseen.¹ On yleisesti hyväksyttyä, että varhainen interventio on oleellisen tärkeää peruuttamattoman nivelvaurion estämiseksi ja näin ollen on tärkeää että nivelreuma diagnosoidaan mahdollisimman varhain taudin kulussa.^{2,3} Nivelreuman diagnoosi perustuu etusijassa kliinisiin, radiologisiin ja immunologisiin piirteisiin. Yleisin serologinen testi on reumatekijän (RF) mittaaminen.⁴ Vaikka RF-testillä on hyvä herkkyys, se ei ole spesifinen nivelreumalle, koska se on usein läsnä terveissä yksilöissä ja potilaissa, joilla on muita reuma- tai tulehdussairauksia, autoimmuunitauteja tai kroonisia infektioita.⁵

Useiden vuosien ajan on ymmärretty, että vasta-aineet anti-perinukleaaritekijälle (APF) ja keratiinille (AKA) ovat hyvin spesifisiä nivelreumalle. Sittemmin raportoitiin, että molemmat näistä vasta-aineista reagoivat natiivin filaggrinin kanssa ja nyt niihin viitataan nimellä filaggriniivasta-aineet (AFA).^{6,7,8} Hiljattainen näyttö on osoittanut, että kaikki nämä vasta-aineet kohdistuvat sitrulliinia sisältäviin epitooppiin.⁹ Sitrulliini on epästandardi aminohappo, koska se ei inkorporoidu proteiineihin proteiinisynteesin aikana. Se voidaan kuitenkin tuottaa arginiinitähteiden posttranslationalisella modifikaatiolla peptidyyliarginiiniideiminaasientsyymien (PAD) toimesta.¹⁰ Vuonna 1998 Schellekens ja kollegat raportoivat, että autovasta-aineet, jotka olivat reaktiivisia lineaaristen, synteettisten, sitrulliinia sisältävien peptidien suhteen, olivat hyvin spesifisiä nivelreumalle ELISA-pohjaisessa määrityksessä.¹¹ Myöhemmät tutkimukset osoittivat, että näiden lineaaristen peptidien sykliset variantit, joille annettiin nimeksi sykliset sitrullinoidut peptidit (CCP) olivat yhtä spesifisiä nivelreumalle mutta herkkyys oli suurempi kuin lineaarisilla peptideilla.¹² Yritettäessä parantaa CCP-testin herkkyyttä edelleen, nivelreumaseerumeilla seulottiin erityinen sitrulliinia sisältävien peptidien kirjasto ja havaittiin uusi peptidien joukko (CCP2), joka toimi ylivoimaisesti paremmin CCP1-testiin verrattuna.¹³ Viimeisen muutaman vuoden aikana monet julkaistut raportit ovat vahvistaneet CCP2-testin diagnostisen suorituskyvyn.¹⁴ CCP-vasta-aineita, joita kutsutaan myös usein sitrulliinia sisältäviä proteiineja/peptidejä vastaan suunnatuiksi vasta-aineiksi (ACPA), on havaittu olevan läsnä taudin hyvin varhaisessa vaiheessa, usein ilman kliinisiä oireita, ja monet raportit viittaavat siihen, että koholla olevat CCP-vasta-aineet voivat ennustaa erosoituvan taudin kehittymistä.^{15,16,17,18,19,20} Nämä löydökset viittaavat siihen, että syklisillä sitrulliinia sisältävillä peptideilla on tärkeä rooli nivelreuman diagnoosissa taudin kulun varhaisvaiheessa.







Vuonna 2010 julkaistiin luokittelukriteerit *ACR / EULAR Rheumatoid Arthritis Classification Criteria* ja nämä korvasivat "vanhat" ACR-kriteerit vuodelta 1987, joita yleisesti pidettiin epäsovivina nivelreuman varhaiseen diagnoosiin. Tarkistetut luokittelukriteerit, jotka julkaisivat yhteistyössä Yhdysvaltojen reumalääkäriyhdistys (American College of Rheumatology, ACR) ja European League Against Rheumatism (EULAR), suorittelivat pisteytystä 0–10. Uusia luokittelukriteerejä tulee käyttää jokaiselle yksilölle, jolla ilmenee selvä synoviitti (erilaistumaton tulehduksellinen artriitti). Neljä lisäkriteeriä olivat affisioituneiden nivelten lukumäärä, serologinen epänormaalius, akuutin vaiheen vaste ja oireiden kesto affisioituneissa nivelissä. Ensimmäistä kertaa serologisiin kriteereihin kuuluivat ACPA-vasta-aineiden, kuten CCP-vasta-aineiden, mittaaminen, samoin kuin alhaisen positiivisen ja korkean positiivisen serologiatuloksen jonkinasteinen määrittely.²¹

Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritys on ELISA, joka perustuu siihen että ihmisen seerumissa tai plasmassa havaitaan autovasta-aineita, jotka kohdistuvat synteettiseen sykliseen peptidiin, joka sisältää modifioituja arginiinitähteitä (CCP2-peptidit). Testi antaa lisäapuvälineen nivelreumapotilaiden diagnoosiin.

MÄÄRITYKSEN PERIAATE

Mikrotiitterilevyn liuskojen kuopat päällystetään hyvin puhtaalla synteettisellä syklisellä sitrulliinia sisältävällä peptidillä, joka sisältää modifioituja arginiinitähteitä. Ensimmäisen inkubaation aikana spesifiset autovasta-aineet laimennetussa seerumissa tai plasmassa sitoutuvat antigeenilla päällystetylle pinnalle. Kuopat pestään sitten sitoutumattomien komponenttien poistamiseksi. Toisessa inkubaatioissa konjugaatti, entsyymileimattu, ihmisen IgG:n tunnistava polyklonaalinen vasta-aine, sitoutuu pintaan sitoutuneisiin autovasta-aineisiin. Lisäpesujen jälkeen spesifiset autovasta-aineet tuodaan näkyviin inkuboinnalla substraatin kanssa. Pysäytysliuoksen lisääminen lopettaa reaktion, jolloin tuloksena on värillinen lopputuote ja sitoutuneen konjugaatin määrä mitataan absorbanssiyksikköinä. Kvalitatiivisessa protokollassa näytteen sitoman konjugaatin määrää verrataan referenssikontrollin sitoman konjugaatin määrään. Semikvantitatiivisessa protokollassa CCP-autovasta-aineen pitoisuus voidaan arvioida interpoloimalla kalibraattoreihin perustuvasta annosvasteikäyrästä.

TARVIKESARJAN KOMPONENTIT

CONJ	1 x 15,0 ml	Piparjuuriperoksidaasilla leimattu vuohen polyklonaalinen vasta-aine ihmisen IgG:tä vastaan, 0,1 % (w/v) p-hydroksifenyylietikkahappoa, 0,15 % (w/v) Proclin-tuotetta ja 1 % proteiinipohjaista (naudan) stabilointiainetta (w/v) HEPES-puskurissa. Käyttövalmis. HUOMAA. VAROITUS.	
SUBS	1 x 15,0 ml	3,3',5,5'-tetrametyylibentsidiini, puskuriliuos. Käyttövalmis. Suojaa valolta säilytyksen aikana. HUOMAA. VAROITUS.	 
SOLN STOP	1 x 15,0 ml	Rikkihapon vesiliuos, 0,25 mol/l Käyttövalmis. HUOMAA. VAARA.	
BUF WASH 10 X	3 x 25,0 ml	Fosfaattipuskuroitu suolaliuos, 1,3 % (v/v) Tween 20:tä Laimennettava ennen käyttöä.	
MTP 8 x 12	8 x 12-kuoppainen mikrotiiterilevy, jonka liuskat voidaan irrottaa toisistaan	Päällystetty synteettisellä, sykliisellä sitrulliinia sisältävällä peptidillä, uudelleen suljettavassa foliopakkauksessa, joka sisältää kuivausainetta.	
SAMPLE DIL 5 X	1 x 25,0 ml	Fosfaattipuskuria, proteiinipohjaista (naudan) stabilointiainetta, 0,5 % (w/v) natriumatsidia. Laimennettava ennen käyttöä. HUOMAA. VAARA.	 
CAL 1	1 x 1,0 ml	Fosfaattipuskuria, proteiinipohjaista (naudan) stabilointiainetta, < 0,1 % (w/v) natriumatsidia. 0 U/ml. Käyttövalmis.	
CAL 2 - CAL 6	5 x 1,0 ml	Ihmisen plasmaa, fosfaattipuskuria, proteiinipohjaista (naudan) stabilointiainetta, < 0,1 % (w/v) natriumatsidia. 2, 8, 30, 100, 300 U/ml. Käyttövalmis.	
CONTROL REF	1 x 1,5 ml	Ihmisen plasmaa, puskuria, < 0,1 % (w/v) natriumatsidia. Käyttövalmis.	
CONTROL +	1 x 0,3 ml	Ihmisen plasmaa, < 0,1 % (w/v) natriumatsidia. Laimenna 1:100 laimennetulla näytteen laimennusaineella ennen käyttöä, kuten näytteidenkin tapauksessa.	
CONTROL -	1 x 0,3 ml		

REAGENSSEN SÄILYTYKSET

Avatun pakkauksen säilyvyys

Pakkaus avattiin ja sitä käytettiin kolme kertaa uudelleen kolmen kuukauden aikana, pakkauksen suorituskyvyn heikkenemättä. Käytön jälkeen komponentit on palautettava säilytyslämpötilaan 2–8 °C.

Käsittely ja menetelmää koskevia huomautuksia

1. Säilytä pakkauksen komponentit lämpötilassa 2–8 °C ja käytä kunnes etiketeissä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä umpeutuu. Vanhentuneita reagensseja ei saa käyttää.
2. Eri eränumeroita ei saa sekoittaa keskenään.
3. Pakkauksia ei saa jäädyttää.
4. Konsentroidu pesupuskuri, konsentroidu näytteen laimennusaine ja positiivi- ja negatiivikontrollit on laimennettava ennen käyttöä. Kaikki muut reagenssit ovat käyttövalmiita.
5. Varmista, että laimennettu pesupuskuri ja laimennettu näytteen laimennusaine eivät kontaminoidu mikrobeilla ja palauta ne lämpötilaan 2–8 °C testaamisen jälkeen.
6. Pane ylimääräiset (käyttämättömät) mikrotiiterilevyn liuskat takaisin foliopakkaukseen kuivausaineen kanssa. Varmista että pakkaus on suljettu tiiviisti ja vie se takaisin lämpötilaan 2–8 °C seuraavaa käyttökertaa varten.
7. Suojaa substraatti valolta säilytyksen aikana.
8. Vältä reagenssien kontaminoitumista. Käytä uutta kertakäyttöistä pipetin kärkeä jokaista reagenssin tai näytteen manipulaatiota varten.

Hajoamisen merkit

Substraatin tulee olla joko väritön tai hyvin heikosti sininen. Minkä tahansa komponentin sameus tai sakkautuminen on hajoamisen merkki ja komponentti on hävitettävä.

Jos pesuliuoksen laimennusaineessa tai näytteen laimennusaineessa näkyy kiteitä kylmästä ottamisen jälkeen, nämä liukenevat kääntämällä pullo ylösalaisin ja antamalla sen tasapainottua huoneenlämpötilaan.

Näytteen ottaminen ja säilytys


Määrittystä suositellaan ihmisen seerumin (mukaan lukien seerumin erotusputki (SST)) tai plasman (EDTA, litiumhepariini tai natriumsitraatti) näytteille. Muiden tyyppisten putkien käyttöä tässä määrittäksessä ei ole testattu. Älä käytä voimakkaasti hemolysoituneita tai sameita näytteitä. Sekoita sulatetut näytteet perusteellisesti ennen määrittystä ja vältä toistuvaa jäädyttämistä ja sulattamista. Älä lämpöinaktivoi näytteitä, tämä voi johtaa vääriin tuloksiin.

Noudata näytteenotto-putkien valmistajan ohjeita valmistellessasi analyysiä. Näytteitä voidaan säilyttää laimentamattomana lämpötilassa 2–8 °C neljä viikkoa; pitempää säilyttämistä varten säilytä -20 °C:n lämpötilassa tai tätä alemmassa lämpötilassa. Näytteet, jotka on laimennettu 1:100 laimennetussa näytteen laimennusaineessa, on käytettävä 24 tunnin sisällä laimentamisesta.

VAROITUKSET JA VAROTOIMENPITEET






Vain *n vitro* diagnostiikkaan.

Varotoimenpiteet

1. Noudata tämän kirjasen ohjeita tarkasti, erityisesti käsittely- ja säilytysohjeita.
2.  Kalibraattorit ja kontrollit sisältävät ihmisen plasmaa, joka on testattu FDA:n hyväksymillä määrityksillä seuraavien suhteen: HBsAg, HIV-1 RNA tai HIV-1 Ag, HIV-1/HIV-2-vasta-aine, ja HCV-vasta-aine tai HCV-RNA ja havaittiin ei-reaktiivisiksi/negatiivisiksi. Koska mikään tunnettu testi ei takaa täysin, että infektiivisiä ainesseja ei ole läsnä, kalibraattoreita ja kontroleja on pidettävä mahdollisesti infektiivisinä ja niitä on käsiteltävä samoja varotoimenpiteitä noudattaen kuin kaikkia mahdollisesti tartuntavaarallisia materiaaleja. Clinical and Laboratory Standards -instituutin (CLSI) hyväksymät suositukset "Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections" (M29-A3 – kolmas laitos),²² kuvaa, kuinka näitä materiaaleja tulee käsitellä hyvän laboratoriotavan mukaisesti.
3. Suulla pipetointi on kielletty.
4. Tupakointi, syöminen, juominen tai kosmeettisten aineiden käyttö on kielletty siellä, missä pakkauksia ja näytteitä käsitellään.
5. Kaikki ihovaivat, viillot, hiertymät ja muut iholeesiot on suojattava sopivalla tavalla.
6. Kalibraattorit, kontrollit ja konsentroidu näytteen laimennusaine sisältävät natriumatsidia, joka voi reagoida lyijy- ja kupariputkien kanssa, jolloin muodostuu herkästi räjähtäviä metalliatsideja. Estä atsidiin kerääntyminen huuhtelemalla jäte viemäriin suurella määrällä vettä.

7. Tämän pakkauksen sisältämällä kaikilla vaarallisilla komponenteilla on käyttöturvallisuustiedotteet, jotka ovat saatavilla pyynnöstä Axis-Shield Diagnostics -yhtiöltä.

Varoitus: Liittovaltion lain mukaan tämän laitteen saa myydä tai vain lääkärin määräyksestä.

 <p>Varoitus Konjugaatti</p>	<p><u>Varoitus</u> H317 – <u>Ennaltaehkäisy</u> P272 – P280 – P363 –</p>	<p>Voi aiheuttaa allergisen ihoreaktion</p> <p>Saastuneita työvaatteita ei saa viedä työpaikalta. Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta /kasvonsuojainta. Pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä.</p>
 <p>Varoitus Substraatti</p>	<p><u>Varoitus</u> H302 – H312 – H315 – H319 – H332 – H335 – <u>Ennaltaehkäisy</u> P260 – P280 – <u>Vastaus</u> P301+310 – P304+340 – P305+351+338 –</p>	<p>Haitallista nieltynä. Haitallista joutuessaan iholle. Ärsyttää ihoa. Ärsyttää voimakkaasti silmiä. Haitallista hengitettynä. Saattaa aiheuttaa hengitysteiden ärsytystä.</p> <p>Älä hengitä pölyä/savua/kaasua/sumua/höyryä/suihketta. Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta /kasvonsuojainta.</p> <p>JOS KEMIKAALIA ON NIELTY: Ota välittömästi yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin. JOS KEMIKAALIA ON HENGITETTY: Siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää. JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuho huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, edical voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.</p>
  <p>Vaara Näytteen laimennusaine</p>	<p><u>Varoitus</u> H302 – H318 – H412 – EUH032 – <u>Ennaltaehkäisy</u> P264 – P280 – <u>Vastaus</u> P301+310 – P305+351+338 – P330 –</p>	<p>Haitallista nieltynä. Vaurioittaa vakavasti silmiä. Haitallista vesielioille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia. Kehittää erittäin myrkyllistä kaasua hapon kanssa.</p> <p>Saastuneita työvaatteita ei saa viedä työpaikalta. Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta /kasvonsuojainta.</p> <p>JOS KEMIKAALIA ON NIELTY: Ota välittömästi yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin. JOS KEMIKAALIA ON HENGITETTY: Jos hengitysvaikeuksia, siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää. Huuho suu.</p>
 <p>Vaara Pysäytysliuos</p>	<p><u>Varoitus</u> H314 – <u>Ennaltaehkäisy</u> P260 – P273 – P280 – <u>Vastaus</u> P301+330+331 – P303+361+353 – P304+340 – P305+351+338 –</p>	<p>Voimakkaasti ihoa syövyttävää ja silmiä vaurioittavaa.</p> <p>Älä hengitä pölyä/savua/kaasua/sumua/höyryä/suihketta. Vältettävä päästämistä ympäristöön. Käytä suojakäsineitä/suojavaatetusta/silmiensuojainta /kasvonsuojainta.</p> <p>JOS KEMIKAALIA ON NIELTY: Huuhdo suu. Ei saa oksennuttaa. JOS KEMIKAALIA JOUTUU IHOLLE (tai hiuksiin): Riisu saastunut vaatetus välittömästi. Huuhdo/suihkuta iho vedellä. JOS KEMIKAALIA ON HENGITETTY: Siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää. JOS KEMIKAALIA JOUTUU SILMIIN: Huuhdo huolellisesti vedellä usean minuutin ajan. Poista piilolinssit, edical voi tehdä helposti. Jatka huuhtomista.</p>

ESITYÖT

Tarvittavat materiaalit/laitteisto, jotka eivät tule pakkauksen mukana

1. 96-kuoppalevyn/liuskan lukija, jossa on 450 nm:n suodatin.
2. Tarkkuuspipetit, joilla voi annostella 10 µl, 100 µl, 1 ml. Automaattinen pipetti, jolla voi annostella 100 µl. Automaattinen pipetti, jolla voi annostella 300 µl manuaalista pesua varten; automaattinen levy pesulaite valinnainen.
3. Lasisia/muovisia mittasylintereitä: 1x100 ml, 1x500 ml.
4. 1 ml:n kokoisia säiliöitä.
5. Tislattua/deionisoitua vettä.
6. Paperipyyhkeitä.
7. Ajastin 30 ja 60 minuutin väliajoille.

Määrityksen valmistelu

Anna kaikkien pakkauksen komponenttien, mikrotiitterilevyn liuskat mukaan lukien, lämmetä 18–25 °C:n lämpötilaan 30–60 minuuttia ennen käyttöä. Sekoita reagenssit kääntämällä niitä varovasti ylösalaisin.

Älä laimenna referenssikontrollia.

Laimenna seuraavat reagenssit ja sekoita perusteellisesti.

Reagenssi	Tilavuus	Lisää
Konsentroidu pesupuskuri	1 pullo	225 ml tislattua/deionisoitua vettä
Konsentroidu näytteen laimennusaine	1 pullo	100 ml tislattua/deionisoitua vettä
Positiiviset ja negatiiviset kontrollit/näytteet	10 µl	1 ml laimennettua näytteen laimennusainetta

Laske kuinka monta mikrotiitterilevyn liuskaa tarvitaan kyseiseen määritykseen ja pidä nämä mikrotiitteriliuskoille tarkoitettu kehyksessä. Palauta ylimääräiset liuskat uudelleen suljettavaan foliopussiin, jossa on kuivausainetta, ja säilytä lämpötilassa 2-8 °C seuraavaa käyttökertaa varten. Varmista, että kaikki liuskat ovat tukevasti kiinni mikrotiitteriliuskoille tarkoitettu kehyksessä. Käyttäjät haluavat kenties numeroida jokaisen liuskan yläreunan tunnistamisen helpottamiseksi. Säilytä mikrotiitteriliuskoille tarkoitettu kehys myöhempää käyttöä varten.

M Ä Ä R I T Y S P R O T O K O L L A

Kvalitatiivinen protokolla: määrityksen referenssikontrolli, positiivi- ja negatiivikontrollit, ja näytteet.

Semikvantitatiivinen protokolla: määrityksen kalibraattorit (1–6), positiivi- ja negatiivikontrollit, ja näytteet.

1. Merkitse muistiin kuoppien tunnuks.
2. Pipetoi 100 µl referenssikontrollia/kalibraattoreita kahtena rinnakkaisena ja etukäteen laimennetut (1:100) positiivi- ja negatiivikontrollit kahtena rinnakkaisena asianmukaisesti kuoppiin. Pipetoi 100 µL etukäteen laimennettua (1:100) potilasnäytettä yksittäisenä tai kahtena rinnakkaisena asianmukaisesti kuoppiin. Näytteiden arviointi kahtena rinnakkaisena on suositeltavaa, mutta se on valinnaista laboratorion käytäntöjen mukaan. Tämä vaihe saa viedä korkeintaan **10 minuuttia** jokaisen kalibraattori/kontrollit/näytteet -setin kanssa.
3. Inkuboi 60 ± 10 minuuttia lämpötilassa 18–25 °C.
4. Kaada liuskojen sisältö pois kääntämällä ne nopeasti ylösalaisin biologisten materiaalien hävittämiselle soveltuvan kaatoaltaan yläpuolella, pitäen mielessä että näytteet ovat mahdollisesti tartuntavaarallisia. Taputtele ylösalaisin olevia liuskoja hyvin paperipyyhkeitä vasten.
5. Pese kuopat **neljä kertaa** korkeintaan 300 µl:lla laimennettua pesupuskuria. **Kaada neste pois ja taputtele liuskoja paperipyyhkeitä vasten jokaisen pesuvaiheen jälkeen.**
6. Lisää 100 µl konjugaattia kuhunkin kuoppaan.
7. Inkuboi 30 ± 5 minuuttia lämpötilassa 18–25 °C.
8. Toista vaiheet 4 ja 5.
9. Lisää 100 µl substraattia kuhunkin kuoppaan.
10. Inkuboi 30 ± 5 minuuttia lämpötilassa 18–25 °C. **Älä kaada pois.**
11. Lisää 100 µl pysäytysliuosta jokaiseen kuoppaan, samassa järjestyksessä ja samalla nopeudella kuin lisäsit substraatin. Napauttele kuoppia varovasti niiden sekoittamiseksi ja varmista, ettei niissä näy kuplia.
12. Lue liuskat aallonpituudella 450 nm.
13. Lue määritys 60 minuutin sisällä testin loppuun suorittamisesta.

TULOSTEN LASKENTA JA TULKINTA

Harkitse jokaista määrittystä erikseen tuloksia laskettaessa ja tulkittaessa.

Kvalitatiivinen protokolla

Laske keskimääräisen absorbanssi-arvon (optinen tiheys) suhde positiivi- ja negatiivikontrolleille ja jokaiselle (keskimääräiselle) näytteelle jakamalla absorbanssi-arvo referenssikontrollin keskimääräisellä absorbanssi-arvolla:

$$\text{Absorbanssisuhde} = \frac{\text{keskimääräinen kontrollin absorbanssi-arvo}}{\text{referenssikontrollin keskimääräinen absorbanssi-arvo}}$$

$$\text{Absorbanssisuhde} = \frac{(\text{keskimääräisen}) \text{ näytteen absorbanssi-arvo}}{\text{referenssikontrollin keskimääräinen absorbanssi-arvo}}$$

Käyttäjien on laskettava positiivisten ja negatiivisten näytteiden välinen raja-arvo, joka on spesifinen heidän potilaspopulaatioilleen. Tulokset potilaspopulaatioilla, joita käytettiin Axis-Shieldin kliinisessä tutkimuksessa, ehdottavat seuraavaa raja-arvoa:

Absorbanssisuhde

< 0,95

≥ 0,95 – ≤ 1,0

> 1,0

Tulosten tulkinta

Negatiivinen

Rajatapaus - testin toisto suositeltavaa

Positiivinen

Semikvantitatiivinen protokolla

Merkitse jokaisen kalibraattorin keskimääräinen absorbanssi-arvo kalibraattorin pitoisuuden log₁₀:tä vastaan sopivalla asteikkopaperilla. Positiivisten ja negatiivisten kontrollien ja (keskimääräisten) näytteiden pitoisuudet voidaan sitten lukea kalibraatiokäyrästä; tyypillinen kalibraatiokäyrän kuvaaja näytetään alla viitteenä. Sitä ei saa käyttää tulosten tulkinnassa. Neljän parametrin logistiset (4PL) ja kuutiospliiniset käyrän sovitukset käyvät tähän. Muita käyrän sovitusmenetelmiä ei suositella

Näytteet, joiden absorbanssit ovat yli kalibraattorin 6 (300 U/ml) ovat määrityksen alueen ulkopuolella, ja ne on raportoitava > 300 U/ml, laimennettava ja määritettävä uudelleen, ottaen huomioon tämä lisälaimennus.

Semikvantitatiivisten tulosten tulkintaa varten ja Axis-Shield referenssipopulaatiosta* saatujen tulosten perusteella ehdotetaan seuraavaa:

(Keskimääräisen) näytteen tulos

≤ 5 U/ml

> 5 U/ml

Tuloksen tulkinta

Negatiivinen

Positiivinen

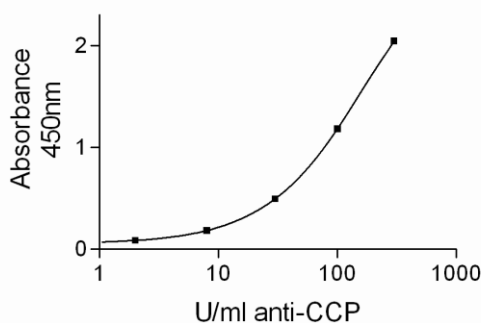
*Tätä ehdotetaan vain suosituksena. Suositellaan, että käyttäjät määrittävät referenssialueen, joka voi olla populaatiolle ominainen.

HUOMAA: Kuten missä tahansa vasta-ainetta mittaavassa määrittämisessä, tämä määrittäminen määrittää näytteessä olevan vasta-aineen aktiivisuutta, ei pitoisuutta. Aktiivisuuteen voivat vaikuttaa monet parametrit, kuten vasta-aineen aviditeetti.

Kalibraattorin pitoisuudet

Kalibraattorin numero	Pitoisuus U/ml
1	0
2	2
3	8
4	30
5	100
6	300

Tyypillinen kalibraatiokäyrä



LAADUNVALVONTA

Varmista, että levynlukija huolletaan ja kalibroidaan asianmukaisesti valmistajan ohjeiden mukaisesti ja että käytetään oikeaa aallonpituutta.

Käyttäjien on varmistettava, että he tuntevat täysin määrittämisen ohjeet, erityisesti kohdan Varoitukset ja varotoimet, ja käsittelyä ja toimenpiteitä koskevat huomautukset. Käyttäjien tulee osoittaa, että he saavat testituloksia, jotka ovat tarkkuudeltaan ja raportoivalta alueeltaan vertailukelpoisia valmistajan tulosten kanssa, ennen kuin he raportoivat potilaiden testituloksia. Suositellaan, että esilaimennetut positiivi- ja negatiivikontrollit ajetaan kahtena rinnakkaisena kaikissa näytteissä testimenetelmän laadun seuraamiseksi. Aja helppokäyttöinen referenssikontrolli kahtena rinnakkaisena kaikissa kvalitatiivisissa määrittämissä.

Olettaen, että valmistajan kuvaamat tarkkuusspesifikaatiot saavutetaan, jos mikä tahansa kontrolli ei täytä alla annettuja kontrollin suhdesspesifikaatioita, määrittäminen on epäkelvo ja potilastuloksia ei saa raportoida. Käyttäjä voi toistaa määrittämisen tarkistettuaan menetelmän, tai ottaa yhteyttä jälleenmyyjään tai valmistajaan. Jos määrittäminen toistetaan, valmistaja jokaiselle kontrollille ja näytteelle uusi laimennus. Laboratoriot voivat halutessaan lisätä mukaan omia kontrollejaan jokaiseen määrittämiseen. Säilytä sellainen kontrollimateriaali -20°C :n lämpötilassa tai tätä kylmemmässä ja vältä toistuvia jäätymis/sulamis-syklejä. Säilöntäaineet kuten 0,1-prosenttinen natriumatsidi (w/v) eivät vaikuta näytetuloksiin.

Tiettyissä taudeissa tunnistettujen analyttien määrät ovat valmistajan määrittämiä tiettyille populaatioille, eivätkä ne välttämättä vastaa kirjallisuuden tietoja. Esiintyvyydet, niiden suhde tiettyihin tauteihin, referenssialueet ja asianmukaiset raja-arvot on kaikki laskettava spesifisille populaatioille, joita käyttäjät palvelevat.

Kontrollisuhteiden spesifikaatiot

Protokolla	Spesifikaatiot
Kvalitatiivinen (suhteet)	$\frac{\text{Positiivikontrollin absorbanssi}}{\text{Referenssikontrollin absorbanssi}} \geq 1,1$
	$\frac{\text{Negatiivikontrollin absorbanssi}}{\text{Referenssikontrollin absorbanssi}} < 0,95$
Semikvantitatiivinen	Katso positiivisen kontrollipullon etiketistä hyväksyttävä odotettu alue (U/ml)
	Negatiivikontrollin pitoisuus < 2 U/ml

ODOTETUT ARVOT

200 seeruminäytettä oireettomilta, ilmeisen terveiltä luovuttajilta, joiden ikä vaihteli välillä 18–72 vuotta, ja jotka käsittivät noin yhtä suuret määrät miesten [n = 105] ja naisten [n = 95] näytteitä, testattiin Axis-Shield CCP-vasta-ainemäärityksellä (FCCP200).

Ei havaittu mitään sukupuolesta tai iästä johtuvia eroja (laskettu vertaillen ikää ≤ 40 vuotta [n = 115] ja > 40 vuotta [n = 85]).

Keskimääräinen kokonaispitoisuus CCP-vasta-aineelle tässä populaatiossa oli $0,63 \pm 0,419$ U/ml (vaihteluväli 0,05–3,8 U/ml).

Tämän referenssipopulaation tulosten ja klinisen populaation tulosten perusteella ehdotetaan seuraavaa määrittämisen raja-arvoa:

<i>Referenssialue</i>
≤ 5 U/ml = Negatiivinen
> 5 U/ml = Positiivinen

Tätä referenssialuetta ehdotetaan vain suosituksena ja jokaisen laboratorion on asetettava referenssialue, joka voi olla yksilöllinen palveltavalle populaatiolle, riippuen maantieteellisistä, potilaaseen liittyvistä, ruokavalioon liittyvistä tai ympäristöön liittyvistä tekijöistä tai klinisestä käytännöstä. Ota huomioon, että nivelreuma on kaksi kertaa yleisempi naisilla kuin miehillä.

SUORITUSKYKYTIETOJA

Laimennuksen lineaarisuus

Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritys on suunniteltu lineaariseksi mitta-alueella LOD – 300 U/ml.

Perustuen tutkimukseen, joka suoritettiin CLSI-asiakirjan EP6-A suositusten mukaisesti,²³ Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritys osoittautui lineaariseksi välillä 1,04 U/ml – 300 U/ml.*

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset

Näytteillä > 300 U/ml ilmenee keskimääräinen takaisinsaanti $\leq 100 \% \pm 15 \%$ * odotetusta tuloksesta, kun ne laimennetaan määritysalueelle ja käytetään oikeaa laimennuskerrointa.

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset

Kliininen herkkyys ja spesifisyys

Axis-Shield CCP-vasta-ainemäärityksen (FCCP600) kliininen herkkyys määritettiin 229 vahvistetulle nivelreumapotilaalle, ja kliininen spesifisyys määritettiin 285 ei-nivelreumanäytteelle (135 oli peräisin potilaista, joilla oli muu reuma- ja ei-reumasairaus ja 150 oireettomista, ilmeisen terveistä yksilöistä). Kun käytettiin raja-arvoa 5,0 U/ml, herkkyyden laskettiin olevan 78 %, spesifisyyden ollessa 99 %. Tulokset esitetään yhteenvetona seuraavissa taulukoissa.*

Näyteluokka	Kaikkiaan n	Positiivinen n	% herkkyys
Nivelreuma	229	179	78

Näyteluokka	Kaikkiaan n	Positiivinen n	% spesifisyys
Ei-nivelreumanäytteitä kaikkiaan	285	4	98,6
Ei nivelreumaa, terve oireeton	150	1	99,3
Ei-nivelreuma-tautinäytteitä ⁺	135	3	97,8

⁺Kliininen spesifisyys 135 näytteelle, jotka otettiin potilaista, joilla oli muita reuma- ja ei-reumasairauksia, luokitellaan seuraavassa taulukossa.*

Ei-nivelreumatautinäytteet	Kaikkiaan n	Positiivinen n	Kliininen spesifisyys
Kaikkiaan	135	3	97,8 %
Tulehduksellinen polyartriitti	41	1	97,6 %
EBV IgG -positiivinen	18	1	94,4 %
Hashimoton tyreoidiitti	17	0	100 %
Sjögrenin oireyhtymä	16	1	93,8 %
Systeeminen lupus erythematosus	16	0	100 %
Vaskuliitti	5	0	100 %
Skleroderma	5	0	100 %
Osteoartriitti	4	0	100 %
Crohnin tauti	3	0	100 %
Raynaud'n ilmiö	3	0	100 %
Haavainen koliitti	2	0	100 %
Nivelpsoriaasi	2	0	100 %
Reaktiivinen artriitti	1	0	100 %
Selkärankareuma ja moniliastulehdus	2	0	100 %

*Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset saattavat olla erilaisia kuin nämä tulokset.

Menetelmien vertailu

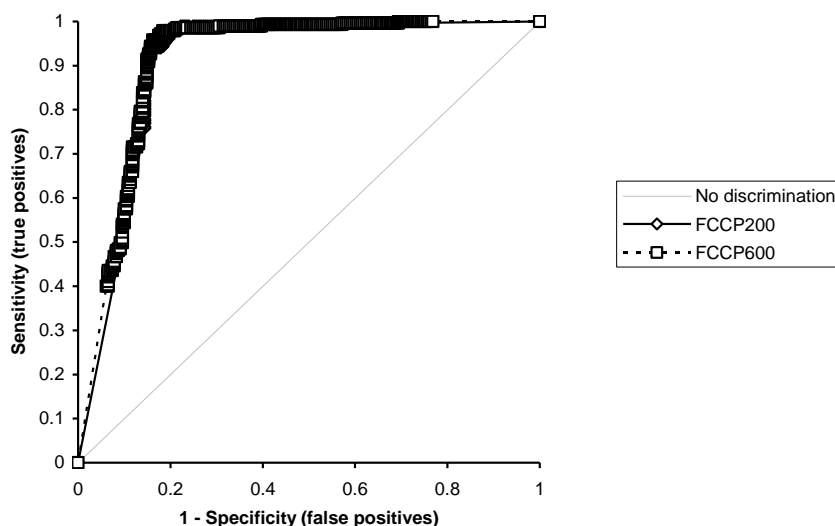
Axis-Shield CCP-vasta-ainemäärityksellä (FCCP600) on suunniteltu olevan konkordanssi ≥ 99 % nivelreuma- ja ei-nivelreumanäytteillä, kun sitä verrataan vertailutuotteeseen, Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykseen (FCCP200). Nivelreuma- ja ei-nivelreumanäytteitä, jotka kuvattiin osissa Kliininen herkkyys ja spesifisyys, käytettiin vertailtaessa Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritystä (FCCP600) Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykseen (FCCP200). Axis-Shield CCP-vasta-ainemäärityksessä (FCCP200) käytettiin raja-arvoa 5,0 U/ml, valmistajan tuoteselosteen mukaisesti. Käytettäessä raja-arvoa 5,0 U/ml Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykselle (FCCP600), konkordanssin laskettiin olevan 99 %. Tulokset esitetään yhteenvetona seuraavissa taulukoissa.*

Kaikki näytteet (514)		FCCP200	
		Positiivinen	Negatiivinen
FCCP600	Positiivinen	179	4
	Negatiivinen	1	330

Vertailumenetelmä	FCCP600 vs FCCP200
Näytteiden lukumäärä	65
Regressiosuoran kulmakerroin	0,910
Y-akselin leikkauskohta	1,226
Korrelaatiokerroin	0,94

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset.

ROC-analyysi (Receiver Operator Characteristic) suoritettiin yllä mainituille tuloksille, jotka saatiin kahdesta määrittämisestä. Käyrän alla oleva alue (AUC) Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykselle (FCCP600) oli 0,910 (95 % luottamusväli: 0,881–0,940) ja 0,903 (95 % luottamusväli: 0,871–0,934) vertailtavalle Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykselle (FCCP200), mikä näin ollen osoittaa, että molemmat määrittämiset ovat vertailukelpoisia mitä tulee kliiniseen erottelukykyyneen. ROC-analyysikäyrä esitetään alla.*



* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset.

Tarkkuus

Tutkimus suoritettiin CLSI:n (aikaisemmin NCCLS) asiakirjan EP5-A2 suositusten mukaisesti.²⁴ Kaksi CCP-vasta-ainekontrollia, kuusi QC-paneelin jäsentä ja yksi ihmisen seeruminäyte määritettiin kahdella reagenssierällä, kahtena rinnakkaisena, kahtena eri aikana vuorokaudessa 20 päivän ajan (n=80). Tulokset tästä tutkimuksesta esitetään yhteenvetona seuraavassa taulukossa edustavina tuloksina (*pyöristetty yhden desimaalin tarkkuuteen*):

Näyte	Pakkaus Erä	n	Keskiarvo (U/ml)	Ajon sisällä		Ajojen välillä		Vuorokausien välillä		Kaikkiaan	
				SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV	SD	% CV
Positiivikontrolli	001	80	20,30	1,05	5,2	1,24	6,1	0,00	0,0	1,63	8,0
	003		20,62	0,43	2,1	1,20	5,8	0,00	0,0	1,27	6,2
QC 1	001	80	3,72	0,33	8,8	0,17	4,5	0,13	3,6	0,39	10,5
	003		3,92	0,23	5,8	0,35	8,9	0,04	1,1	0,42	10,7
QC 2	001	80	8,17	0,34	4,2	0,72	8,8	0,00	0,0	0,80	9,8
	003		8,47	0,30	3,6	0,70	8,3	0,25	2,9	0,80	9,5
QC 3	001	80	15,30	0,37	2,4	0,93	6,0	0,30	1,9	1,04	6,8
	003		15,98	0,36	2,2	0,92	5,8	0,00	0,0	0,99	6,2
QC 4	001	80	53,55	2,30	4,3	3,19	6,0	1,71	3,2	4,29	8,0
	003		55,49	2,36	4,2	3,35	6,0	0,00	0,0	4,09	7,4
QC 5	001	80	94,26	3,17	3,4	7,31	7,8	2,01	2,1	8,22	8,7
	003		97,15	2,61	2,7	5,56	5,7	4,79	4,9	7,79	8,0
QC 6	001	80	134,77	4,58	3,4	5,84	4,3	5,74	4,3	9,38	7,0
	003		142,41	5,69	4,0	9,02	6,3	0,00	0,0	10,67	7,5
Ref Kontrolli	001	80	5,18	0,34	6,6	0,24	4,6	0,21	4,0	0,46	9,0
	003		5,09	0,26	5,1	0,21	4,1	0,21	4,2	0,39	7,7
Näyte 1	001	80	4,83	0,16	3,3	0,38	7,9	0,24	5,0	0,48	9,9
	003		4,77	0,20	4,1	0,37	7,8	0,25	5,2	0,49	10,2

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset

Havaitsemisraja

Havaitsemisrajan (LOD) Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykselle CLSI:n (aikaisemmin NCCLS) asiakirjan EP17-A²⁵ suositusten mukaisesti havaittiin olevan 1,04 U/ml*.

LOD-määritykset suoritettiin käyttämällä yhtä negatiivista CCP-vasta-ainenäytettä (60 rinnakkaista) ja kuutta alhaisen tason CCP-vasta-ainenäytettä (15 rinnakkaista kukin).

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset.

Korkean tason koukku ("high dose hook")

Korkean tason koukku on ilmiö, jossa hyvin korkean tason näytteet voidaan lukea määrityksen dynaamisella alueella. Axis-Shield CCP-vasta-ainemäärityksellä ei havaittu korkean tason koukku -ilmiötä kun määritettiin näyte, joka sisälsi noin 3000 U/ml CCP-vasta-ainetta.*

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset.

Interferenssi

Axis-Shield CCP-vasta-ainemäärityksellä suunnitellaan olevan maksimipoikkeama CCP-vasta-aineen pitoisuudessa, johtuen mahdollisesti häiritsevästä yhdisteistä, seuraavissa rajoissa:

- $\pm 15\%$ CCP-vasta-ainepitoisuuksille $\geq 10,0$ U/ml
- $\pm 10\%$ CCP-vasta-ainepitoisuuksille $\geq 4,0$ U/ml – $< 10,0$ U/ml
- $< 0,75$ U/ml CCP-vasta-ainepitoisuuksille $< 4,0$ U/ml

Tutkimus suoritettiin Axis-Shield CCP-vasta-ainemääritykselle Clinical and Laboratory Standards -instituutin (CLSI) asiakirjan EP7-A2²⁶ suositusten mukaisesti. Kuuteen näytteeseen, joiden CCP-vasta-ainenäytteiden tasot olivat määrittämisen alueen eri paikoissa, lisättiin mahdollisesti häiritseviä yhdisteitä, jotka on lueteltu alla olevassa taulukossa. Näytteissä havaittujen CCP-vasta-ainepitoisuuden maksimipoikkeama näiden tutkimusten aikana oli seuraava:

- $-9,4\%$ – $3,3\%$ CCP-vasta-aineille $\geq 10,0$ U/ml
- $-7,3\%$ – $4,8\%$ CCP-vasta-ainepitoisuuksille $\geq 4,0$ U/ml – $< 10,0$ U/ml
- $-0,6$ U/ml – $0,05$ U/ml CCP-vasta-ainepitoisuuksille $< 4,0$ U/ml*

Mahdollinen häiritsevä aine	Ei interferenssiä havaittu seuraavaan pitoisuuteen saakka
Hemoglobiini	4 mg/ml
Bilirubiini	0,2 mg/ml
Triglyseridi (lipidinsisäinen liuos)	15 mg/ml
Reumatekijä	200 IU/ml
Kokonaisproteiini (gammaglobuliinit)	120 mg/ml

* Edustavia tuloksia; yksittäisten laboratoriodien tulokset voivat olla erilaisia kuin nämä tulokset.

KÄYTÖN RAJOITUKSET

1. Vaikka CCP-vasta-aineiden läsnäolo liittyy nivelreumaan, positiivinen tulos ei itsessään ole diagnostinen. Tuloksia on harkittava muiden kliinisten ja laboratoriolöydösten valossa.
2. Joillakin yksilöillä voi olla korkeita CCP-vasta-ainetasoja, vaikka kliinisestä taudista ei ole mitään näyttöä tai näyttö on vähäistä. Sitä vastoin joillakin potilailla, joilla on aktiivinen tauti, näitä vasta-aineita ei voida havaita. Tämän informaation kliininen merkittävyys on tällä hetkellä epäselvä.
3. Koska CCP-vasta-ainemäärityksen tulos ei ole diagnostinen osoitus kliinisen taudin läsnä- tai poissaolosta, hoitoa ei pidä aloittaa pelkän positiivisen CCP-vasta-ainetuloksen perusteella.
4. Hoidon aloittaminen tai sen muutokset eivät saa perustua CCP-vasta-ainepitoisuuden muutoksiin vaan pikemminkin kliiniseen havaintoon / kliinisiin havaintoihin.
5. CCP-autovasta-ainetasojen seuraamisen kliinistä tehokkuutta nivelreuman etenemisen/remission osoittamisessa ei ole määritetty.
6. CCP-vasta-aineiden arvoa lastenreumassa ei ole määritetty.
7. Johtuen antigeeni/vasta-aine-vuorovaikutusten spesifisistä ominaisuuksista, määrittämisen kohteena ei ole vasta-aineen pitoisuus vaan sen aktiivisuus. Koska potilaiden seerumit sisältävät heterogeenisiä vasta-ainepopulaatioita, joillakin näytteillä voi ilmetä epälineaarisuutta, erityisesti hyvin suurilla näytteen laimennoksilla.

VIITTEET

1. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid Arthritis. *Cell* 1996;85:307-10.
2. Landewé RB. The benefits of early treatment in rheumatoid arthritis: confounding by indication, and the issue of timing. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):1-5
3. Lard LR, Visser H, Speyer I, *et al.* Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
4. 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.
5. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med* 2002;60(10):383-8.
6. Nienhuis RL, Mandema E, Smids C. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-05.
7. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, *et al.* Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979;2:97-9.
8. Hoet RM, Boerbooms AM, Arends M, *et al.* Antiperinuclear factor, a marker autoantibody for rheumatoid arthritis: colocalisation of the perinuclear factor and profilaggrin. *Ann Rheum Dis* 1991;50:611-8.
9. Sebbag M, Simon M, Vincent C, *et al.* The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672-9
10. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, *et al.* PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *BioEssays* 2003;25:1106-18
11. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, *et al.* Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101(1):273-81
12. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, *et al.* The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
13. Vossenaar ER, van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Applied Immunol Rev* 2004;4:239-62.
14. Pruijn GJ, Vossenaar ER, Drijfhout JW, *et al.* Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005;1(1):1-7.
15. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10):2741-49
16. Nielen MM, van Schaardenbur D, Reesink HW, *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (2):380-386
17. van Gaalen, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, *et al.* Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(3):709-15
18. Meyer O, Labarre C, Dougados M, *et al.* Anticitrullinated protein / peptide antibody assays in early Rheumatoid Arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:120-26
19. Forslind K, Ahlmén M, Eberhardt K, *et al.* Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1090-95
20. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, *et al.* Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1085-89
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9):2569-81
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
23. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
24. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS document EP5-A2. Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
25. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.

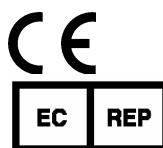
Axis-Shield Diagnostics Limited

The Technology Park, Dundee DD2 1XA, UK.

Tel: +44 (0) 1382 422000,
Fax: +44 (0) 1382 422088.

E-mail: shield@axis-shield.com

Web: www.axis-shield.com



EC Authorized Representative:

Medical Device Safety Service GmbH (MDSS)
Schiffgraben 41,
30175 Hannover,
Germany

Tel.: + (49) 511 6262 8630

Fax: + (49) 511 6262 8633

IVD*In vitro* diagnostinen lääketieteellinen laite**REF**

Luettelonumero

LOT

Erä



96 testiä



Huomio



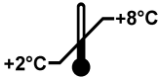
Katso käyttöohjeet



Suojaa valolta



Käytettävä ennen



Säilytä 2–8 °C:n lämpötilassa

Rx Only

Käyttö vain lääkärin määräyksestä



Valmistaja

CONTROL +

Positiivikontrolli

CONTROL -

Negatiivikontrolli

CONJ

Konjugaatti

SUBS

Substraatti

SOLN STOP

Pysäytysliuos

BUF WASH 10 X

Pesupuskuri

MTP 8 x 12

Mikrotiitteriliuskat (irrotettavia)

SAMPLE DIL 5 X

Näytteen laimennusaine

CAL 1

Kalibraattori 1

CAL 2 - CAL 6

Kalibraattori 2–6

CONTROL REF

Referenssikontrolli