

**IMMULITE® 2000**

Systems

**EBV-EBNA IgG**

# IMMULITE® 2000 EBV-EBNA IgG

---

## English

---

**Intended Use:** For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the qualitative detection of IgG antibodies to the Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA) in human serum or plasma (heparinized or EDTA). This assay may also be used as an aid in the diagnosis of EBV-associated diseases when used in conjunction with the IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG and IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM immunoassays.

Catalog Number: **L2KEB2** (200 tests)

Test Code: **EBN** Color: **Dark Pink**

### Summary and Explanation

Epstein-Barr virus (EBV) is a member of the herpesvirus family and a worldwide infectious agent that is the classic cause of infectious mononucleosis (IM).<sup>1</sup> IM is often diagnosed based on the presentation of characteristic symptoms of sore throat, lymphadenopathy and fever, along with a positive heterophile antibody test and a characteristic hematological picture of lymphocytosis (> 50%) with 10% or more of the lymphocytes identified as atypical.<sup>2</sup>

EBV is generally acquired by oral transmission of infected saliva. Following multiplication in epithelial cells of the oropharynx, the virus selectively infects B lymphocytes in the peripheral blood and other reticuloendothelial tissues.

EBV has been intimately associated with several human tumors, including African Burkitt lymphoma, nasopharyngeal carcinoma, Hodgkin's disease, and B-cell lymphomas and Leiomyosarcomas in organ transplant recipients and patients with immunodeficiency disorders.<sup>3</sup>

Serological methods have been an important aid in the diagnosis of EBV infections. Several distinct EBV-associated antigen systems and their corresponding antibodies have been characterized and developed into important diagnostic tools. The EBV

antigen systems are classified by the phase of the viral replicative cycle during which they are expressed. The latent-phase antigens include EBNA proteins, of which EBNA-1 is the principal constituent. Anti-EBNA antibodies typically appear much later, gradually emerging over several (2 to 4) months following the onset of illness and remaining for life. Some immunocompromised patients demonstrate diminishing or undetectable levels of anti-EBNA antibodies. A past EBV infection is characterized by the concurrent presence of moderate but stable titers of IgG antibodies to VCA and EBNA and the absence of IgM antibody to VCA.<sup>4</sup>

### Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG is a solid-phase, two-step chemiluminescent enzyme immunoassay.

The solid phase (bead) is coated with EBNA-1 antigen. The liquid phase consists of two reagents: 1) protein based buffer and 2) alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to monoclonal murine anti-human IgG.

In the first cycle, the on-board diluted patient sample (1-in-20) and the protein-based buffer are incubated together with the coated bead for 30 minutes. During this time, IgG specific to EBNA in the sample binds to the EBNA-1 antigen on the bead. Unbound sample is then removed by centrifugal washes.

In the second cycle, the enzyme-conjugated monoclonal murine anti-human IgG antibody is added to the original reaction tube for an additional 30-minute incubation. The enzyme-conjugated monoclonal murine anti-human IgG antibody binds to immobilized IgG to form the antibody sandwich complex. The unbound enzyme conjugates are 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

Hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen before receipt by the laboratory; hence the results should be interpreted with caution.

The use of an ultracentrifuge is recommended to clear lipemic samples. Samples which are cloudy or have particulate material should be clarified by low-speed centrifugation.

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 EBV-EBNA 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:** 10 µL serum or plasma (heparinized or EDTA). After automatic predilution, 50 µL of diluted sample is used for the immunoassay.

**Storage:** 3 days at 2–8°C or 6 months at –20°C.<sup>5</sup>

**Automatic Predilution Factor:** 20

## Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.

For Professional Use.

Safety data sheets (SDS) available on [siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com).



### WARNING! POTENTIAL BIOHAZARD

Contains human source material.

No known test method can ensure that products derived from human source materials will not transmit infection. These materials should be handled using good laboratory practices and universal precautions.<sup>14-16</sup>

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



### Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

**H317  
P280,  
P302+P352,  
P333+P313,  
P362+P364**

**Contains:** 2-methyl-2H-isothiazol-3-one; EBV-EBNA IgG Reagent Wedge

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

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%, 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. Disposal into drain systems must be in compliance with prevailing regulatory requirements.

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

**Water:** Use distilled or deionized water.

Dispose of hazardous or biologically contaminated materials according to the practices of your institution. Discard all materials in a safe and acceptable manner and in compliance with prevailing regulatory requirements.

## Materials Supplied

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

### **EBV-EBNA IgG Bead Pack (L2EB12)**

With barcode. 200 beads, coated with EBNA antigen. Stable at 2–8°C until expiration date.

**L2KEB2:** 1 pack

### **EBV-EBNA IgG Reagent Wedge (L2EBA2)**

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

**L2KEB2:** 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.

### **EBV-EBNA IgG Adjustor (LEBR)**

4 mL human serum with IgG reactive to EBV-EBNA, in a protein-based buffer, with preservative. (No predilution is required.) Stable at 2–8°C for 14 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

**L2KEB2:** 1 vial

### **EBV-EBNA IgG Controls (LEBC1, LEBC2)**

**Negative Control (LEBC1):** One vial containing 2 mL human serum nonreactive to EBV-EBNA, with preservative.

**Positive Control (LEBC2):** One vial containing 2 mL human serum with IgG reactive to EBV-EBNA, with preservative. Stable at 2–8°C for 14 days after opening, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

**L2KEB2:** 1 set

The IMMULITE 2000 software performs automatic on-board dilution of control samples, and the results will be tracked in the QC database. Enter controls as controls.

For the current control ratio ranges, refer to the Control insert.

Before running adjustors or controls, place the appropriate Aliquot Labels (supplied with the kit) on test tubes, so that the barcodes can be read by the on-board reader.

### **IgG/IgM Sample Diluent (L2IGZ2)**

For the on-board dilution of patient samples and controls. 55 mL concentrated (ready-to-use) nonhuman protein/buffer matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or 6 months (aliquotted) at –20°C.

**L2KEB2:** 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.

**L2KEB2:** 3 labels

## Materials Required but Not Provided

### **IgG/IgM Sample Diluent (L2IGZ2)**

For the on-board dilution of patient samples and controls. 55 mL concentrated (ready-to-use) nonhuman protein/buffer matrix, with preservative. Stable at 2–8°C for 30 days after opening, or 6 months (aliquotted) at –20°C.

**L2IGZ2:** 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.

**L2IGZ2:** 5 labels

**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 EBV-EBNA IgG controls supplied with the kit should be used as quality control material to monitor the performance of the assay.

The Controls should be processed at (or near) the beginning of every run containing patient samples to be tested for EBV-EBNA IgG, and also when readjusting.

It is also recommended that known reactive and nonreactive specimens be run periodically to assure pipetting accuracy for the dilution step.

Users of the IMMULITE system are advised to consult the NCCLS document C24-A, Internal Quality Control Testing: Principles and Definitions, for additional guidance on quality control for the basic principles and definitions in dealing with internal quality control testing.

Additional quality control material can be used at the discretion of the laboratory. Use the quality control material in accordance with the quality control instructions for use.

In addition, perform quality control:

- Following a valid calibration
- With use of a new lot of reagent
- When troubleshooting test results that do not match clinical conditions or symptoms

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency. Individual laboratory quality control programs and procedures may require more frequent quality control testing.

Acceptable performance is achieved when the analyte values obtained are within the expected control interval for the system, as indicated by the manufacturer of the control material or within the interval determined by an internal laboratory quality control procedure.

Follow your laboratory's quality control procedures if the results obtained do not fall within the acceptable limits. For information about entering quality control definitions, refer to the system online help.

### Calculation of Cutoff and S/CO Ratio:

The Master Cutoff of the assay was determined from representative samples to achieve optimal sensitivity and specificity for the assay.

The cutoff is set equal to the average counts per second (mean cps) of the Adjustor (from the most recent adjustment) multiplied by Curve Parameter 1. (See the "Low Adjustor CPS" and "Curve Parameter 1" fields in the IMMULITE 2000 Kit Information screen, which can be accessed from the menu via Data Entry: Kit Entry.)

Calculation of a signal/cutoff (s/co) ratio is done by using the following formula:

$$\text{S/CO Ratio} = \frac{\text{Sample or Control cps}}{\text{Mean Adjustor cps} \times \text{P1}}$$

Calculation and reporting of qualitative (reactive/nonreactive/indeterminate) and s/co ratio results are handled automatically by the IMMULITE 2000.

The result for a sample is reported as "Indeterminate" if the counts per second for that sample fall within  $\pm 10\%$  of the cutoff. The result is reported as "Reactive" if the sample's counts are *above* the indeterminate range, and "Nonreactive" if *below* this range.

Additional controls may be tested in accordance with guidelines or requirements of local, state and/or federal regulations or accrediting organizations.

It is also recommended that known reactive and nonreactive specimens be run periodically to assure pipetting accuracy for the dilution step.

## Interpretation of Results

The cutoff of the IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG assay was determined with reactive and nonreactive patient samples by a ROC analysis, with a balanced consideration of sensitivity and specificity.

A result of “**Reactive**” (ratio of  $\geq 1.1$ ) indicates that EBV-EBNA IgG antibodies were detected in the patient sample.

A result of “**Nonreactive**” (ratio of  $< 0.9$ ) indicates that EBV-EBNA IgG antibodies were not detected in the patient sample.

Any result of “**Indeterminate**” (ratio between 0.9 and  $< 1.1$ ) should be retested. Samples which still test as “Indeterminate” should be tested by an alternate method, or a second sample should be taken — if possible — within a reasonable period of time (e.g., one week).

The presence of IgG antibodies to EBV-EBNA is an indication of previous exposure to the virus. A single specimen can only be used to determine the serological status of the individual.

The magnitude of the measured results (cps) above the Cutoff is not indicative of the total amount of antibodies detected.

Reports by the laboratory to the physician should include “The following results were obtained with the IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG EIA. Values obtained from other manufacturers' assay methods may not be used interchangeably.”

An interpretation of the results is not recommended if the positive or negative control falls outside the range specified in the EBV-EBNA IgG Control Insert.

Clinical interpretation requires knowledge of the patient's medical history and clinical condition (signs and symptoms), as well as other diagnostic results including presence or absence of antibodies against VCA IgM and VCA IgG utilizing the IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM and IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG immunoassays.

Although EBV serodiagnosis requires measurement of more than one analyte, universal agreement of a serological profile does not exist. Nonreactive results do not rule out the diagnosis of infectious mononucleosis (IM). The specimen may

have been drawn before appearance of detectable antibodies. Nonreactive results in suspected early IM infection should be retested in 4–5 weeks. A serological profile used for diagnostic interpretation is shown below.<sup>12,13</sup>

### Interpretation Criteria:

Interpretation	VCA IgG	EBNA IgG	VCA IgM
Past Infection	+	+	–
Current / Acute	+/-	–	+
No Infection	–	–	–

## Expected Values

Antibodies to EBV have been detected in all population groups studied. However, the prevalence may vary with the population group under review (e.g. age, race, geographic location, socioeconomic status, etc.).<sup>6</sup> Approximately 50% of the early childhood ( $< 5$  years) population in the United States and Great Britain demonstrate EBV seroconversion. Further seroconversion occurs in adolescence and young adulthood, reaching greater than 90% seroconversion by the 4<sup>th</sup> decade of life.<sup>7, 8, 9</sup> The incidence of infectious mononucleosis is 30 times higher for whites than for blacks.<sup>9</sup> Persons in tropical and developing nations, as well as lower socioeconomic persons in industrialized nations, acquire EBV in childhood, while the acquisition of EBV by economically advantaged persons in industrialized nations does not occur until adolescence or early adulthood.<sup>10</sup> After EBV infection, VCA IgG antibodies persist indefinitely.<sup>11</sup>

## Limitations

This assay is not intended for use in screening blood or plasma donors.

The results of the test must be taken within the context of the patient's clinical history, symptomology and other laboratory findings.

The presence of IgG antibodies in a single specimen is not sufficient to distinguish between active or past infection.

Diagnosis should not be made on the basis of anti-EBV-EBNA IgG results alone.

Test results should be interpreted in conjunction with the results of IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM and IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG. Caution should be used if interpreting a profile using more than one manufacturer's kits or different assay methods.

Samples containing antinuclear antibodies or other anticell antibodies may give false positive results.

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

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 of IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG has not been established for sample matrices other than human serum and plasma.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG ELISA assays are not intended to replace virus isolation and/or identification.

Heterophilic antibodies in human serum and plasma 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.

The drug asfotase alfa (STRENSIQ®), a recombinant form of alkaline phosphatase, is expected to interfere with *in vitro* diagnostic assays utilizing an alkaline phosphatase detection system. Test samples from patients taking asfotase alfa with a non-alkaline phosphatase methodology.<sup>17</sup>

## Performance Data

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

**Precision:** Samples were processed in duplicate over the course of 20 days, two runs per day, for a total of 40 runs and 80 replicates. (See "Precision" table.)

Based on internal testing, the overall reproducibility is estimated to be  $\leq 15\%$  CV for samples tested  $\geq 0.9$  S/CO and  $\leq 20\%$  CV for samples tested  $0.6$  to  $< 0.9$  S/CO and includes multiple reagent lots, instruments, days, operators, and replicates. Performance of the assay at individual laboratories may vary.

**Crossreactivity:** A study was conducted on 57 samples to evaluate whether the measurement of EBV-EBNA IgG antibody is affected by closely related microorganisms. Sera containing antibodies to the microorganisms listed in the table below were tested by IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG and by a commercially available ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG.

Disease state	Total <i>n</i>	IMMULITE 2000 nonreactive/ tested	ImmunoWell™ nonreactive/ tested
ANA	10	0/10	0/10
Anti-HIV	10	0/10	0/10
Rheumatoid Factor	10	0/10	0/10
Toxoplasma IgG	9	1/9	1/9
Anti-VZV	3	0/3	0/3
CMV IgG	5	0/5	0/5
HSV IgG	5	0/5	0/5
Rubella IgG	5	0/5	0/5

Due to the high prevalence of EBV in a normal population, fifty-six out of 57 samples yielded reactive results. The 56 reactive samples were further tested by a commercially available ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG assay and yielded similar results.

**Alternate Sample Types:** To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 52 volunteers into plain, sodium heparin, EDTA and Becton Dickinson SST® vacutainer plastic tubes and assayed by the IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG procedure. Results are expressed as a signal-to-cutoff ratio. By linear regression:

$$(NaHeparin) = 0.98 (\text{Serum}) + 0.21$$

$$r = 0.98$$

$$(EDTA) = 0.98 (\text{Serum}) + 0.48$$

$$r = 0.98$$

$$(SST) = 1.00 (\text{Serum}) + 0.12$$

$$r = 0.98$$

Means:  
27.0 (Serum)  
26.8 (NaHeparin)  
27.2 (EDTA)  
27.0 (SST)

**Bilirubin:** Presence of conjugated and unconjugated bilirubin in concentrations up to 200 mg/L has no effect on results, within the precision of the assay.

**Hemolysis:** Presence of hemoglobin in concentrations up to 537 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

**Lipemia:** Presence of triglycerides in concentrations up to 3000 mg/dL has no effect on results, within the precision of the assay.

**Method Comparison 1:** The assay was compared to a commercially available DiaSorin LIAISON EBNA IgG kit across 200 samples.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Re-active	Ind	Non-reactive	Relative Sensitivity	Relative Specificity
Positive	99	0	1		
Equivocal	12	0	1	99%	58%
Negative	30	7	50		

Total Agreement: 74%

Forty-nine discordant samples were resolved by western blot testing. The table below shows the resolved relative sensitivity and specificity after immunoblot resolution testing.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Re-active	Ind	Non-reactive	Relative Sensitivity	Relative Specificity
Positive	130	0	1		
Equivocal	4	2	0	99%	88%
Negative	6	1	50		

Total Agreement: 94%

## References

- 1) Jenson HB, Baltimore RS. Infectious mononucleosis. Pediatric infectious diseases: principles and practice. Norwalk, Conn. Appleton & Lange, 1995: 565-76. 2) Henle W, Henle G. Epstein-Barr virus and infectious mononucleosis. In: Human herpesvirus infections: clinical aspects. New York: Marcel Dekker, 1982. 3) Gaffey MJ, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with human neoplasia. Pathol Ann 1992: 27:55-74. 4) Sumaya CV, Ench Y. Heterophile antibody and viral-specific responses. Pediatrics 1985: 75:1011-19. 5) Tietz NW, editor. Clinical guide to laboratory tests. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 358. 6) Schooley RT, Dolin R. Epstein-Barr virus (infectious mononucleosis). In: Mandell G, editor. Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1172-85. 7) Pereira MS, et al. EB virus antibody at different ages. Br. Med J 1969; 4:526. 8) Porter DD, et al. Prevalence of antibodies to EB virus and other herpesviruses. JAMA 1969; 208:1675. 9) Tamir D. Infectious mononucleosis and EB virus in childhood. Pediatrics 1974; 53:330. 10) De-The G. Epidemiology of Epstein-Barr virus and associated diseases in man. In: Roizman B. editor. The herpes viruses. Vol.1. New York: Plenum Press, 1982: 25-103. 11) Pochedly C. Laboratory testing for infectious mononucleosis. Postgrad Med 1987; 81:335. 12) Lennette ET. Epstein-Barr Virus (EBV). In: Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET. Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections, 7th Ed. American Public Health Association, Washington D.C., 1995. 13) Lennette ET. Epstein-Barr Virus. In: Murray PR, et al. Manual of Clinical Microbiology, 6th Ed. ASM Press, Washington D.C., 1995. 14) US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009. 15) World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. 16) Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. CLSI Document M29-A4. 17) STRENSIQ® (asfotase alfa) injection [package insert]. Boston, MA: Alexion

## Technical Assistance

According to EU regulation 2017/746, any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the EU Member State in which the user and/or patient is established.

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.

Shading indicates technical content that differs from the previous version.

## Tables and Graphs

### Precision (ratio)

	Mean <sup>3</sup>	Within-Run <sup>1</sup>		Total <sup>2</sup>	
		SD <sup>4</sup>	CV <sup>5</sup>	SD	CV
1	0.290	0.013	4.5%	0.016	5.5%
2	0.746	0.030	4.0%	0.042	5.6%
3	1.05	0.056	5.3%	0.066	6.3%
4	1.08	0.037	3.4%	0.060	5.6%
5	1.83	0.051	2.8%	0.089	4.9%
6	4.08	0.160	3.9%	0.201	4.9%

**Deutsch.** <sup>1</sup>Intra-Assay, <sup>2</sup>Gesamt, <sup>3</sup>Mittelwert, <sup>4</sup>SD (Standardabweichung), <sup>5</sup>CV (Variationskoeffizient). **Español.** <sup>1</sup>Intraensayo, <sup>2</sup>Total, <sup>3</sup>Media, <sup>4</sup>DS, <sup>5</sup>CV. **Français.** <sup>1</sup>Intraessai, <sup>2</sup>Total, <sup>3</sup>Moyenne, <sup>4</sup>SD, <sup>5</sup>CV. **Italiano.** <sup>1</sup>Intra-serie, <sup>2</sup>Totale, <sup>3</sup>Media, <sup>4</sup>SD (Deviazione Standard), <sup>5</sup>CV (Coefficiente di Variazione). **Português.** <sup>1</sup>Entre-ensaios, <sup>2</sup>Total, <sup>3</sup>Média, <sup>4</sup>Desvio padrão, <sup>5</sup>Coefficiente de variação.

## Deutsch

### IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

**Anwendung:** Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zur qualitativen Bestimmung von IgG-Antikörpern gegen das nukleare Epstein-Barr Virus-Antigen (EBNA) in Humanserum oder Humanplasma (heparinisiert oder EDTA). Dieser Test kann auch zur Unterstützung in der Diagnose von EBV-Krankheiten im Zusammenhang mit dem IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG und IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM Immunoassays eingesetzt werden.

Artikelnummer: **L2KEB2** (200 Tests)

Testcode: **EBN** Farbe: **dunkelrosa**

### Klinische Relevanz

Epstein-Barr Virus (EBV) ist ein Mitglied der Herpesvirus-Familie und ein weltweit vorkommendes infektiöses Agens, welches die klassische Ursache für infektiöse Mononukleose (IM) ist.<sup>1</sup> IM wird häufig basierend auf dem Vorhandensein charakteristischer Merkmale wie Halsschmerzen, Lymphadenopathie und Fieber sowie einem positiven heterophilen Antikörpertest und einem charakteristischen hämatologischen Lymphozytose-Bild (> 50%) diagnostiziert, wobei mindestens 10% der Lymphozyten als atypisch identifiziert sind.<sup>2</sup>

EBV wird in der Regel oral oder über infizierten Speichel übertragen. Nach der Vermehrung in epithelialen Zellen des Mundrachenraums, infiziert das Virus selektiv B Lymphozyten im peripheren Blut und retikuloendotheliales Gewebe.

EBV ist eng mit mehreren Humantumoren assoziiert, wie African Burkitt Lymphoma, Nasopharyngealem Karzinom, Hodgkin's Krankheit, B-Zell-Lymphom und Leiomyosarcom bei Empfängern von Organtransplantationen und Patienten mit Autoimmunerkrankungen.<sup>3</sup>

Serologische Methoden stellen ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnose von EBV-Infektionen dar. Mehrere definierte EBV-Antigensysteme sowie deren entsprechende Antikörper sind charakteristisch und stellen wichtige Diagnosetools dar. Die EBV-Antigene werden durch die Phase des viralen replikativen Zyklus klassifiziert, in dem sie exprimiert werden. Zu den Latentphasen-Antigenen gehören EBNA-Proteine, unter denen EBNA-1 die Hauptkomponente darstellt. Anti-EBNA-Antikörper treten in der Regel zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt auf. Dies geschieht nach und nach über mehrere (2 bis 4) Monate nach dem Auftreten der Krankheit, die Antikörper sind lebenslang vorhanden. Einige Patienten mit Autoimmunerkrankungen zeigen nur geringe oder nicht messbare Level an Anti-EBNA-Antikörpern. Eine abgelaufene EBV-Infektion ist charakterisiert durch das gleichzeitige Vorhandensein von moderaten aber stabilen Titern an IgG-Antikörpern gegen VCA und EBNA und Fehlen von IgM-Antikörpern gegen VCA.<sup>4</sup>

## Methodik

Bei dem IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG handelt es sich um einen Solid Phase, 2-Schritt-Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassay.

Die Solid Phase (Kugel) ist mit dem EBNA-1-Antigen beschichtet.

Die Flüssigphase besteht aus zwei Reagenzien: 1) Proteinpufferlösung und 2) alkalische Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugiert mit monoklonalem Maus-Anti-Human-IgG.

Im ersten Inkubationsschritt wird die on-board verdünnte Patientenprobe (1-in-20) und die Proteinpufferlösung zusammen mit der beschichteten Kugel für 30 Minuten inkubiert. Während dieser Zeit wird das IgG spezifisch für EBNA in der Probe an das EBNA-1-Antigen im Reagenz gebunden. Nicht gebundenes Probenmaterial wird anschließend durch Zentrifugal Waschschriffe entfernt.

Im zweiten Inkubationsschritt wird der Enzym-konjugierte monoklonale Maus-Anti-Human-IgG-Antikörper dem Reaktionsröhrchen hinzugefügt und für weitere 30 Minuten inkubiert. Der Enzym-konjugierte monoklonale Maus-Anti-Human-IgG-Antikörper wird an das

immobilisiertes IgG gebunden, um einen Antikörper-Sandwich-Komplex zu bilden. Ungebundenes Enzymkonjugat wird durch Zentrifugalwaschschriffe entfernt. Zuletzt wird Chemilumineszenzsubstrat in das die Kugel enthaltende Reaktionsröhrchen gegeben und das Signal wird proportional zur Menge des gebundenen Enzyms generiert.

**Inkubationszyklen:** 2 × 30 Minuten

**Zeit bis zum ersten Ergebnis:** 65 Minuten

## Probengewinnung

Bei hämolysierten Proben besteht die Möglichkeit einer unsachgemäßen Handhabung vor Eintreffen im Labor, daher sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen. Trübe oder partikelhaltige Proben sollten bei niedriger Geschwindigkeit zentrifugiert werden, bis sie klar sind.

Die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung kann zu Fibringerinnseln führen. Um fehlerhaften Analysenergebnissen infolge von Fibringerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantien-Therapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physikalische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und /oder Antikoagulantien) ab. IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG ist nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen getestet worden. Details zu den getesteten Röhrchenarten sind dem Kapitel „Alternative Probenarten“ zu entnehmen.

**Erforderliche Menge:** 10 µl Serum oder Plasma (heparinisiert oder EDTA). Nach der automatischen Vorverdünnung werden 50 µl verdünnte Probe im Immunoassay eingesetzt.

**Lagerung:** 3 Tage bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C.<sup>5</sup>

**Faktor für automatische Vorverdünnung:** 20

## Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

*In-vitro*-Diagnostikum.

Für den professionellen Gebrauch.

Sicherheitsdatenblätter (SDS) sind verfügbar auf [siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com).



### **WARNUNG! POTENTIELLE BIOLOGISCHE GEFÄHRDUNG**

Enthält Material humanen Ursprungs.

Kein bekanntes Testverfahren kann sicherstellen, dass Produkte, die aus Materialien humanen Ursprungs gewonnen wurden, keine Infektionen übertragen. Diese Materialien sollten unter Einhaltung der anerkannten Grundsätze der guten Laborpraxis und allgemeiner Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden.<sup>14-16</sup>

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



### **Warnung!**

Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung/Augenschutz/ Gesichtsschutz tragen.

BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen.

Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.

**Enthält:** 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on; EBV-EBNA IgG-Reagenzhalter

**H317  
P280,  
P302+P352,  
P333+P313,  
P362+P364**

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

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 befunden.

Natriumazid wurde in Konzentrationen von weniger als 0,1 % als Konservierungsmittel zugesetzt. Bei der Entsorgung mit großen Mengen Wasser spülen, um die Bildung von explosionsfähigen Metallaziden in Blei- und Kupferrohren zu verhindern. Die Entsorgung über die Kanalisation darf nur gemäß den jeweils geltenden behördlichen Bestimmungen erfolgen.

### **Chemilumineszenz-Substrat:**

Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

**Wasser:** Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Gefährliche oder biologisch kontaminierte Materialien müssen nach den Richtlinien Ihrer Institution entsorgt werden. Entsorgen Sie jegliches Material auf eine sichere und zulässige Art und Weise und in Übereinstimmung mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen.

## Im Lieferumfang enthalten

Die Komponenten sind aufeinander abgestimmt. Die Barcodeetiketten auf der Innenverpackung werden zur Testdurchführung gebraucht.

### **EBV-EBNA IgG-Kugelcontainer (L2EB12)**

Mit Barcode. 200 Kugeln, mit EBNA-Antigen beschichtet. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

**L2KEB2:** 1 Container

### **EBV-EBNA IgG-Reagenzhalter (L2EBA2)**

Mit Barcode. Zwei Reagenzien: 11,5 ml Puffer und 11,5 ml alkalische Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugiert mit einem monoklonalen Maus-Anti-Human-IgG-Antikörper im Proteinpufferlösung mit Konservierungsmittel. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

**L2KEB2:** 1 Behälter

Vor Gebrauch den Aufkleber an der Perforation abreißen, ohne dabei die Barcodierung zu beschädigen. Die Folie von der Oberseite des Containers entfernen. Den Schiebedeckel nach unten in die Führung des Reagenziendeckels einrasten lassen.

#### **EBV-EBNA IgG-Kalibrator (LEBR)**

4 ml Humanserum mit IgG reaktiv auf EBV-EBNA, in einer Proteinpufferlösung mit Konservierungsstoffen. (Muss nicht vorverdünnt werden.) 14 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

**L2KEB2:** 1 Flasche

#### **EBV-EBNA IgG-Kontrollen (LEBC1, LEBC2)**

**Negativ-Kontrolle (LEBC1):** Ein Fläschchen mit 2 ml Humanserum nicht reaktiv auf EBV-EBNA mit Konservierungsstoffen. **Positiv-Kontrolle (LEBC2):** Ein Fläschchen mit 2 ml Humanserum mit IgG reaktiv auf EBV-EBNA mit Konservierungsstoffen. 14 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

**L2KEB2:** 1 Set

Die IMMULITE 2000 Software führt automatische Verdünnungen der Kontrollen im System durch und die Ergebnisse werden in der QC-Datenbank verfolgt. Kontrollen als Kontrollen eingeben.

Die aktuellen Bereiche für das Kontrollverhältnis entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage zur Kontrolle.

Vor der Kalibrierung die entsprechenden Aufkleber (dem Kit beiliegend) auf Röhrchen kleben, so dass die Barcodes vom Barcode Reader des Systems gelesen werden können.

#### **IgG/IgM-Proben-Diluent (L2IGZ2)**

Zur on-board Verdünnung von Patientenproben und Kontrollen. 55 ml Nichthumane Protein/Puffermatrix (konzentriert, gebrauchsfertig) mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

**L2KEB2:** 1 Flasche

Zum Einsatz des Verdünnungsreagenz (Diluents) werden Barcode Etiketten mitgeliefert. Vor Verwendung ein entsprechendes Etikett so auf ein 16 × 100 mm Teströhrchen kleben, dass es vom internen Barcodeleser-Lesegerät gelesen werden kann.

**L2KEB2:** 3 Etiketten

### **Erforderliche, aber nicht enthaltene Materialien**

#### **IgG/IgM-Proben-Diluent (L2IGZ2)**

Zur on-board Verdünnung von Patientenproben und Kontrollen. 55 ml Nichthumane Protein/Puffermatrix (konzentriert, gebrauchsfertig) mit Konservierungsmittel. 30 Tage nach dem Öffnen bei 2–8°C haltbar oder 6 Monate bei –20°C (aliquotiert).

**L2IGZ2:** 1 Flasche

Zum Einsatz des Verdünnungsreagenz (Diluents) werden Barcode Etiketten mitgeliefert. Vor Verwendung ein entsprechendes Etikett so auf ein 16 × 100 mm Teströhrchen kleben, dass es vom internen Barcodeleser-Lesegerät gelesen werden kann.

**L2IGZ2:** 5 Etiketten

**L2SUBM:** Chemilumineszenz-Substrat

**L2PWSM:** Probenwaschmodul

**L2KPM:** Reinigungsmodul-Kit

**LRXT:** Einmal-Reaktionsröhrchen

**L2ZT:** 250 Probenverdünnungs-Röhrchen (16 × 100 mm)

**L2ZC:** 250 Deckel für die Probenverdünnungs-Röhrchen

Ebenfalls benötigt

Destilliertes bzw. deionisiertes Wasser; Röhrchen.

### **Testdurchführung**

Für eine optimale Funktion des Gerätes ist unbedingt zu beachten, dass die Wartungen, wie im Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme beschrieben, regelmäßig durchgeführt werden.

Die Angaben zur Vorbereitung, Einrichtung, Verdünnung, Kalibration, Test- und Qualitätskontrollverfahren entnehmen Sie bitte dem Handbuch für IMMULITE 2000 Systeme.

**Empfohlenes Kalibrationsintervall:**

2 Wochen

**Qualitätskontrollproben:** Die EBV-EBNA IgG-Kontrollen, die mit dem Kit geliefert werden, sollten als Qualitätskontrollmaterial zur Überwachung der Testleistung verwendet werden.

Die Kontrollen sollten am Anfang (oder kurz danach) jedes Durchlaufs mit Patientenproben abgearbeitet werden, die auf EBV-EBNA IgG getestet werden sowie bei einer Neukalibrierung.

Zusätzlich zu den gelieferten Kontrollen kann der Anwender weitere Kontrollen für ihre eigenen Zwecke abarbeiten.

Entsprechend den Richtlinien bzw. Vorschriften der zuständigen regionalen und nationalen Behörden oder zertifizierenden Stellen können weitere Kontrollen getestet werden.

Es empfiehlt sich, regelmäßige Testansätze mit bekannten reaktiven und nicht-reaktiven Proben durchzuführen, um die Pipettiergenauigkeit für den Verdünnungsschritt zu gewährleisten.

Es wird empfohlen, dass Anwender des IMMULITE-Systems das NCCLS-Dokument C24-A, Internal Quality Control Testing: Principles and Definitions beachten, das um weitere Richtlinien zur Qualitätskontrolle für grundlegende Prinzipien und Definitionen für die Durchführung von internen Qualitätskontrolltests enthält.

Die Verwendung von zusätzlichem Qualitätskontrollmaterial liegt im Ermessen der jeweiligen Labors. Die Qualitätskontrollmaterialien müssen gemäß den Gebrauchsanweisungen für die Qualitätskontrolle verwendet werden.

Führen Sie zusätzlich eine Qualitätskontrolle durch:

- Nach einer gültigen Kalibration
- Bei Verwendung einer neuen Charge von Reagenzien
- Bei der Fehlerbehebung, wenn die Testergebnisse nicht mit dem klinischen Zustand/den klinischen Symptomen übereinstimmen

Die Häufigkeit der Qualitätskontrollen richtet sich nach behördlichen Vorschriften oder den Akkreditierungsvorgaben. Laborinterne Programme und Verfahren zur Qualitätskontrolle können häufigere Kontrollmessungen vorschreiben.

Die Leistung gilt dann als akzeptabel, wenn die erhaltenen Analytwerte innerhalb des vom Hersteller des Kontrollmaterials angegebenen, für das System erwarteten Kontrollbereichs oder innerhalb des durch ein laborinternes Qualitätskontrollverfahren festgelegten Bereichs liegen.

Wenn die Ergebnisse nicht in den Akzeptanzbereich fallen, befolgen Sie die im Labor etablierten Qualitätskontrollverfahren. Informationen zur Eingabe von Qualitätskontrolldefinitionen finden Sie in der Online-Hilfe.

**Die Berechnung des Signal/Cutoff-Verhältnis (S/CO):** Zur Gewährleistung optimaler Sensitivität und Spezifität wurden repräsentative Proben zur Ermittlung des „Cutoff“ verwendet.

Der „Cutoff“ errechnet sich aus den Durchschnitts-Messwerten des Adjustors pro Sekunde (Mittelwert cps) multipliziert mit dem Kurvenparameter P1. (Siehe „Niedr. Kalibr. CPS“ und „Kurvenparameter 1“ in der IMMULITE 2000 Kit-Informationensoftware, die über das Menü „Data Entry“/„Kit-Entry“ (Dateneingabe: Kit-Eingabe) aufgerufen werden kann.)

Die Berechnung des Signal/Cutoff-Verhältnis (s/co-Verhältnis) erfolgt mittels folgender Formel:

$$S/CO \text{ Verhältnis} = \frac{\text{Proben oder Kontroll-CPS}}{\text{Mittelwert Kalibrator-CPS} \times P1}$$

Die Berechnung des s/co-Verhältnis und die Angabe qualitativer Ergebnisse (reaktiv/nicht-reaktiv/grenzwertig) erfolgt automatisch durch das IMMULITE 2000.

Ein Ergebnis für eine Probe ist „grenzwertig“, wenn die CPS dieser Probe im Graubereich von  $\pm 10\%$  des Cutoffs liegen. Das Ergebnis ist „reaktiv“, wenn der Messwert für die betreffende Probe *über* dem Graubereich liegt und „nicht-reaktiv“, wenn dieser *unter* diesem Bereich liegt.

Entsprechend den Richtlinien bzw. Vorschriften der zuständigen regionalen und nationalen Behörden oder zertifizierenden Stellen können weitere Kontrollen getestet werden.

Es empfiehlt sich, regelmäßige Testansätze mit bekannten reaktiven und nicht-reaktiven Proben durchzuführen, um die Pipettiergenauigkeit für den Verdünnungsschritt zu gewährleisten.

## Interpretation der Ergebnisse

Der Cutoff des IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG-Test wurde mit reaktiven und nicht-reaktiven Patientenproben durch eine ROC-Analyse und einer ausgewogenen Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Ein Ergebnis „**reaktiv**“ (s/co-Verhältnis von  $\geq 1,1$ ) weist darauf hin, dass EBV-EBNA-IgG-Antikörper in der Patientenprobe nachgewiesen wurden.

Ein Ergebnis „**nicht reaktiv**“ (s/co-Verhältnis von  $< 0,9$ ) weist darauf hin, dass keine EBV-EBNA-IgG-Antikörper in der Patientenprobe nachgewiesen wurden.

Lautet das Ergebnis „**grenzwertig**“ (s/co-Verhältnis zwischen  $0,9$  und  $< 1,1$ ), ist der Test zu wiederholen. Proben, die ein zweites Mal ein grenzwertiges Ergebnis bringen, sind entweder mit einer alternativen Methode zu testen, oder, sofern dies möglich ist, innerhalb eines sinnvollen Zeitraums (z. B. einer Woche) mit einer neu entnommenen zweiten Probe zu wiederholen.

Sind IgG-Antikörper gegen EBV-EBNA vorhanden, so deutet dies auf eine frühere Virus Exposition hin. Eine Einzelprobe eignet sich ausschließlich zur Bestimmung des serologischen Status der betreffenden Person.

Das Ausmaß, in dem die ermittelten Ergebnisse (cps) den Cutoff überschreiten, sagt nichts über die Gesamtmenge der erkannten Antikörper aus.

Berichte vom Labor an den Arzt sollten Folgendes enthalten: „Die beigefügten Ergebnisse wurden mit dem IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG EIA ermittelt. Die Werte sind nicht mit den Ergebnissen von Testsystemen anderer Hersteller austauschbar.“

Eine Interpretation der Ergebnisse wird nicht empfohlen, wenn die positive oder negative Kontrolle außerhalb des gültigen Bereichs liegt, der in der Packungsbeilage

für die EBV-EBNA IgG-Kontrolle genannt wird.

Die klinische Interpretation erfordert Kenntnisse der Anamnese des Patienten sowie des klinischen Zustands (Anzeichen und Symptome), sowie andere diagnostische Ergebnisse einschließlich des Vorhandenseins oder Fehlens von Antikörpern gegen VCA IgM und VCA IgG unter Verwendung der Immunoassays IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM und IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG.

Obwohl die EBV-Serodiagnose die Messung von mehr als einem Analyt erfordert, ist keine universelle Übereinstimmung eines serologischen Profils vorhanden. Nicht reaktive Ergebnisse schließen eine Diagnose einer infektiösen Mononukleose (IM) nicht aus. Die Probe wurde möglicherweise vor Auftreten nachweisbarer Antikörper abgenommen. Bei einer vermuteten frühen IM-Infektion sollten nicht-reaktive Ergebnisse nach 4–5 Wochen erneut getestet werden. Ein serologisches Profil für die diagnostische Interpretation wird im Folgenden gezeigt.<sup>12,13</sup>

### Interpretationskriterien:

Interpretation	VCA IgG	EBNA IgG	VCA IgM
Durchgemachte Infektion	+	+	–
Bestehend / Akut	+/-	–	+
Keine Infektion	–	–	–

### Referenzwerte

Antikörper gegen EBV wurden in allen untersuchten Populationsgruppen erkannt. Die Prävalenz kann je nach untersuchter Bevölkerungsgruppe (z. B. Alter, Rasse, geographischer Standort, sozioökonomischer Status, etc.) variieren.<sup>6</sup> Ungefähr 50% der Population unter 5 Jahren in den USA und Großbritannien zeigen EBV-Serokonversion. Eine weitere Serokonversion findet im Jugendalter und bei jungen Erwachsenen statt und erreicht eine Serokonversionsrate von über 90% in der 4. Lebensdekade.<sup>7,8,9</sup> Die Inzidenz infektiöser Mononukleose ist 30 mal höher bei Weißen als bei Schwarzen.<sup>9</sup> Personen in tropischen oder Entwicklungsländern

sowie Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status in Industrienationen infizieren sich mit EBV im Kindheitsalter, während EBV von ökonomisch besser gestellten Personen in Industrienationen erst im Jugendalter oder bei jungen Erwachsenen auftritt.<sup>10</sup> Nach einer EBV-Infektion persistieren VCA IgG-Antikörper für den Rest des Lebens.<sup>11</sup>

## Grenzen der Methode

Dieser Assay ist nicht zur Verwendung für das Screening von Blut- oder Plasmaspendern bestimmt.

Die Testergebnisse sind vor dem Hintergrund der klinischen Anamnese, der Symptome des Patienten sowie weiterer Laborbefunde zu bewerten.

Das Vorhandensein von IgG-Antikörpern in einer Einzelprobe reicht nicht aus, um zwischen einer aktiven und einer durchgemachten Infektion zu unterscheiden.

Eine Diagnose sollte nicht alleine aufgrund von Anti-EBV-EBNA IgG-Ergebnissen erfolgen.

Testergebnisse sollten zusammen mit den Ergebnissen von IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM und IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG interpretiert werden. Beim Interpretieren eines Profils unter Verwendung von mehreren Kits unterschiedlicher Hersteller oder unterschiedlicher Testmethoden ist Vorsicht geboten.

Proben, die antinukleäre oder andere gegen Zellen gerichtete Antikörper enthalten, können zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die Eckdaten dieses Testsystems wurden nicht für den Gebrauch mit Proben von Neugeborenen, Nabelschnurblut oder Patienten mit bevorstehender Organverpflanzung etabliert.

Die Ergebnisse bei HIV-Patienten, Patienten unter immunsuppressiver Therapie oder Patienten mit anderen Erkrankungen die zur Immunsuppression führen können, sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Leistungsfähigkeit des IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG für andere Probenmatrices, außer für Humanserum und Plasma, getestet.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG ELISA-Tests sind nicht dafür vorgesehen, die Virusisolation und/oder -Identifikation zu ersetzen.

Heterophile Antikörper in Humanserum und Humanplasma können mit Immunglobulinen aus den Testkomponenten reagieren und zu Interferenzen bei *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 regelmäßig in Kontakt mit Tieren oder Tiereserum kommen, können diese Art von Interferenzen verursachen, was möglicherweise zu einem anomalen Ergebnis führen kann. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert, dennoch können potenzielle Interaktionen zwischen seltenen Seren und Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Test erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Es wird erwartet, dass das Medikament Asfotase alfa (STRENSIQ®), eine rekombinante Form der alkalischen Phosphatase, mit *in-vitro*-diagnostischen Assays interferiert, die ein Detektionssystem für alkalische Phosphatase verwenden. Testen Sie Proben von Patienten, die Asfotase alfa einnehmen, mit einer nicht-alkalischen Phosphatasemethode.<sup>17</sup>

## Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit *repräsentativen Daten* für den Test. Ergebnisse werden als Signal-zu-Cutoff-Verhältnis angegeben. (Alle Daten wurden – sofern nicht anders angegeben – aus Serumproben von Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

**Präzision:** Proben wurden innerhalb von 20 Tagen mit jeweils zwei Testansätzen in Doppelbestimmung gemessen (insgesamt 40 Ansätze und 80 Replikate. (Siehe Tabelle „Präzision“.)

Auf Basis interner Tests wird die Gesamt-Reproduzierbarkeit auf  $\leq 15\%$  VK für auf  $\geq 0,9$  S/CO getestete Proben und auf  $\leq 20\%$  VK für auf 0,6 bis  $< 0,9$  S/CO getestete Proben geschätzt. Die Tests beinhalteten mehrere Reagenzchargen, Geräte, Tage, Bediener und Replikate. Die Leistung des Assays in einzelnen Laboren kann unterschiedlich sein.

**Kreuzreaktivität:** Eine Studie mit 57 Proben wurde durchgeführt, um zu evaluieren, ob die Messung von EBV-EBNA IgG-Antikörpern durch eng verwandte Mikroorganismen beeinflusst wird. Seren, die Antikörper gegen die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Mikroorganismen enthalten, wurden mit IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG und einem handelsüblichen ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG getestet.

Krankheitsstadium	n (Ins-gesamt)	IMMULITE 2000	ImmunoWell™
		nichtreaktiv/ getestet	nichtreaktiv/ getestet
ANA	10	0/10	0/10
Anti-HIV	10	0/10	0/10
Rheumafaktor	10	0/10	0/10
Toxoplasma IgG	9	1/9	1/9
Anti-VZV	3	0/3	0/3
CMV IgG	5	0/5	0/5
HSV IgG	5	0/5	0/5
Rubella IgG	5	0/5	0/5

Aufgrund der hohen Prävalenz von EBV in einer normalen Population zeigten 56 von 57 Proben ein reaktives Ergebnis. Die 56 reaktiven Proben wurden weiter mit einem handelsüblichen ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG-Test getestet und ergaben ähnliche Ergebnisse.

**Alternative Probentypen:** Um den Effekt alternativer Probentypen zu bewerten, wurde Blut von 52 Freiwilligen in Plastik-, Natriumheparin-, EDTA- und Becton Dickinson SST Vacutainer-Röhrchen entnommen und entsprechend mit dem IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG-Verfahrens getestet. Die Ergebnisse sind als Verhältnis zwischen Signal und Cutoff dargestellt. Berechnung der linearen Regression:

$$\text{(NaHeparin)} = 0,98 \text{ (Serum)} + 0,21$$

$$r = 0,98$$

$$\text{(EDTA)} = 0,98 \text{ (Serum)} + 0,48$$

$$r = 0,98$$

$$\text{(SST)} = 1,00 \text{ (Serum)} + 0,12$$

$$r = 0,98$$

Mittelwerte:  
27,0 (Serum)  
26,8 (NaHeparin)  
27,2 (EDTA)  
27,0 (SST)

**Bilirubin:** Konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 200 mg/l keinen Einfluss auf die Messung, der größer als die Ungenauigkeit des Tests selbst ist.

**Hämolyse:** Hämoglobin hat in Konzentrationen bis zu 537 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Ungenauigkeit des Tests selbst ist.

**Lipämie:** Triglyceride haben in Konzentrationen bis zu 3000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Ungenauigkeit des Tests selbst ist.

**Methodenvergleich 1:** Der Test wurde mit einem handelsüblichen DiaSorin LIAISON EBNA IgG Kit anhand von 200 Proben verglichen.

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG				
	Re-aktiv	Ind	N.-reakt	Relative Sensitivität	Relative Spezifität
Positiv	99	0	1		
Nicht eindeutig	12	0	1	99%	58%
Negativ	30	7	50		

Totale Übereinstimmung: 74%

Neunundvierzig diskrepante Proben wurden mit der Western Blot-Methode abgeklärt. Die Tabelle unten zeigt die korrigierte relative Sensitivität und Spezifität nach Abklärung mit Immunblot-Tests an.

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG				
	Re-aktiv	Ind	N.-reakt	Relative Sensitivität	Relative Spezifität
Positiv	130	0	1		
Nicht eindeutig	4	2	0	99%	88%
Negativ	6	1	50		

Totale Übereinstimmung: 94%

## Technischer Kundendienst

Laut EU-Verordnung 2017/746 ist jeder schwerwiegende Vorfall im Zusammenhang mit dem Produkt dem Hersteller und der zuständigen Behörde des EU-Mitgliedstaats zu melden, in dem der Anwender und/oder Patient ansässig ist.

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre Niederlassung.

siemens-healthineers.com

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

Eine Schattierung markiert technischen Inhalt, der von der vorherigen Version abweicht.

---

## Español

---

### EBV-EBNA IgG de IMMULITE 2000

**Utilidad del análisis:** Para uso en diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la detección cualitativa de anticuerpos IgG frente al EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) en suero o plasma humano (heparinizado o EDTA). Este ensayo también se puede usar como ayuda en la diagnosis de enfermedades asociadas al EBV (virus de Epstein-Barr) cuando se usa en combinación con los inmunoensayos EBV-VCA IgG e EBV-VCA IgM del instrumento IMMULITE 2000.

Referencia: **L2KEB2** (200 tests)

Código del Test: **EBN**

Código de Color: **Rosa oscuro**

### Resumen y Explicación del Test

El virus de Epstein-Barr (EBV) forma parte de la familia de los herpes y es un agente infeccioso conocido en todo el mundo como causante de la mononucleosis infecciosa (MI)<sup>1</sup>. La MI se diagnostica frecuentemente basándose en la presentación de síntomas característicos como el dolor de garganta, linfadenopatía y fiebre, además de

una prueba de anticuerpos heterófilos positiva y un cuadro hematológico característico de linfocitosis (> 50%) con un 10% o más de linfocitos identificados como atípicos<sup>2</sup>.

El EBV se adquiere normalmente por transmisión oral de saliva infectada. Tras multiplicarse en las células epiteliales de la orofaringe, el virus infecta selectivamente los linfocitos B de la sangre periférica y otros tejidos reticuloendoteliales.

El EBV se ha asociado estrechamente con diversos tumores humanos, incluido el linfoma de Burkitt africano, el carcinoma nasofaríngeo, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas de las células B y leiomiomas en receptores de trasplantes de órganos y pacientes con desórdenes de inmunodeficiencia<sup>3</sup>.

Los métodos serológicos han supuesto una importante ayuda en la diagnosis de infecciones por EBV. Diversos sistemas de distintos antígenos asociados al EBV y sus anticuerpos correspondientes se han caracterizado y desarrollado en importantes herramientas de diagnóstico. Los sistemas del antígeno contra el EBV se clasifican por la fase del ciclo de replicación viral durante la que se expresan. Entre los antígenos de la fase latente se incluyen las proteínas EBNA, cuyo principal constituyente es EBNA-1. Los anticuerpos anti-EBNA aparecen normalmente mucho más tarde, emergiendo gradualmente a partir de varios (entre 2 y 4) meses a partir de la aparición de la enfermedad y permanecen durante toda la vida. Algunos pacientes con inmunodepresión muestran niveles decrecientes o no detectables de anticuerpos anti-EBNA. Una infección pasada por EBV se caracteriza por la presencia concurrente, moderada pero estable, de títulos de anticuerpos IgG contra VCA y EBNA y la ausencia de anticuerpo IgM contra VCA<sup>4</sup>.

### Principio del análisis

El ensayo EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000 es un inmunoensayo enzimático de fase sólida en dos pasos que utiliza la tecnología de quimioluminiscencia.

La fase sólida (bola) está recubierta de antígeno EBNA-1. La fase líquida consta de dos reactivos: 1) tampón proteico y 2) fosfatasa alcalina (intestino bovino de ternero) conjugada con IgG humana monoclonal de ratón.

En el primer ciclo, la muestra del paciente diluida (1 en 20) y el tampón proteico cargados en el instrumento se incuban junto con la bola recubierta durante 30 minutos. Durante este tiempo, la IgG específica para el EBNA de la muestra se une al antígeno del EBNA-1 de la bola. 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 incubarlo 30 minutos más. El anticuerpo monoclonal de ratón anti-IgG humana conjugado con enzimas se une a la IgG inmovilizada para formar el complejo sándwich de anticuerpos. Los conjugados de enzima no unida se eliminan mediante lavados por centrifugación. Por último, el sustrato quimioluminiscente se añade al tubo de reacción que contiene la microesfera y la señal se genera en proporción a la enzima unida.

**Ciclos de incubación:** 2 × 30 minutos  
**Tiempo hasta el primer resultado:** 65 minutos

## Recogida de la muestra

Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución.

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas. Las muestras que estén turbias o contengan material en partículas deben aclararse mediante centrifugado a baja velocidad.

El centrifugado de las muestras de suero antes de que se forme el coágulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erróneos debido a la presencia de fibrina, asegurarse de 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 generar valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluidas barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. El ensayo EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000 no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Consultar la sección Tipos de Muestra Alternativa para obtener detalles sobre los tubos que se han analizado.

**Volumen requerido:** 10 µl de suero o plasma (heparinizado o EDTA). Después de la predilución automática, se utilizan 50 µl de muestra para el inmunoensayo.

**Conservación:** 3 días a 2–8°C, o 6 meses a –20°C<sup>5</sup>.

**Factor de predilución automático:** 20

## Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Para uso profesional.

Las fichas de seguridad (SDS) están disponibles en [siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com).



### ¡ADVERTENCIA! POSIBLE PELIGRO BIOLÓGICO

Contiene material de origen humano.

Ningún método de análisis conocido puede garantizar que los productos derivados de sustancias de origen humano no transmitirán infección. Estas sustancias deben manipularse empleando buenas prácticas de laboratorio y precauciones universales.<sup>14-16</sup>

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



**H317**  
**P280,**  
**P302+P352,**  
**P333+P313,**  
**P362+P364**

### ¡Advertencia!

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.  
**EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL:** Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Quitarse las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

**Contiene:** 2-metil-2H-isotiazol-3-ona; Vial de reactivos de EBV-EBNA IgG

**Reactivos:** Almacenar a 2–8°C. Desechar de acuerdo con las normas aplicables.

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

Se ha añadido acida sódica, en concentraciones inferiores al 0,1%, como conservante. Cuando se elimine, enjuague con agua abundante para evitar la acumulación de acidas metálicas potencialmente explosivas en las tuberías de plomo y cobre. La eliminación a través de los sistemas de desagüe debe realizarse de acuerdo con la normativa vigente.

**Sustrato quimioluminiscente:** Evitar la contaminación y exposición a la luz directa del sol. (Consultar el folleto.)

**Agua:** Usar agua destilada o desionizada.

Deshágase de los materiales peligrosos o contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable, de conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

## Materiales suministrados

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

## Cartucho de bolas de EBV-EBNA IgG (L2EB12)

Con código de barras. 200 bolas, recubiertas con antígeno EBNA. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

**L2KEB2:** 1 cartucho

## Vial de reactivos de EBV-EBNA IgG (L2EBA2)

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

**L2KEB2:** 1 vial

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

## Ajustador para EBV-EBNA IgG (LEBR)

4 ml de suero humano con IgG reactiva para EBV-EBNA, en tampón proteico con conservante. (No es necesaria ninguna dilución previa.) Estable a 2–8°C durante 14 días después de la apertura, o hasta 6 meses (aliquotados) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 vial

## Controles para EBV-EBNA IgG (LEBC1, LEBC2)

**Control negativo (LEBC1):** Un vial que contiene 2 ml de suero humano no reactivo para EBV-EBNA, con conservante.

**Control positivo (LEBC2):** Un vial que contiene 2 ml de suero humano con IgG reactiva para EBV-EBNA, con conservante. Estable a 2–8°C durante 14 días después de la apertura, o hasta 6 meses (aliquotados) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 juego

El software del instrumento IMMULITE 2000 realiza una dilución automática en el instrumento de las muestras de los controles, y los resultados se muestran en la base de datos de control de calidad. Introducir los controles como controles.

Para los intervalos de ratio de los controles actuales, consultar el folleto del control.

Antes de procesar ajustadores o controles, colocar las etiquetas a las alícuotas apropiadas (suministradas con el kit) en los tubos de ensayo, de manera que el lector del instrumento pueda realizar la lectura de los códigos de barras.

#### **Diluyente de muestras para IgG/IgM (L2IGZ2)**

Para la dilución en el instrumento de las muestras de pacientes y controles. 55 ml de matriz proteica no humana en solución tampón concentrado (listo para su uso), con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de la apertura, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 vial

Se suministran etiquetas de códigos de barras para su uso con este diluyente. Antes de su uso, 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 realizar la lectura del código de barras.

**L2KEB2:** 3 etiquetas.

### **Materiales necesarios pero no suministrados**

#### **Diluyente de muestras para IgG/IgM (L2IGZ2)**

Para la dilución en el instrumento de las muestras de pacientes y controles. 55 ml de matriz proteica no humana en solución tampón concentrado (listo para su uso), con conservante. Estable a 2–8°C durante 30 días después de la apertura, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

**L2IGZ2:** 1 vial

Se suministran etiquetas de códigos de barras para su uso con este diluyente. Antes de su uso, 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 realizar la lectura del código de barras.

**L2IGZ2:** 5 etiquetas

**L2SUBM:** Sustrato quimioluminiscente

**L2PWSM:** Lavado de sonda

**L2KPM:** Kit de limpieza de sonda

**LRXT:** Tubos de reacción (desechables)

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

**L2ZC:** 250 tapones de tubo de diluyente de muestras

También necesarios

Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo.

### **Ensayo**

Aviso: para obtener un funcionamiento óptimo, es importante realizar todos los procedimientos del mantenimiento general según lo definido en el Manual del Operador de los sistemas IMMULITE 2000.

Consulte el Manual del Operador de los sistemas IMMULITE 2000 para la preparación, instalación, diluciones, ajuste, ensayo y procedimientos de control de calidad.

#### **Intervalo de ajuste recomendado:**

2 semanas

#### **Muestras de control de calidad:**

Los controles para EBV-EBNA IgG suministrados con el kit deben utilizarse como material de control de calidad con el objetivo de supervisar el rendimiento del ensayo.

Los controles deben procesarse al (o cerca del) comienzo de cada análisis de muestras de pacientes con el ensayo EBV-EBNA IgG, y también cuando se realicen reajustes.

Además de los controles suministrados, es posible que los usuarios deseen procesar controles adicionales para usos propios.

Los controles adicionales se pueden analizar de acuerdo con las directrices y requisitos de las normas u organizaciones acreditadas aplicables.

También se recomienda que se analicen periódicamente las muestras reactivas y no reactivas conocidas con el fin de garantizar la precisión del pipeteo en el paso de dilución.

Se aconseja a los usuarios del sistema IMMULITE que consulten el documento C24-A del NCCLS, Internal Quality Control Testing: Principles and Definitions (Análisis internos de control de calidad: principios y definiciones), para obtener directrices adicionales sobre el control de calidad para las definiciones y principios básicos cuando se realizan análisis internos de control de calidad.

Puede utilizarse material de control de calidad adicional a discreción del laboratorio. Utilice el material de control de calidad de acuerdo con sus instrucciones de uso.

Además, realice un control de calidad:

- Tras una calibración válida
- Cuando use un nuevo lote de reactivos
- Cuando quiera resolver resultados del análisis que no concuerden con los cuadros clínicos o los síntomas.

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad. Los programas y procedimientos de control de calidad propios del laboratorio pueden requerir pruebas de control de calidad más frecuentes.

Se consigue un rendimiento aceptable cuando los valores obtenidos de análisis se encuentran dentro del intervalo de control esperado para el sistema, tal como lo indica el fabricante del material de control, o dentro del intervalo, determinado mediante un procedimiento interno de control de calidad del laboratorio.

Siga los procedimientos de control de calidad del laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables. Para obtener información sobre cómo introducir definiciones de control de calidad, consulte la ayuda en línea del sistema.

**Cálculo del Cutoff y Ratio S/CO:** El Cutoff Máster del ensayo se determinó a partir de muestras representativa para obtener una sensibilidad y especificidad óptimas para el ensayo.

El Cutoff se define como la media de cuentas por segundo (cps medias) del ajustador (del ajuste más reciente) multiplicado por el Parámetro 1 de la Curva. (Consultar los campos "CPS ajust. Bajo" y "Parámetro 1" de la pantalla de información del kit de IMMULITE 2000, al que se puede acceder desde el menú Entrada de datos: Entrada de kit.)

El cálculo del ratio señal/cutoff (S/CO) se realiza usando la fórmula siguiente:

$$\text{Ratio S/CO} = \frac{\text{cps de muestra o control}}{\text{cps media del ajustador} \times P1}$$

El sistema IMMULITE 2000 realiza automáticamente el cálculo y reporte de resultados cualitativos (reactivo/no reactivo/indeterminado) y ratio S/CO.

El resultado de una muestra se informa como "Indeterminado" si las cuentas por segundo de esa muestra se encuentra dentro del 10% del cutoff. El resultado se informa como "Reactivo" si las cuentas de la muestra están por encima del rango indeterminado, y como "No reactivo" si están por debajo de este rango.

Pueden analizarse controles adicionales de acuerdo con las normativas o requisitos de las regulaciones locales, estatales y/o federales u organizaciones acreditadas.

Se recomienda que se analicen periódicamente muestras reactivas y no reactivas conocidas para asegurarse de la exactitud del pipeteo en la etapa de dilución.

## Interpretación de los resultados

El cutoff del procedimiento EBV-EBNA IgG IMMULITE 2000 se determinó con muestras de pacientes reactivas y no reactivas mediante un análisis ROC, con una consideración equilibrada de sensibilidad y especificidad.

Un resultado de "**Reactivo**" (ratio de  $\geq 1,1$ ) indica que se detectaron anticuerpos IgG anti-EBV-EBNA en la muestra del paciente.

Un resultado de "**No reactivo**" (ratio de  $< 0,9$ ) indica que no se detectaron anticuerpos IgG anti-EBV-EBNA en la muestra del paciente.

Los resultados "**Indeterminados**" (ratio entre 0,9 y  $< 1,1$ ) deben volver a analizarse. Las muestras que todavía dan un resultado "Indeterminado" deberían analizarse con un método alternativo, o recoger una segunda muestra, si es posible, dentro de un periodo de tiempo razonable (p. ej., una semana).

La presencia de anticuerpos IgG frente a EBV-EBNA es indicativa de una exposición previa al virus. Una sola muestra puede utilizarse únicamente para determinar el estado serológico del individuo.

La magnitud de los resultados medidos (cps) por encima del Cutoff no es indicativa de la cantidad total de anticuerpos detectados.

En el informe de resultados del laboratorio para el médico se debe incluir: “Los siguientes resultados se obtuvieron con el ensayo EIA EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000. No es posible intercambiar los valores obtenidos mediante métodos de ensayo de otros fabricantes”.

No se recomienda la interpretación de los resultados si el control positivo o negativo se encuentra fuera del rango especificado en el folleto del control para EBV-EBNA IgG.

La interpretación clínica requiere el conocimiento de la historia médica y del estado clínico (signos y síntomas) del paciente, así como de otros resultados diagnósticos, incluyendo la presencia o ausencia de anticuerpos IgM frente a VCA e IgG frente a VCA utilizando los inmunoensayos EBV-VCA IgM e EBV-VCA IgG del instrumento IMMULITE 2000.

Aunque el serodiagnóstico del EBV requiere la medición de más de un analito, no existe un acuerdo universal de un perfil serológico. Los resultados no reactivos no descartan el diagnóstico de mononucleosis infecciosa (MI). Es posible que la muestra se extrajera antes de la aparición de anticuerpos detectables. Los resultados no reactivos de muestras bajo la sospecha de infección temprana por MI deben volver a analizarse a las 4 ó 5 semanas. A continuación se muestra un perfil serológico usado para la interpretación diagnóstica<sup>12,13</sup>.

### Criterios de interpretación:

Interpretación	IgG anti-VCA	IgG anti-EBNA	IgM anti-VCA
Infección en el pasado	+	+	-
Actual / Aguda	+/-	-	+
Sin infección	-	-	-

### Valores esperados

Se han detectado anticuerpos frente a EBV en todos los grupos de población estudiados. No obstante, la prevalencia puede variar en el grupo de población que se está estudiando actualmente (p. ej., edad, raza, ubicación geográfica, estado socioeconómico, etc.)<sup>6</sup>. Aproximadamente el 50% de la población de la primera infancia (< 5 años) de EE.UU. y Gran Bretaña demuestran seroconversión para el EBV. Las seroconversiones siguen produciéndose durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta; más del 90% de las seroconversiones se alcanzan en la 4ª década de la vida<sup>7,8,9</sup>. La incidencia de mononucleosis infecciosa es 30 veces superior en las personas de raza blanca que en las de raza negra<sup>9</sup>. Las personas de países tropicales y en vías de desarrollo, así como las personas con niveles socioeconómicos más bajos en los países industrializados, adquieren el EBV durante la infancia, mientras que la adquisición del EBV en personas con niveles económicos acomodados no se produce hasta la adolescencia o los primeros años de la edad adulta<sup>10</sup>. Tras la infección por EBV, los anticuerpos IgG anti-VCA persisten indefinidamente<sup>11</sup>.

### Limitaciones

Este ensayo no ha sido diseñado para utilizarse como cribado en muestras de donantes de sangre o plasma.

Los resultados de la prueba deben considerarse dentro del contexto de la historia médica del paciente, la sintomatología y otros datos analíticos.

La presencia de anticuerpos IgG en una sola muestra no es suficiente para distinguir entre una infección activa o pasada.

El diagnóstico no debe realizarse únicamente en base a los resultados de anti-EBV-EBNA IgG.

Los resultados de las pruebas deben interpretarse en combinación con los resultados de los ensayos EBV-VCA IgM e EBV-VCA IgG del instrumento IMMULITE 2000. Tener precaución al interpretar un perfil cuando se usan kits de más de un fabricante o métodos de ensayo diferentes.

Las muestras que contienen anticuerpos antinucleares y otros anticuerpos anticelulares pueden generar resultados falsos positivos.

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

No se ha establecido el rendimiento del ensayo EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000 con matrices de muestras distintas del suero o plasma humano.

Los ensayos ELISA EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000 no están destinados a sustituir la identificación y/o aislamiento del virus.

Los anticuerpos heterófilos del suero y plasma humanos pueden reaccionar con las inmunoglobulinas incluidas en los componentes del ensayo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*. [Consultar Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays (Anticuerpos heterófilos: un problema común a todos los ensayos). Clin Chem 1988;34:27-33.] Las muestras de pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden mostrar este tipo de interferencia y podrían generar resultados anómalos. Estos reactivos se han formulado para reducir al mínimo el riesgo de interferencia; no obstante, podría producirse la interacción entre componentes raros de pruebas y suero. Con fines diagnósticos, los resultados

obtenidos en este ensayo deben usarse siempre en combinación con la evaluación clínica, la historia médica del paciente y otros datos.

Se espera que el fármaco asfotasa alfa (STRENSIQ®), una forma recombinante de fosfatasa alcalina, interfiera con los ensayos de diagnóstico *in vitro* que utilizan un sistema de detección de fosfatasa alcalina. Analice muestras de pacientes que tomen asfotasa alfa con una metodología de fosfatasa no alcalina.<sup>17</sup>

## Características analíticas

Para ver resultados *representativos* de las cualidades del ensayo, consulte las tablas y los gráficos. Los resultados se expresaron como una relación señal(cps)/valor de corte. (A menos que se indique lo contrario, todos se han generado a partir de muestras de suero recogidas en tubos sin barreras de gel ni aditivos activadores de la coagulación.)

**Precisión:** Las muestras se analizaron por duplicado durante 20 días, dos veces al día, con un total de 40 veces y 80 réplicas. (Consultar la tabla "Precisión".)

Según los análisis internos, se estima que la reproducibilidad general es  $\leq 15\%$  CV para muestras analizadas  $\geq 0,9$  S/CO y  $\leq 20\%$  CV para muestras analizadas  $0,6$  a  $< 0,9$  S/CO e incluye varios lotes de reactivos, instrumentos, días, operadores y replicados. El rendimiento del ensayo en laboratorios individuales puede variar.

**Reactividad cruzada:** Se realizó un estudio con 57 muestras para evaluar si la medición de anticuerpos IgG anti-EBV-EBNA se ve afectada por microorganismos estrechamente relacionados. El suero que contenía anticuerpos contra los microorganismos enumerados en la lista siguiente se analizó utilizando el ensayo EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000 y el ensayo EBV-EBNA IgG del instrumento ImmunoWell™ comercializado.

Estado de la enfermedad	n (total)	Noreactivo/ analizado con IMMULITE 2000	Noreactivo/ analizado con ImmunoWell™
ANA	10	0/10	0/10
Anti-HIV	10	0/10	0/10
Factor reumatoide	10	0/10	0/10
Toxoplasma IgG	9	1/9	1/9
Anti-VZV	3	0/3	0/3
CMV IgG	5	0/5	0/5
HSV IgG	5	0/5	0/5
Rubéola IgG	5	0/5	0/5

Debido a la alta prevalencia del EBV en la población normal, 56 de 57 muestras dieron resultados reactivos. Las 56 muestras reactivas se volvieron a analizar con un ensayo EBV-EBNA IgG del instrumento ImmunoWell™ comercializado y dieron resultados similares.

**Tipos de Muestra Alternativa:** Para determinar el efecto de los tipos de muestra alternativa, se recogieron muestras de 52 voluntarios en tubos de plástico vacíos, con heparina de sodio, EDTA y Vacutainer SST de Becton Dickinson y se analizaron con el procedimiento EBV-EBNA IgG del instrumento IMMULITE 2000. Los resultados se expresan como ratio señal/cutoff. Mediante regresión lineal:

(Heparina de sodio) = 0,98 (Suero) + 0,21  
r = 0,98

(EDTA) = 0,98 (Suero) + 0,48  
r = 0,98

(SST) = 1,00 (Suero) + 0,12  
r = 0,98

Medias:  
27,0 (Suero)  
26,8 (Heparina de sodio)  
27,2 (EDTA)  
27,0 (SST)

**Bilirrubina:** La presencia de bilirrubina conjugada y no conjugada en concentraciones de hasta 200 mg/l no tiene efecto en los resultados, dentro de la precisión del ensayo.

**Hemólisis:** La presencia de hemoglobina en concentraciones de hasta 537 mg/dl no tiene efecto en los resultados, dentro de la precisión del ensayo.

**Lipemia:** La presencia de triglicéridos en concentraciones de hasta 3000 mg/dl no tiene efecto en los resultados, dentro de la precisión del ensayo.

**Comparación de métodos 1:** El ensayo se comparó con un kit comercializado para EBNA IgG en el analizador LIAISON de DiaSorin utilizando 200 muestras.

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	EBV-EBNA IgG de IMMULITE 2000			Sensibilidad relativa	Especificidad relativa
	Re-act	Indet	No react		
Positivo	99	0	1		
Indeterminado	12	0	1	99%	58%
Negativo	30	7	50		

Concordancia total: 74%

Las cuarenta y nueve muestras discordantes se confirmaron mediante la técnica de western-blot. En la siguiente tabla se muestra la sensibilidad y la especificidad relativas obtenidas tras el inmunoblot.

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	EBV-EBNA IgG de IMMULITE 2000			Sensibilidad relativa	Especificidad relativa
	Re-act	Indet	No react		
Positivo	130	0	1		
Indeterminado	4	2	0	99%	88%
Negativo	6	1	50		

Concordancia total: 94%

## Asistencia técnica

De acuerdo con el Reglamento (UE) 2017/746, si ocurre cualquier incidente grave relacionado con el dispositivo, se deberá notificar al fabricante y a la autoridad responsable del Estado Miembro donde esté establecido el paciente y/o el usuario.

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

[siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com)

El sombreado indica contenido técnico que difiere de la versión anterior.

## Français

### IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

**Domaine d'utilisation :** Réservé à un usage diagnostique *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000 pour la détection qualitative des anticorps IgG dirigés contre l'antigène nucléaire du virus Epstein-Barr (EBNA) dans le sérum ou le plasma (hépariné ou EDTA) humain. Ce dosage peut également être utilisé comme aide au diagnostic de pathologies associées à l'EBV lorsqu'il est utilisé conjointement avec les immunodosages IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG et IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM.

Référence catalogue : **L2KEB2** (200 tests)

Code produit : **EBN**

Code couleur : **rose foncé**

### Introduction

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un membre de la famille des herpèsvirus et un agent infectieux mondial qui constitue la cause classique de la mononucléose infectieuse (MI).<sup>1</sup> La MI est souvent diagnostiquée par la présentation de symptômes caractéristiques (gorge douloureuse, lymphadénopathie et fièvre), un test de recherche d'anticorps hétérophiles positif et un tableau hématologique caractéristique de la lymphocytose (> 50 %) avec au moins 10 % des lymphocytes identifiés comme étant atypiques.<sup>2</sup>

L'EBV se transmet généralement par voie orale par la salive infectée. Une fois multiplié dans les cellules épithéliales de l'oropharynx, le virus infecte sélectivement les lymphocytes B du sang périphérique et d'autres tissus réticuloendothéliaux.

L'EBV a été étroitement lié à plusieurs tumeurs humaines, notamment le lymphome de Burkitt africain, le carcinome nasopharyngé, la maladie de Hodgkin ainsi que les lymphomes à cellules B

et les léiomyosarcomes chez les transplantés et les patients présentant des troubles de l'immunodéficience.<sup>3</sup>

Les méthodes sérologiques ont constitué une aide importante à l'établissement du diagnostic d'infections par l'EBV. Plusieurs systèmes d'antigènes distincts associés à l'EBV et leurs anticorps correspondants ont été caractérisés et développés en outils diagnostiques de première importance. Les systèmes d'antigènes de l'EBV sont classés par la phase du cycle réplicatif viral au cours duquel ils sont exprimés. Les antigènes de la phase latente incluent les protéines EBNA, dont le principal constituant est EBNA-1. Les anticorps anti-EBNA apparaissent généralement plus tard, émergeant progressivement sur plusieurs (entre 2 et 4) mois après le début de la maladie et perdurant toute la vie. Certains patients immunocompromis présentent des niveaux décroissants ou indétectables d'anticorps anti-EBNA. Une infection antérieure par l'EBV est caractérisée par la présence simultanée de titres modérés mais stables d'anticorps IgG dirigés contre le VCA et l'EBNA et par l'absence d'anticorps IgM dirigés contre le VCA.<sup>4</sup>

### Principe du test

Le dosage IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG est un immunodosage enzymatique chimiluminescent en phase solide en deux étapes.

La phase solide (bille) est revêtue d'antigène EBNA-1. La phase liquide se compose de deux réactifs : 1) un tampon à base de protéines et 2) de la phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti-IgG humaines.

Au cours du premier cycle, l'échantillon de patient dilué à bord (1 : 20) et le tampon à base de protéines sont incubés avec la bille revêtue pendant 30 minutes. Pendant ce temps, les IgG spécifiques à l'EBNA dans l'échantillon se lient à l'antigène EBNA-1 sur la bille. L'échantillon non lié est ensuite éliminé par des lavages par centrifugation.

Au cours du second cycle, l'anticorps monoclonal murin anti-IgG humaines conjugué aux enzymes est ajouté au godet réactionnel d'origine pendant une

incubation supplémentaire de 30 minutes. L'anticorps monoclonal murin anti-IgG humaines conjugué aux enzymes se lie aux IgG immobilisées pour former le complexe d'anticorps de type sandwich. Les conjugués enzymatiques non liés sont éliminés par lavages avec centrifugation. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au godet réactionnel qui contient la bille et le signal est généré proportionnellement à l'enzyme liée.

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

## Recueil des échantillons

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate de l'échantillon avant son envoi au laboratoire ; les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Il est recommandé de clarifier les échantillons lipémiques par ultracentrifugation. Les échantillons troubles ou présentant des particules en suspension doivent être clarifiés par centrifugation à vitesse réduite.

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. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous anti-coagulants, peuvent nécessiter un temps de coagulation plus long.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des valeurs différentes, selon les matériaux et les additifs utilisés, notamment les barrières de gel ou les barrières physiques, les activateurs de la coagulation et/ou les anticoagulants. Le dosage IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG n'a pas été testé sur tous les types de tube possibles.

Consulter la section intitulée Autres types d'échantillon pour plus de détails sur les tubes qui ont été testés.

**Volume requis :** 10 µl de sérum ou de plasma (hépariné ou EDTA). Après la prédilution automatique, 50 µl de l'échantillon dilué sont utilisés pour l'immunodosage.

**Conservation :** 3 jours à 2–8°C ou 6 mois à –20°C.<sup>5</sup>

**Facteur de prédilution automatique :** 20

## Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.

Pour usage professionnel.

Fiches de données de sécurité (SDS) disponibles sur [siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com).



### AVERTISSEMENT ! DANGER BIOLOGIQUE POTENTIEL

Contient des substances d'origine humaine.

Aucune méthode de test ne peut garantir que les produits d'origine humaine ne transmettront pas d'infection. Ces produits doivent être manipulés conformément aux bonnes pratiques de laboratoire et dans le respect des précautions universelles.<sup>14-16</sup>

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



**H317**  
**P280,**  
**P302+P352,**  
**P333+P313,**  
**P362+P364**

### Avertissement !

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU : Laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

**Contient :** 2-méthyl-2H-isothiazol-3-one ; Cartouche de réactifs EBV-EBNA IgG

**Réactifs :** Conserver les réactifs à 2–8°C. Éliminer les réactifs conformément à la réglementation en vigueur.

Respecter les précautions d'emploi universelles et manipuler tous les composants comme s'ils étaient capables de transmettre des agents infectieux. Le matériel source dérivé de sang humain a subi des tests pour la syphilis, pour les anticorps anti-VIH 1 et 2, pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et pour les anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C, qui se sont tous révélés négatifs.

De l'azide de sodium, à des concentrations inférieures à 0,1 %, a été ajouté comme conservateur. Lors de l'élimination, rincer avec de grands volumes d'eau afin d'éviter l'accumulation d'azides métalliques potentiellement explosifs dans la plomberie en plomb et en cuivre. L'élimination au tout à l'égout n'est possible que si elle est conforme aux exigences réglementaires en vigueur.

**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.

Éliminez les produits dangereux ou ayant subi une contamination biologique conformément aux pratiques de l'établissement dont vous dépendez. Éliminez tous les produits de manière sûre et acceptable et conformément aux exigences réglementaires en vigueur.

### Matériel fourni

Les composants constituent un jeu assorti. Les étiquettes à l'intérieur du coffret sont nécessaires au dosage.

#### Cartouche de billes EBV-EBNA IgG (L2EB12)

Avec code à barres. 200 billes revêtues d'antigène EBNA. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

**L2KEB2 :** 1 cartouche

#### Cartouche de réactifs EBV-EBNA IgG (L2EBA2)

Avec code à barres. Deux réactifs : 11,5 ml de tampon et 11,5 ml de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à un anticorps monoclonal murin anti-IgG humaines dans un tampon à base de protéines, avec conservateur. Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

**L2KEB2 :** 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 à barres. Retirer le film protecteur situé sur la partie supérieure de la cartouche ; insérer le couvercle coulissant entre les glissières sur le couvercle des réactifs.

#### Ajusteur EBV-EBNA IgG (LEBR)

4 ml de sérum humain contenant des IgG positif à l'anticorps anti-EBV-EBNA, dans un tampon à base de protéines, avec conservateur. (Aucune prédilution n'est requise.) Stable à 2–8°C pendant 14 jours après ouverture, ou pendant 6 mois (aliquoté) à –20 °C.

**L2KEB2 :** 1 flacon

#### Contrôles EBV-EBNA IgG (LEBC1, LEBC2)

**Contrôle négatif (LEBC1) :** Un flacon contenant 2 ml de sérum humain négatif à l'anticorps anti-EBV-EBNA, avec conservateur. **Contrôle positif (LEBC2) :** Un flacon contenant 2 ml de sérum humain contenant des IgG positif à l'anticorps anti-EBV-EBNA, avec conservateur. Stable à 2–8°C pendant 14 jours après ouverture, ou pendant 6 mois (aliquoté) à –20°C.

**L2KEB2 :** 1 jeu

Le logiciel de l'IMMULITE 2000 réalise une dilution automatique à bord des échantillons de contrôle et les résultats sont importés dans la base de données de CQ. Saisir les contrôles comme des contrôles.

Pour connaître les intervalles du ratio de contrôle actuels, se reporter à la notice du contrôle.

Avant d'analyser des ajusteurs ou des contrôles, placer les étiquettes correspondant à l'aliquot (fournies avec la trousse) sur les tubes à essai de sorte que les codes à barres puissent être lus par le lecteur à bord.

#### **Diluant échantillon IgG/IgM (L2IGZ2)**

Pour la dilution à bord des échantillons de patients et des contrôles. 55 ml de matrice protéines non humaines/tampon concentrée (prête à l'emploi), avec conservateur. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à –20 °C.

**L2KEB2** : 1 flacon

Des étiquettes à codes à barres sont fournies pour le diluant. Avant utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube à essai de 16 × 100 mm de façon à ce que les codes à barres puissent être lus par le lecteur à bord.

**L2KEB2** : 3 étiquettes

### **Matériel requis mais non fourni**

#### **Diluant échantillon IgG/IgM (L2IGZ2)**

Pour la dilution à bord des échantillons de patients et des contrôles. 55 ml de matrice protéines non humaines/tampon concentrée (prête à l'emploi), avec conservateur. Stable à 2–8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

**L2IGZ2** : 1 flacon

Des étiquettes à codes à barres sont fournies pour le diluant. Avant utilisation, placer l'étiquette appropriée sur un tube à essai de 16 × 100 mm de façon à ce que les codes à barres puissent être lus par le lecteur à bord.

**L2IGZ2** : 5 étiquettes

**L2SUBM** : Substrat chimiluminescent

**L2PWSM** : Solution de lavage de sonde

**L2KPM** : Trousse de nettoyage de sonde

**LRXT** : Godets réactionnels (jetables)

**L2ZT** : 250 tubes à essai de diluant échantillon (16 × 100 mm)

**L2ZC** : 250 bouchons pour tubes de diluant échantillon

Également requis

Eau distillée ou désionisée ; tubes à essai.

### **Protocole 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 EBV-EBNA IgG fournis avec la trousse doivent être utilisés en tant que matériel de contrôle de qualité afin de contrôler les performances du dosage.

Les contrôles doivent être traités au début (ou presque) de chaque série d'échantillons de patients à tester pour détecter l'anticorps IgG anti-EBV-EBNA, ainsi qu'au cours d'un réajustement.

Outre les contrôles fournis, les utilisateurs peuvent souhaiter analyser des contrôles supplémentaires pour leurs propres besoins.

Des contrôles supplémentaires peuvent être testés conformément aux directives ou aux exigences des réglementations locales, régionales et/ou nationales ou des organismes d'agrément.

Il est également recommandé d'analyser périodiquement des échantillons positifs et négatifs connus pour contrôler l'exactitude du pipetage pour l'étape de dilution.

Les utilisateurs du système IMMULITE sont invités à consulter le document C24-A, Internal Quality Control Testing: Principles and Definitions du NCCLS, pour des directives supplémentaires sur le contrôle de qualité, notamment les principes de base et les définitions s'appliquant aux tests de contrôle de qualité internes.

Des produits supplémentaires de contrôle qualité peuvent être utilisés à la discrétion du laboratoire. Utilisez le matériel de contrôle qualité conformément aux instructions d'utilisation du contrôle qualité.

De plus, effectuez un contrôle qualité :

- Suite à une calibration valide
- Avec l'utilisation d'un nouveau lot de réactifs

- Lorsque l'on cherche à comprendre pourquoi les résultats du test ne correspondent pas aux symptômes ou aux conditions cliniques des patients

Suivez les réglementations gouvernementales et les exigences relatives à l'accréditation pour déterminer la fréquence des contrôles de qualité. Les programmes et procédures de contrôle qualité des laboratoires individuels peuvent imposer des tests de contrôle qualité plus fréquents.

Une performance acceptable est atteinte lorsque les valeurs obtenues pour les analytes se situent dans l'intervalle de contrôle prévu pour le système (selon les indications du fabricant du produit de contrôle) ou dans l'intervalle déterminé par une procédure de contrôle qualité interne au laboratoire.

Suivez les procédures de contrôle qualité de votre laboratoire si les résultats obtenus sont en dehors des limites acceptables. Pour plus d'informations sur la saisie des définitions du contrôle qualité, reportez-vous à l'assistance en ligne.

#### Calcul du seuil et du ratio S/CO :

Le seuil de la courbe maîtresse du dosage a été déterminé à partir d'échantillons représentatifs afin d'obtenir la sensibilité et la spécificité optimales pour le dosage.

Le seuil est défini comme étant le compte par seconde moyen (cps moyen) de l'ajusteur (provenant de l'ajustement le plus récent) multiplié par le Paramètre de la courbe 1. (Voir les champs « CPS Ajusteur bas » et « Paramètre de la courbe 1 » dans l'écran Informations de la trousse IMMULITE 2000 accessible par le menu Saisie des données : Saisie de la trousse.)

Le calcul du ratio signal/seuil (s/co) utilise la formule suivante :

$$\text{Ratio S/CO} = \frac{\text{Cps échantillon ou contrôle}}{\text{Cps ajusteur moyen} \times P1}$$

Le calcul et la communication des résultats qualitatifs (réactif / non-réactif / indéterminé) et du ratio s/co sont effectués automatiquement par l'IMMULITE 2000.

Le résultat d'un échantillon est « indéterminé » si le compte par seconde

pour cet échantillon se situe à  $\pm 10\%$  du seuil. Le résultat est « positif » si le compte de l'échantillon est *supérieur* à l'intervalle indéterminé et il est « négatif » s'il est *inférieur* à cet intervalle.

Des contrôles supplémentaires peuvent être testés conformément aux directives ou aux exigences des autorités locales, régionales et/ou nationales ou des organismes d'agrément.

Il est également recommandé d'analyser périodiquement des échantillons positifs et négatifs connus pour contrôler l'exactitude du pipetage pour l'étape de dilution.

## Interprétation des résultats

Le seuil du dosage IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG a été déterminé avec des échantillons de patients positifs et négatifs par une analyse ROC, avec la prise en considération de l'équilibre entre sensibilité et spécificité.

Un résultat « **réactif** » (ratio  $\geq 1,1$ ) indique que des anticorps IgG anti-EBV-EBNA ont été détectés dans l'échantillon de patient.

Un résultat « **non-réactif** » (ratio  $< 0,9$ ) indique que des anticorps IgG anti-EBV-EBNA n'ont pas été détectés dans l'échantillon de patient.

Tout échantillon « **indéterminé** » (ratio entre 0,9 et  $< 1,1$ ) doit faire l'objet d'un nouveau test. Les échantillons qui demeurent « indéterminés » doivent être testés par une autre méthode ou un deuxième prélèvement doit être effectué, si possible, dans un délai raisonnable (une semaine, par exemple).

La présence d'anticorps IgG dirigés contre EBV-EBNA indique une exposition antérieure au virus. Un échantillon unique ne peut servir qu'à déterminer l'état sérologique de l'individu.

L'amplitude de la réponse mesurée (en cps) au-delà du seuil n'indique pas la quantité totale d'anticorps détectés.

Les rapports envoyés par le laboratoire au médecin doivent inclure la mention « Les résultats suivants ont été obtenus avec le dosage immunoenzymatique IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG. Les valeurs obtenues avec des méthodes de dosage d'autres fabricants ne peuvent pas être échangées. »

Il n'est pas recommandé d'interpréter les résultats si le contrôle positif ou négatif sort de l'intervalle spécifié dans la notice du contrôle EBV-EBNA IgG.

L'interprétation clinique requiert une connaissance des antécédents médicaux et de l'état clinique (signes et symptômes) du patient ainsi que d'autres résultats diagnostiques, notamment la présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre IgM VCA et IgG VCA, en utilisant les immunodosages IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM et IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG.

Bien que le sérodiagnostic de l'EBV impose la mesure de plusieurs analytes, il n'existe pas de concordance universelle quant à un profil sérologique. Des résultats négatifs n'excluent pas le diagnostic de mononucléose infectieuse (MI). Il est possible que l'échantillon ait été prélevé avant l'apparition d'anticorps détectables. Un nouveau test doit être effectué dans les 4 à 5 semaines en cas de résultats négatifs lors d'une infection par MI précoce suspectée. Un profil sérologique utilisé pour l'interprétation diagnostique est présenté ci-dessous.<sup>12,13</sup>

#### Critères d'interprétation :

Interprétation	VCA IgG	EBNA IgG	VCA IgM
Infection antérieure	+	+	-
Actuel/Aigu	+/-	-	+
Pas d'infection	-	-	-

#### Valeurs de référence

Les anticorps dirigés contre l'EBV ont été détectés dans tous les groupes de populations étudiés. La prévalence peut toutefois varier selon le groupe de population étudié (par exemple, âge, race, emplacement géographique, statut socioéconomique, etc.).<sup>6</sup> Environ 50 % de la population des jeunes enfants (< 5 ans) aux États-Unis et en Grande-Bretagne montrent une séroconversion EBV. Une séroconversion supplémentaire se produit chez les adolescents et les jeunes adultes, pour atteindre un taux de séroconversion supérieur à 90 % à l'âge de 40 ans.<sup>7, 8,9</sup> L'incidence de la mononucléose infectieuse est 30 fois

supérieure chez les Blancs que chez les Noirs.<sup>9</sup> Les personnes vivant dans des régions tropicales et dans des pays en voie de développement, ainsi que les personnes se trouvant dans la tranche socioéconomique la plus basse qui vivent dans des pays industrialisés, contractent l'EBV dans leur enfance, tandis que les personnes économiquement avantagées vivant dans les pays industrialisés ne contractent pas l'EBV avant l'adolescence ou le début de la vie adulte.<sup>10</sup> Une fois le patient infecté par l'EBV, les anticorps IgG anti-VCA persistent indéfiniment.<sup>11</sup>

#### Limites

Ce test ne doit pas être utilisé pour le dépistage des donneurs de sang ou de plasma.

Le résultats du test doivent être interprétés dans le contexte des antécédents cliniques du patient, de la symptomatologie et d'autres données de laboratoire.

La présence d'anticorps IgG dans un échantillon unique ne suffit pas pour distinguer une infection active d'une infection antérieure.

Le diagnostic ne doit pas être posé sur la seule base des résultats des anticorps IgG anti-EBV-EBNA.

Les résultats du test doivent être interprétés en association avec les résultats des dosages IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM et IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG. Il convient d'user de prudence en cas d'interprétation d'un profil à l'aide de trousses provenant de plusieurs fabricants ou de méthodes de dosage différentes.

Des échantillons contenant des anticorps anti-nucléaires ou d'autres anticorps anti-cellulaires peuvent donner des résultats faux positifs.

Les caractéristiques de performance de ce dosage n'ont pas été établies pour une utilisation sur des échantillons provenant de nouveaux-nés, de sang de cordon ou de patients pré-transplantés.

Les résultats de patients atteints par le VIH, sous traitement immunosuppresseur ou présentant d'autres troubles entraînant une immunosuppression, doivent être interprétés avec prudence.

Les performances du dosage IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG n'ont pas été établies pour les matrices d'échantillons autres que le sérum et le plasma humains.

Les dosages IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG ELISA ne sont pas destinés à remplacer l'isolation et/ou l'identification du virus.

Les anticorps hétérophiles du sérum et du plasma humains peuvent réagir avec les immunoglobulines faisant partie des composants du dosage et ainsi 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 à des animaux ou à des produits sériques d'origine animale peuvent présenter ce type d'interférence susceptible de 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. À des fins diagnostiques, les résultats obtenus avec ce dosage doivent toujours être utilisés en association avec un examen clinique, les antécédents médicaux du patient et d'autres données.

Le médicament asfotase alfa (STRENSIQ®), une forme recombinante de phosphatase alcaline, devrait interférer avec les tests diagnostics *in vitro* qui utilisent un système de détection de la phosphatase alcaline. Tester les échantillons des patients recevant de l'asfotase alfa à l'aide d'une méthode n'utilisant pas de phosphatase alcaline.<sup>17</sup>

## Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données *représentatives* des performances du dosage. Les résultats sont exprimés sous forme d'un ratio signal/ seuil. (En l'absence d'indication contraire, tous les résultats ont été obtenus sur des échantillons sériques prélevés dans des tubes sans barrière de gel ni additif d'activation de la coagulation.)

**Précision :** Les échantillons ont été traités en double sur une période de 20 jours, à raison de deux séries par jour, pour un total

de 40 séries et 80 réplicats. (Voir le tableau « Precision ».)

Sur la base de tests internes, la reproductibilité globale est estimée à  $\leq 15\%$  CV pour les échantillons testés  $\geq 0,9$  S/CO et  $\leq 20\%$  CV pour les échantillons testés  $0,6$  à  $< 0,9$  S/CO et comprend plusieurs lots de réactifs, instruments, jours, opérateurs et réplicats. Les performances du test dans les laboratoires individuels peuvent varier.

**Réactivité croisée :** Une étude a été réalisée sur 57 échantillons afin d'évaluer si la mesure de l'anticorps IgG anti-EBV-EBNA est affectée par la présence de micro-organismes étroitement apparentés. Les sérums contenant des anticorps dirigés contre les micro-organismes répertoriés dans le tableau ci-dessous ont été testés avec le dosage IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG et un dosage ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG disponible dans le commerce.

Stade de maladie	Total <i>n</i>	IMMULITE	
		2000 non-réactif / testé	ImmunoWell™ non-réactif / testé
ANA	10	0/10	0/10
Anti-VIH	10	0/10	0/10
Facteur rhumatoïde	10	0/10	0/10
IgG toxoplasmose	9	1/9	1/9
Anti-VZV	3	0/3	0/3
IgG anti-CMV	5	0/5	0/5
IgG anti-HSV	5	0/5	0/5
IgG rubéole	5	0/5	0/5

En raison de la prévalence élevée de l'EBV dans une population normale, 56 échantillons sur 57 ont produit des résultats positifs. Les 56 échantillons positifs ont en outre été testés avec un dosage ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG disponible dans le commerce et ont donné des résultats similaires.

**Autres types d'échantillon :** Afin de déterminer l'influence d'autres types d'échantillon, du sang de 52 volontaires a été prélevé dans des tubes en plastique secs, héparinés au sodium, EDTA et vacutainers Becton Dickinson SST et dosé selon la procédure IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG. Les résultats sont exprimés sous la forme d'un ratio signal/seuil. Par régression linéaire :

(Héparine sodium) = 0,98 (Sérum) + 0,21  
r = 0,98

(EDTA) = 0,98 (Sérum) + 0,48  
r = 0,98

(SST) = 1,00 (Sérum) + 0,12  
r = 0,98

Moyennes :  
27,0 (Sérum)  
26,8 (Héparine sodium)  
27,2 (EDTA)  
27,0 (SST)

**Bilirubine :** La présence de bilirubine conjuguée et non conjuguée n'a aucun effet sur les résultats, dans le respect de la précision du dosage, à des concentrations allant jusqu'à 200 mg/l.

**Hémolyse :** La présence d'hémoglobine n'a aucun effet sur les résultats, dans le respect de la précision du dosage, à des concentrations allant jusqu'à 537 mg/dl.

**Lipémie :** La présence de triglycérides n'a aucun effet sur les résultats, dans le respect de la précision du dosage, à des concentrations allant jusqu'à 3000 mg/dl.

**Comparaison de méthodes 1 :** Le dosage a été comparé sur 200 échantillons à la trousse DiaSorin LIAISON EBNA IgG disponible dans le commerce.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Réactif	Ind	Non-réactif	Sensibilité relative	Spécificité relative
Positif	99	0	1		
Douteux	12	0	1	99%	58%
Négatif	30	7	50		

Concordance totale : 74%

Quarante-neuf échantillons discordants ont été vérifiés par le test de Western Blot. Le tableau ci-dessous montre la sensibilité et la spécificité relatives vérifiées après le test immunoblot.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Réactif	Ind	Non-réactif	Sensibilité relative	Spécificité relative
Positif	130	0	1		
Douteux	4	2	0	99%	88%
Négatif	6	1	50		

Concordance totale : 94%

## Assistance technique

Conformément à la réglementation 2017/746 de l'UE, tout incident grave survenu en relation avec le dispositif devra être signalé au fabricant et aux autorités compétentes de l'État membre de l'UE dans lequel résident l'utilisateur et/ou le patient.

Contactez votre distributeur national.

[siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com)

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

L'ombrage indique un contenu technique différent de la version précédente.

## Italiano

### IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

**Uso:** Ad uso diagnostico *in vitro* con i Sistemi IMMULITE 2000 — per il rilevamento qualitativo degli anticorpi IgG all'antigene nucleare del virus di Epstein-Barr (EBNA) nel siero umano o nel plasma (eparinizzato o EDTA). Questo dosaggio può anche essere utilizzato come ausilio nella diagnosi di patologie associate all'EBV se utilizzato assieme agli immunodosaggi IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG e IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM.

Codice: **L2KEB2** (200 test)

Codice del Test: **EBN** Colore: **Rosa scuro**

## Riassunto e spiegazione del test

Il virus di Epstein-Barr (EBV) fa parte della famiglia di virus dell'herpes ed è un agente infettivo diffuso a livello mondiale che è la classica causa della mononucleosi infettiva (IM).<sup>1</sup> La IM è spesso diagnosticata in base alla presentazione dei sintomi caratteristici di mal di gola, linfadenopatia e febbre, assieme ad un test positivo degli anticorpi eterofili e ad un caratteristico quadro ematologico di linfocitosi (> 50%) con almeno il 10% dei linfociti identificati come atipici.<sup>2</sup>

L'EBV è in genere acquisito per trasmissione orale di saliva infetta. Dopo la moltiplicazione nelle cellule epiteliali dell'orofaringe, il virus infetta selettivamente i linfociti B nel sangue periferico e in altri tessuti reticoloendoteliali.

L'EBV è stato intimamente associato a diversi tumori umani, tra cui il linfoma africano di Burkitt, il carcinoma nasofaringeo, la malattia di Hodgkin e i leiomiomasarcomi e i linfomi a cellule B nei riceventi di un trapianto e nei pazienti con disturbi da immunodeficienza.<sup>3</sup>

I metodi sierologici sono stati un ausilio importante nella diagnosi delle infezioni da EBV. Vari sistemi distinti di antigeni associati a EBV e i loro anticorpi corrispondenti sono stati caratterizzati e sviluppati in importanti strumenti diagnostici. I sistemi di antigeni EBV sono classificati in base alla fase del ciclo replicativo virale durante il quale sono espressi. Gli antigeni in fase latente comprendono proteine EBNA, di cui l'EBNA-1 è il costituente principale. Gli anticorpi anti-EBNA di solito appaiono molto dopo, emergendo gradualmente per un periodo di diversi (da 2 a 4) mesi dopo la manifestazione della malattia e rimanendo per tutta la vita. Alcuni pazienti immunocompromessi presentano livelli in diminuzione o non rilevabili di anticorpi anti-EBNA. Una precedente infezione da EBV è caratterizzata dalla presenza contemporanea di titoli moderati ma stabili di anticorpi IgG contro VCA ed EBNA e dall'assenza di anticorpo IgM contro VCA.<sup>4</sup>

## Principio del procedimento

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG è un immunodosaggio enzimatico chemiluminescente a fase solida a doppia incubazione.

La fase solida (sferetta) è rivestita con antigene EBNA-1. La fase liquida è costituita da due reagenti: 1) tampone a base di proteine e 2) fosfatasi alcalina (intestino bovino) coniugata ad IgG monoclonale murina antiumana.

Nel primo ciclo, il campione di paziente diluito internamente (1 a 20) e il tampone a base di proteine sono incubati assieme alla sferetta rivestita per 30 minuti. Durante questo periodo, l'IgG specifica ad EBNA nel campione si lega all'antigene EBNA-1 sulla sferetta. Il campione non legato è quindi eliminato per centrifugazione.

Nel secondo ciclo, l'anticorpo IgG antiumano murino monoclonale coniugato con l'enzima è aggiunto alla provetta originale di reazione per un'ulteriore incubazione di 30 minuti. L'anticorpo IgG antiumano murino monoclonale coniugato con l'enzima si lega alla IgG immobilizzata per formare il complesso di anticorpi tipo "sandwich". Gli enzimi coniugati non legati sono eliminati per centrifugazione. Infine, il substrato chemiluminescente è aggiunto alla provetta di reazione contenente la sferetta e il segnale è generato in proporzione all'enzima legato.

**Cicli d'incubazione:** 2 × 30 minuti

**Tempo al primo risultato:** 65 minuti

## Raccolta dei campioni

I campioni emolizzati possono indicare un trattamento non idoneo del campione prima dell'arrivo al laboratorio; per questo motivo, i risultati devono essere interpretati con prudenza.

Si consiglia l'utilizzo di un'ultracentrifuga per schiarire i campioni lipemici. I campioni che sono opachi o che hanno materiali particolati devono essere chiarificati da centrifuga a bassa velocità.

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, incluso gel o barriere fisiche, attivatori di coaguli e/o anticoagulanti. IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette. Consultare la sezione riguardante Tipologie di campioni alternativi per dettagli sulle provette testate.

**Volume richiesto:** 10 µL di siero o di plasma (eparinizzato o EDTA). Dopo la prediluizione automatica, 50 µL del campione diluito è impiegato per l'immunodosaggio.

**Conservazione:** 3 giorni a 2–8°C o 6 mesi a –20°C.<sup>5</sup>

**Fattore automatico di pre-diluizione:** 20

## Avvertenze e precauzioni

Per uso diagnostico *in vitro*.

Per uso professionale.

Le schede di sicurezza (SDS) sono disponibili sul sito [siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com).



### AVVERTENZA! POTENZIALE RISCHIO BIOLOGICO

Contiene materiale di origine umana.

Nessun test noto può garantire che i prodotti derivanti da materiale di origine umana non trasmettano infezioni. Questi materiali devono essere manipolati utilizzando le buone pratiche di laboratorio e precauzioni generali.<sup>14-16</sup>

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



**H317**  
**P280,**  
**P302+P352,**  
**P333+P313,**  
**P362+P364**

### Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

**Contiene:** 2-metil-2H-isotiazol-3-one; Porta Reagente EBV-EBNA IgG

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

Seguire le precauzioni generali e manipolare tutti i componenti come se potessero trasmettere agenti infettivi. Sono stati dosati i materiali di origine umana e sono stati trovati non reattivi per la sifilide; per gli anticorpi anti-HIV 1 e 2; per l'antigene di superficie dell'epatite B; e per gli anticorpi anti-epatite C.

È stata aggiunta sodio azide, a concentrazioni inferiori allo 0,1%, come conservante. Al momento dello smaltimento, risciacquare con abbondante quantità d'acqua per evitare l'accumulo di azidi metalliche potenzialmente esplosive nelle tubazioni di piombo e rame. Lo smaltimento nei sistemi fognari deve essere conforme alle normative locali.

### Substrato chemiluminescente:

Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce del sole diretta (vedi metodica).

**Acqua:** Utilizzare acqua distillata o deionizzata.

Smaltire i materiali pericolosi e biologicamente contaminati conformemente alle pratiche in uso presso il proprio laboratorio. Eliminare tutti i materiali in modo sicuro e in conformità alle normative locali.

## Materiali forniti

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

### **Contenitore di sfere EBV-EBNA IgG (L2EB12)**

Con codice a barre. 200 sfere, rivestite con antigene EBNA. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

**L2KEB2:** 1 confezione

### **Porta Reagente EBV-EBNA IgG (L2EBA2)**

Con codice a barre. Due reagenti: 11,5 mL di soluzione tampone e 11,5 mL di fosfatasi alcalina (intestino bovino) coniugata con un anticorpo monoclonale murino anti-IgG umane in un tampone a base di proteine, con conservanti. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

**L2KEB2:** 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.

### **Calibratore EBV-EBNA IgG (LEBR)**

4 mL di siero umano con IgG reattiva ad EBV-EBNA, in tampone a base di proteine, con conservante. (Non è necessaria la prediluizione). Stabile a 2–8°C per 14 giorni dopo l'apertura o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 flacone

### **Controlli EBV-EBNA IgG (LEBC1, LEBC2)**

**Controllo negativo (LEBC1):** Un flacone contenente 2 mL di siero umano non reattivo ad EBV-EBNA, con conservante.

**Controllo positivo (LEBC2):** Un flacone contenente 2 mL di siero umano con IgG reattiva ad EBV-EBNA, con conservante. Stabile a 2–8°C per 14 giorni dopo l'apertura o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 set

Il software IMMULITE 2000 effettua diluizioni automatiche interne dei campioni e dei controlli, e i risultati sono inseriti nel database CQ. Inserire i controlli programmandoli come controlli.

Per i range attuali del rapporto di controllo, fare riferimento al foglietto informativo del controllo.

Prima di eseguire i calibratori o i controlli collocare le etichette giuste delle aliquote (fornite col kit) sulle provette cosicché i codici a barre possano essere registrati dal lettore.

### **Diluyente del campione IgG/IgM (L2IGZ2)**

Per la diluizione interna dei campioni dei pazienti e dei controlli. 55 mL di tampone concentrato pronto all'uso con matrice proteica non umana, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura o a –20°C per 6 mesi (aliquotato).

**L2KEB2:** 1 flacone

Sono fornite le etichette con codice a barre 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.

**L2KEB2:** 3 etichette

### **Materiali necessari ma non forniti**

#### **Diluyente del campione IgG/IgM (L2IGZ2)**

Per la diluizione interna dei campioni dei pazienti e dei controlli. 55 mL di tampone concentrato pronto all'uso con matrice proteica non umana, con conservanti. Stabile a 2–8°C per 30 giorni dopo l'apertura o a –20°C per 6 mesi (aliquotato).

**L2IGZ2:** 1 flacone

Sono fornite le etichette con codice a barre 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.

**L2IGZ2:** 5 etichette

**L2SUBM:** Substrato chemiluminescente

**L2PWSM:** Tampone di lavaggio dell'ago

**L2KPM:** Kit di pulizia dell'ago

**LRXT:** Provette di reazione (monouso)

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

**L2ZC:** 250 tappini per provette per diluyente 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 settimana

### Campioni per il controllo di qualità:

I controlli EBV-EBNA IgG forniti con il kit vanno utilizzati come materiale per il controllo di qualità per controllare le prestazioni del dosaggio.

I controlli vanno analizzati all'inizio (o in prossimità dell'inizio) di ogni esecuzione che contiene campioni dei pazienti da analizzare per EBV-EBNA IgG e anche dopo una calibrazione.

Oltre ai controlli forniti, gli utenti potrebbero desiderare di eseguire altri controlli a fini propri.

Altri controlli possono essere testati in conformità alle linee guida o alle regolamentazioni locali, statali e/o federali o delle organizzazioni accreditanti.

Si consiglia di testare periodicamente dei campioni reattivi e non reattivi noti per assicurare l'accuratezza della dispensazione nella fase di diluizione.

Si consiglia agli utenti del sistema IMMULITE di consultare il documento NCCLS C24-A, Internal Quality Control Testing: Principles and Definitions per indicazioni aggiuntive sul controllo della qualità per le definizioni e i principi di base nella gestione dei test interni di controllo della qualità.

Materiale di controllo qualità aggiuntivo può essere utilizzato a discrezione del laboratorio. Utilizzare il materiale di controllo qualità secondo le istruzioni per l'uso del controllo qualità.

Inoltre, eseguire il controllo qualità:

- Successivamente a una calibrazione valida.
- Con l'uso di un nuovo lotto di reagente.

- Quando si esegue la risoluzione dei problemi di risultati del test che non corrispondono alle condizioni cliniche o ai sintomi.

Per la frequenza dei controlli qualità, seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento. I programmi e le procedure di controllo qualità specifici del laboratorio potrebbero richiedere un'esecuzione più frequente del controllo qualità.

Si ottengono prestazioni soddisfacenti quando i valori ottenuti per gli analiti rientrano nell'intervallo di controllo previsto del sistema, come indicato dal produttore del materiale di controllo, oppure nell'intervallo stabilito da una procedura interna di controllo qualità del laboratorio.

Seguire le procedure di controllo qualità del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili. Per informazioni sull'inserimento delle definizioni dei controlli qualità, consultare la guida online.

### Calcolo del rapporto Cutoff – S/CO:

Il Cutoff Master del dosaggio è stato determinato da campioni rappresentativi per raggiungere una sensibilità e una specificità ottimali per il dosaggio.

Il cutoff viene stabilito uguale alle conte medie per secondo (cps medio) del calibratore (dalla calibrazione più recente), moltiplicato per il parametro 1 della curva (vedere i campi "CPS del calibratore basso" e "Parametro 1 della curva" sullo schermo dell'IMMULITE 2000 accessibile dal menu attraverso Data Entry: Kit Entry).

Il calcolo del rapporto segnale/cutoff (s/co) è effettuato utilizzando la seguente formula:

$$\text{Rapporto S/CO} = \frac{\text{Cps campione o controllo}}{\text{Media Cps calibratore} \times P1}$$

Il calcolo e il report dei risultati qualitativi (reattivo/non reattivo/indeterminato) e del rapporto s/co sono gestiti automaticamente dall'IMMULITE 2000.

Il risultato per un campione è "indeterminato" se le cps del campione rientrano entro  $\pm 10\%$  del valore di cutoff. Il risultato è "reattivo" se le cps del campione sono *superiori* al range indeterminato e "non reattivo" se sono *inferiori* al range.

Altri controlli possono essere testati in conformità alle linee guida o alle regolamentazioni locali, statali e/o federali o delle organizzazioni accreditanti.

Si consiglia di testare periodicamente dei campioni reattivi e non reattivi noti per assicurare l'accuratezza della dispensazione nella fase di diluizione.

## Interpretazione dei risultati

Il cutoff del dosaggio IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG è stato determinato con campioni reattivi e non reattivi attraverso un'analisi ROC con una considerazione bilanciata della sensibilità e della specificità.

Un risultato **“reattivo”** (rapporto  $\geq 1,1$ ) indica che sono stati rilevati nel campione del paziente anticorpi IgG anti-EBV-EBNA.

Un risultato **“non reattivo”** (rapporto  $< 0,9$ ) indica che non sono stati rilevati nel campione del paziente anticorpi IgG anti-EBV-EBNA.

Un risultato **“indeterminato”** (rapporto s/co tra 0,9 e  $< 1,1$ ) deve essere ritestato. I campioni che producono di nuovo un risultato “indeterminato” devono essere ridosati con un metodo alternativo, oppure deve essere prelevato un secondo campione – se possibile – entro un periodo ragionevole (ad es. una settimana).

La presenza di anticorpi IgG anti-EBV-EBNA è un'indicazione dell'esposizione precedente al virus. Un singolo campione può essere utilizzato soltanto per determinare lo stato sierologico del paziente.

La grandezza dei risultati misurati (cps) superiori al valore di cutoff non è indicativa della quantità totale di anticorpi rilevati.

I referti dal laboratorio al medico dovranno includere “I risultati seguenti sono stati ottenuti con il dosaggio IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG EIA. I valori ottenuti con metodi di dosaggio di altri produttori non possono essere interscambiati”.

Un'interpretazione dei risultati non è consigliata se il controllo positivo o negativo ricade all'esterno del range specificato nel foglietto informativo del controllo EBV-EBNA IgG.

L'interpretazione clinica richiede la conoscenza dell'anamnesi del paziente e delle sue condizioni cliniche (segnali e sintomi), nonché altri risultati diagnostici comprendenti la presenza o l'assenza di anticorpi contro VCA IgM e VCA IgG utilizzando gli immunodosaggi IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM e IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG.

Sebbene la sierodiagnosi EBV richiede la misurazione di più di un analita, non esiste un consenso universale su un profilo sierologico. I risultati non reattivi non escludono la diagnosi di mononucleosi infettiva (IM). Il campione potrebbe essere stato prelevato prima della comparsa di anticorpi rilevabili. I risultati non reattivi in un'infezione IM precoce sospetta vanno sottoposti a nuove analisi entro 4–5 settimane. Nel seguito è mostrato un profilo sierologico utilizzato per l'interpretazione diagnostica.<sup>12,13</sup>

### Criteri di interpretazione:

Interpretazione	VCA IgG	EBNA IgG	VCA IgM
Infezione precedente	+	+	–
Attuale / acuta	+/-	–	+
Nessuna infezione	–	–	–

## I valori attesi

Gli anticorpi contro EBV sono stati rilevati in tutti i gruppi di popolazioni studiati. Tuttavia, la prevalenza potrebbe variare col gruppo di popolazione oggetto della revisione (ad es. età, razza, posizione geografica, stato socioeconomico, ecc.).<sup>6</sup> Circa il 50% della popolazione nella prima infanzia ( $< 5$  anni) negli Stati Uniti e in Gran Bretagna presenta sierconversione EBV. Ulteriore sierconversione si verifica nell'adolescenza e nella prima maturità, raggiungendo una conversione maggiore del 90% entro il 4° decennio di vita.<sup>7,8,9</sup> L'incidenza della mononucleosi infettiva è 30 volte maggiore per i bianchi che per i neri.<sup>9</sup> Le persone nelle nazioni tropicali e in via di sviluppo, nonché le persone con uno stato socioeconomico basso nelle nazioni industrializzate, acquisiscono l'EBV nell'infanzia, mentre l'acquisizione di EBV da parte di persone economicamente avvantaggiate nelle

nazioni industrializzate non si verifica prima dell'adolescenza o della prima età adulta.<sup>10</sup> Dopo infezione da EBV, gli anticorpi contro VCA IgG persistono indefinitamente.<sup>11</sup>

## Limitazioni

Questo dosaggio non è destinato all'utilizzo nello screening di donatori di sangue o plasma.

I risultati del test devono essere considerati nel contesto della storia clinica e della sintomatologia del paziente e altre informazioni fornite dal laboratorio.

La presenza di anticorpi IgG in un campione singolo non è sufficiente per distinguere tra un'infezione attiva e un'infezione precedente.

La diagnosi non va eseguita sulla base dei soli risultati delle IgG anti-EBV-EBNA.

I risultati del test vanno interpretati assieme ai risultati di IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM e IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG. Va prestata attenzione se si interpreta un profilo utilizzando kit di più produttori o metodi di dosaggio diversi.

I campioni che contengono anticorpi antinucleo o altri anticorpi anticellulari possono produrre risultati erroneamente positivi.

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

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 prestazioni di IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG non sono state confermate per matrici di campioni diversi dal siero umano e dal plasma.

I dosaggi IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG ELISA non hanno lo scopo di sostituire l'isolamento e/o l'identificazione del virus.

Gli anticorpi eterofili presenti nel plasma e nel siero umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con gli immunodosaggi

*in vitro*. [vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27-33.] Campioni di pazienti ordinariamente 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 altre indagini di laboratorio.

Si prevede che il farmaco asfotasi alfa (STRENSIQ®), una forma ricombinante della fosfatasi alcalina, interferisca con i dosaggi diagnostici *in vitro* che utilizzano un sistema di rilevazione basato sulla fosfatasi alcalina. Analizzare i campioni di pazienti che assumono asfotasi alfa con una metodologia non a base di fosfatasi alcalina.<sup>17</sup>

## Dati sulle prestazioni

Vedere le tabelle e i grafici per i dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono espressi come rapporto segnale/cutoff (se non diversamente descritto, tutti i risultati sono stati generati su campioni di siero prelevati in provette senza anticoagulanti, barriere di gel o additivi che favoriscano la coagulazione).

**Precisione:** I campioni sono stati elaborati in doppio in 20 giorni, due sedute al giorno, per un totale di 40 sedute e 80 replicati (vedi tabella "Precisione").

Sulla base di test interni, si stima che la riproducibilità complessiva sia CV ≤ 15% per i campioni testati ≥ 0,9 S/CO e CV ≤ 20% per i campioni testati da 0,6 a < 0,9 S/CO e include più lotti reagente, strumenti, giorni, operatori e replicati. Le prestazioni del test nei singoli laboratori possono variare.

**Reattività crociata:** È stato condotto uno studio su 57 campioni per valutare se la misurazione dell'anticorpo EBV-EBNA IgG è influenzata da microorganismi strettamente correlati. I sieri contenenti anticorpi ai microorganismi elencati nella tabella seguente sono stati testati con

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG e con un ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG disponibili in commercio.

Stato malattia	Totale <i>n</i>	IMMULITE	
		2000 nonreattivo/ testato	ImmunoWell™ nonreattivo/ testato
ANA	10	0/10	0/10
Anti-HIV	10	0/10	0/10
Fattore reumatoide	10	0/10	0/10
IgG Toxoplasma	9	1/9	1/9
Anti-VZV	3	0/3	0/3
IgG CMV	5	0/5	0/5
IgG HSV	5	0/5	0/5
IgG Rubella	5	0/5	0/5

A causa dell'elevata prevalenza di EBV in una popolazione normale, 56 campioni su 57 hanno fornito risultati reattivi.

I 56 campioni reattivi sono stati ulteriormente testati da un dosaggio ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG disponibile in commercio e hanno fornito risultati simili.

#### Tipologie di campioni alternativi:

Per valutare l'effetto della tipologia di campioni alternativi, il sangue di 52 volontari è stato prelevato in provette di plastica vacutainer semplici, sodio-eparinizzate, EDTA e Becton Dickinson SST e dosato con la procedura IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG. I risultati sono espressi come il rapporto segnale/cutoff. Mediante regressione lineare:

$$\text{(sodio eparina)} = 0,98 \text{ (siero)} + 0,21$$

$$r = 0,98$$

$$\text{(EDTA)} = 0,98 \text{ (siero)} + 0,48$$

$$r = 0,98$$

$$\text{(SST)} = 1,00 \text{ (siero)} + 0,12$$

$$r = 0,98$$

Valore medio:  
27,0 (siero)  
26,8 (sodio eparina)  
27,2 (EDTA)  
27,0 (SST)

**Bilirubina:** La presenza di bilirubina coniugata e non coniugata in concentrazioni fino a 200 mg/L non ha alcun effetto entro il range di precisione del dosaggio.

**Emolisi:** La presenza di emoglobina in concentrazioni fino a 537 mg/dL non ha alcun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

**Lipemia:** La presenza di trigliceridi in concentrazioni fino a 3000 mg/dL non ha alcun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

**Confronto di metodi 1:** Il dosaggio è stato confrontato su 200 campioni con un kit DiaSorin LIAISON EBNA IgG disponibile in commercio.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG					
DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Re-att.	Ind.	Non reatt.	Sensibilità relativa	Specificità relativa
Positivi	99	0	1		
Equivoci	12	0	1	99%	58%
Negativi	30	7	50		

Accordo totale: 74%

Quarantanove campioni discordanti sono stati risolti con il test Western blot. La tabella seguente mostra la sensibilità e la specificità relative risolte dopo i test di immunoblot.

IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG					
DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Re-att.	Ind.	Non reatt.	Sensibilità relativa	Specificità relativa
Positivi	130	0	1		
Equivoci	4	2	0	99%	88%
Negativi	6	1	50		

Accordo totale: 94%

## Assistenza Tecnica

Ai sensi del regolamento UE 2017/746, qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo deve essere segnalato al fabbricante e all'autorità competente dello Stato membro UE in cui l'utilizzatore e/o il paziente si trova.

All'estero: Si prega di contattare il proprio Distributore Nazionale.

[siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com)

Il Sistema Qualità della Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. è certificato ISO 13485.

Un'ombreggiatura indica informazioni tecniche che differiscono rispetto alla versione precedente.

---

## Português

---

### IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

**Utilização:** Para utilização em diagnóstico *in vitro* com os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000 — na detecção qualitativa de anticorpos IgG do antigénio nuclear do vírus Epstein-Barr (EBNA) no soro ou plasma humano (com heparina ou EDTA). Este ensaio também pode ser utilizado como meio auxiliar de diagnóstico de doenças associadas ao EBV quando utilizado em conjunto com os imunoenaios IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG e IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM.

Números de catálogo:

**L2KEB2** (200 testes)

Código do teste: **EBN** Cor: **Rosa escuro**

### Sumário e explicação do teste

O vírus Epstein-Barr (EBV) é membro da família dos herpesvírus e um agente infeccioso em todo o mundo, sendo a causa clássica da mononucleose infecciosa (MI)<sup>1</sup>. A MI é muitas vezes diagnosticada com base na apresentação dos sintomas característicos de dor de garganta, linfadenopatia e febre, juntamente com um teste positivo de anticorpos heterófilos e um quadro hematológico característico de linfocitose (> 50%) com 10% ou mais dos linfócitos identificados como atípicos<sup>2</sup>.

O EBV é normalmente adquirido por transmissão oral de saliva infectada. Na sequência da multiplicação das células epiteliais da orofaringe, o vírus infecta selectivamente os linfócitos B no sangue periférico e outros tecidos reticuloendoteliais.

O EBV tem estado intimamente associado a vários tumores humanos, incluindo o linfoma de Burkitt africano, o carcinoma nasofaríngeo, a doença de Hodgkin e os linfomas de células B e leiomiomas, em receptores de transplantes de órgãos e doentes com problemas de imunodeficiência<sup>3</sup>.

Os métodos serológicos têm constituído um meio auxiliar importante no diagnóstico de infecções pelo EBV. Vários sistemas distintos de antigénios

associados ao EBV e respectivos anticorpos têm sido caracterizados e desenvolvidos como meios de diagnóstico importantes. Os sistemas de antigénios do EBV estão classificados pela fase do ciclo de replicação viral durante o qual eles se expressam. Os antigénios da fase latente incluem proteínas EBNA, das quais a EBNA-1 é o principal constituinte. Os anticorpos anti-EBNA aparecem normalmente bastante mais tarde, emergindo gradualmente ao longo de vários (2 a 4) meses após o aparecimento da doença e permanecendo para sempre. Alguns doentes imunodeprimidos demonstram níveis reduzidos ou imperceptíveis de anticorpos anti-EBNA. Uma infecção antiga pelo EBV caracteriza-se pela presença simultânea de títulos moderados mas estáveis de anticorpos IgG do VCA e do EBNA e pela ausência do anticorpo IgM do VCA<sup>4</sup>.

### Princípio do Procedimento

O IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG é um imunoensaio enzimático quimioluminescente em fase sólida realizado em duas etapas.

A fase sólida (esfera) está revestida com o antígeno EBNA-1. A fase líquida consiste em dois reagentes: 1) tampão de base proteica e 2) fosfatase alcalina (intestino de vitela) conjugada com anti-IgG humana monoclonal murino.

No primeiro ciclo, a amostra de doente diluída (1-em-20) no sistema e o tampão de base proteica ficam a incubar em conjunto com a esfera revestida durante 30 minutos. Durante este período, a IgG específica do EBNA na amostra liga-se ao antígeno EBNA-1 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 (fosfatase alcalina) é adicionado ao tubo de reacção original para uma outra incubação de 30 minutos. O anticorpo anti-IgG humana monoclonal murino conjugado com enzima liga-se à IgG imobilizada para formar o complexo de sanduíche de anticorpo. Os conjugados de enzima não ligados são removidos através de lavagens centrífugas. Por fim, o substrato quimioluminescente é adicionado ao tubo

de reacção que contém a esfera e o sinal é gerado em proporção à enzima ligada.

**Ciclos de incubação:** 2 × 30 minutos

**Tempo até ao primeiro**

**resultado:** 65 minutos

## Colheita

Amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorrecto de uma amostra antes do envio para o laboratório; portanto os resultados devem ser interpretados com cuidado.

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear amostras lipémicas. Amostras turvas, ou que possuam partículas devem ser clarificadas por centrifugação à baixa velocidade.

A centrifugação de amostras de soro antes da formação completa do coágulo pode resultar na presença de fibrina. Para prevenir resultados errados devido à presença de fibrina, certifique-se que a formação do coágulo foi completa antes da centrifugação das amostras. Algumas amostras, em especial as de doentes que recebem terapia anticoagulante podem requerer um maior tempo de formação do coágulo.

Os tubos para colheita sanguínea de diferentes fabricantes, podem originar diferentes valores, dependendo dos materiais e aditivos, incluindo gel ou barreiras físicas, activadores do coágulo e/ou anti coagulantes. No IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG não foram ainda testados todas as possíveis variações originadas pelos tipos de tubos. Consultar a secção Tipos de Amostras Alternativas para obter detalhes sobre os tubos que foram testados.

**Volume de Amostra:** 10 µL de soro ou plasma (com heparina ou EDTA). Após a pré-diluição automática, são utilizados para o imunoensaio 50 µL da amostra diluída.

**Estabilidade:** 3 dias a 2–8°C, ou 6 meses a –20°C<sup>5</sup>.

**Factor de pré-diluição automática:** 20

## Precauções

Para uso de diagnóstico *in vitro*.

Para utilização profissional.

Fichas de segurança (SDS) disponíveis em [siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com).



### ATENÇÃO! POTENCIAL PERIGO BIOLÓGICO

Contém material de origem humana.

Nenhum método de teste conhecido pode garantir que os produtos derivados de materiais de sangue humano não transmitirão infeções. Estes materiais devem ser manuseados utilizando boas práticas laboratoriais e precauções universais.<sup>14-16</sup>

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



### Aviso!

Pode provocar uma reacção alérgica cutânea.

Usar luvas de protecção/ vestuário de protecção/ protecção ocular/protecção facial. SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE: lavar com sabonete e água abundantes. Em caso de irritação ou erupção cutânea: consulte um médico. Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.

**Contém:** 2-metil-2H-isotiazol-3-ona; Embalagem de Reagente de EBV-EBNA IgG

**H317**  
**P280,**  
**P302+P352,**  
**P333+P313,**  
**P362+P364**

**Reagentes:** Manter a 2–8°C. Elimine de acordo com as leis aplicáveis.

Manipule com as devidas precauções todos os materiais capazes de transmitir doenças infecciosas. As matérias primas, obtidas de soro humano, foram testadas, revelando resultados negativos para a sífilis, para os anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1 e 2; para o antigénio de superfície da hepatite B (HBsAg) e para os anticorpos do vírus da hepatite C.

A azida de sódio, em concentrações inferiores a 0,1%, foi adicionada como conservante. Aquando da sua eliminação, dilua com grandes quantidades de água para evitar a acumulação de azidas metálicas potencialmente explosivas nas canalizações de chumbo e cobre. A eliminação destes materiais através da rede de esgotos tem de cumprir a legislação em vigor.

**Substrato quimioluminescente:** Evite contaminação e exposição à luz directa (ver bula do substrato).

**Água:** Use água destilada ou desionizada.

Elimine materiais perigosos ou biologicamente contaminados de acordo com as práticas da sua instituição. Elimine todos os materiais de forma segura e aceitável em conformidade com os requisitos legais em vigor.

## Materiais Fornecidos

Os componentes formam um conjunto uno e indivisível. Os códigos de barras no interior das caixas são necessários para o ensaio.

### Embalagem de esferas de EBV-EBNA IgG (L2EB12)

Com código de barras. 200 esferas, revestidas com o antigénio EBNA. Estável até a data de validade a 2–8°C.

**L2KEB2:** 1 embalagem

### Embalagem de Reagente de EBV-EBNA IgG (L2EBA2)

Com código de barras. Dois reagentes: 11,5 mL de tampão e 11,5 mL de fosfatase alcalina (intestino de vitela) conjugada com anticorpo anti-IgG humana monoclonal murino num tampão de base proteica, com conservante. Estável até a data de validade a 2–8°C.

**L2KEB2:** 1 embalagem

Antes de utilizar, retire a etiqueta de protecção da tampa deslizante; levante a tampa, remova o remanescente da etiqueta com o cuidado de não danificar o código de barras. Remova o selo de alumínio do topo da embalagem, encaixe a tampa deslizante nas ranhuras e verifique se a tampa desliza.

### Ajustes do EBV-EBNA IgG (LEBR)

4 mL de soro humano com IgG reactiva ao EBV-EBNA, num tampão de base proteica, com conservante. (Não requer pré-diluição.) Estável, após a abertura, durante 14 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 frasco

### Controlos do EBV-EBNA IgG (LEBC1, LEBC2)

**Controlo Negativo (LEBC1):** Um frasco com 2 mL de soro humano não reactivo ao EBV-EBNA, com conservante.

**Controlo Positivo (LEBC2):** Um frasco com 2 mL de soro humano com IgG reactiva ao EBV-EBNA, com conservante. Estável, após a abertura, durante 14 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

**L2KEB2:** 1 conjunto

O software do IMMULITE 2000 executa a diluição automática, no sistema, de amostras de controlo e os resultados ficam registados na base de dados de CQ. Introduza os controlos como controlos.

Para os actuais intervalos de rácio de controlo, consulte o folheto informativo do Controlo.

Antes de realizar qualquer ajuste, coloque as etiquetas de alíquota apropriadas (fornecidas com o “kit”) em tubos de amostra de forma que os códigos de barras possam ser lidos pelo dispositivo de leitura do aparelho.

### Diluyente de Amostras de IgG/IgM (L2IGZ2)

Para a diluição no sistema de amostras de doentes e de controlos. 55 mL de matriz concentrada (pronta a usar) não humana de proteínas/tampão, com conservante. Estável a uma temperatura de 2–8°C durante 30 dias após a abertura ou 6 meses (repartido em alíquotas) a uma temperatura de –20°C.

**L2KEB2:** 1 frasco

Etiquetas de código de barras são fornecidas para usar com o diluyente. Antes de usar, colocar a etiqueta apropriada num tubo de teste (16 × 100 mm) de modo a que o código de barras possa ser lido pelo dispositivo de leitura do aparelho.

**L2KEB2:** 3 etiquetas

## Materiais necessários, mas não fornecidos

### Diluyente de Amostras de IgG/IgM (L2IGZ2)

Para a diluição no sistema de amostras de doentes e de controlos. 55 mL de matriz concentrada (pronta a usar) não humana de proteínas/tampão, com conservante. Estável a uma temperatura de 2–8°C durante 30 dias após a abertura ou 6 meses (repartido em alíquotas) a uma temperatura de –20°C.

**L2IGZ2:** 1 frasco

Etiquetas de código de barras são fornecidas para usar com o diluyente.

Antes de usar, colocar a etiqueta apropriada num tubo de teste (16 × 100 mm) de modo a que o código de barras possa ser lido pelo dispositivo de leitura do aparelho.

**L2IGZ2:** 5 etiquetas.

**L2SUBM:** Substrato quimioluminescente

**L2PWSM:** Solução de lavagem

**L2KPM:** Kit de limpeza do pipetador

**LRXT:** Tubos de reacção (descartáveis)

**L2ZT:** 250 Tubos de diluyente da amostra (16 × 100 mm)

**L2ZC:** 250 Tampas para tubos de diluyente da amostra

Também necessário

Água destilada ou desionizada; tubos de amostra.

## Procedimento de doseamento

Ter em atenção que para obter um desempenho óptimo, é importante efectuar todos os procedimentos de manutenção de rotina conforme definido no Manual de Operador dos sistemas IMMULITE 2000.

Consultar o Manual de Operador dos sistemas IMMULITE 2000 relativamente aos procedimentos de preparação, diluição, ajuste, doseamento e procedimentos de controlo de qualidade.

**Intervalo entre ajustes aconselhável:**  
2 semanas

### Amostras de controlo de qualidade:

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

Os Controlos devem ser processados no início (ou próximo do início) de cada série que contenha amostras de doentes a serem testadas à IgG do EBV-EBNA, bem como no momento do reajuste.

Além dos controlos fornecidos, os operadores poderão querer executar outros controlos para fins próprios.

Pode testar-se outros controlos em conformidade com as directrizes ou requisitos dos regulamentos locais, estatais e/ou federais ou de organizações de acreditação.

Recomenda-se também que as amostras reactivas e não reactivas conhecidas sejam testadas periodicamente para assegurar a exactidão da pipetagem para a etapa de diluição.

Os utilizadores do sistema IMMULITE são aconselhados a consultar o documento da NCCLS C24-A, Internal Quality Control Testing: Principles and Definitions, para obter mais orientações sobre o controlo de qualidade e os princípios básicos e definições envolvidos nos testes de controlo de qualidade internos.

Pode ser utilizado material de controlo de qualidade adicional segundo o critério do laboratório. Utilize o material de controlo de qualidade de acordo com as instruções de utilização do controlo de qualidade.

Adicionalmente, efetue o controlo de qualidade:

- No seguimento de uma calibração válida.
- Com a utilização de um novo lote de reagentes.
- Quando efetuar a resolução de problemas de resultados do teste que não correspondem às condições clínicas ou sintomas dos doentes.

Siga as normas governamentais ou os requisitos de validação quanto à frequência do controlo de qualidade. Os programas e procedimentos individuais de controlo de qualidade do laboratório podem exigir testes de controlo de qualidade mais frequentes.

É obtido um nível de desempenho aceitável quando os valores do analito obtidos se encontram dentro do intervalo de controlo esperado para o sistema, conforme indicado pelo fabricante do material de controlo, ou dentro do intervalo determinado por um procedimento de controlo de qualidade interno do laboratório.

Siga os procedimentos de controlo de qualidade do seu laboratório se os resultados obtidos não se situarem dentro dos limites aceitáveis. Para informações sobre a introdução das definições de controlo de qualidade, consulte a ajuda online.

### Calculo do Cutoff e da razão S/CO

**Amostra:** O Cutoff do ensaio foi determinado a partir de amostras representativas de modo a obter-se uma sensibilidade e especificidade óptima.

O valor do Cutoff é igual à média das contagens por segundo (média de cps) do Ajuste (do ajuste mais recente) multiplicado pelo parâmetro 1 da curva. (Veja os campos “CPS do Ajuste Baixo” e “Parâmetro 1 da Curva” no ecrã de Informação do kit IMMULITE 2000, a que pode aceder-se no menu pela Entrada de Dados: Entrada do Kit.)

O calculo da razão sinal da amostra/CO é feita usando a seguinte fórmula:

$$\text{razão S/CO} = \frac{\text{cps da Amostra ou Controlo}}{\text{cps média do Ajustador} \times P1}$$

Os cálculos qualitativos (reactivo/não reactivo/indeterminados) e a razão S/CO são efectuados automaticamente pelo IMMULITE 2000.

O resultado de uma amostra é reportado como **Indeterminado** se as contagens por segundo dessa amostra estiverem dentro do limite de  $\pm 10\%$  do cutoff. O resultado é “reactivo” se os CPS da amostra forem *superiores* ao intervalo em que se considera indeterminado, e “não reactivo” se forem *inferiores*.

Controlos adicionais podem ser testados de acordo com as directrizes ou requisitos das regulamentações locais, estaduais e/ou federais, ou das organizações acreditadas.

Recomenda-se também que as amostras reactivas e não reactivas conhecidas sejam testadas periodicamente para assegurar a exactidão da pipetagem para a etapa de diluição.

### Interpretação dos resultados

O cutoff do ensaio IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG foi determinado com amostras de doentes reactivas e não reactivas através de uma análise de ROC, com uma contemplação equilibrada da sensibilidade e da especificidade.

Um resultado “**Reactivo**” (razão de  $\geq 1,1$ ) indica que foram detectados anticorpos IgG do EBV-EBNA na amostra do doente.

Um resultado “**Não reactivo**” (razão de  $< 0,9$ ) indica que não foram detectados anticorpos IgG do EBV-EBNA na amostra do doente.

Um resultado “**Indeterminado**” (razão entre  $0,9$  e  $< 1,1$ ) deve ser sujeito a novo teste. As amostras que continuem a dar resultados “Indeterminado” devem ser testadas por um método alternativo ou deve ser colhida uma segunda amostra — se possível — num período de tempo razoável (p. ex., uma semana).

A presença de anticorpos IgG do EBV-EBNA constitui uma indicação de exposição anterior ao vírus. Uma única amostra só pode ser utilizada para determinar o estado serológico do indivíduo.

A magnitude dos resultados medidos (cps, contagens por segundo) acima do cutoff não é indicativa da quantidade total de anticorpos detectados.

Os relatórios apresentados pelo laboratório ao médico devem incluir a indicação “Os seguintes resultados foram obtidos com o ensaio EIA IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG. Os valores obtidos com métodos de ensaio de outros fabricantes não podem ser intermutáveis.”

Não se recomenda uma interpretação dos resultados se o controlo positivo ou negativo se situar fora dos limites especificados no folheto informativo do Controlo do EBV-EBNA IgG.

A interpretação clínica requer o conhecimento do historial médico e do estado clínico (sinais e sintomas) do doente, bem como outros resultados de diagnóstico, incluindo a presença ou ausência de anticorpos contra a IgM do VCA e a IgG do VCA, utilizando os imunoensaios IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM e IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG.

Apesar de o serodiagnóstico do EBV exigir a medição de mais de um teste, não existe um acordo universal de um perfil serológico. Os resultados não reactivos não excluem o diagnóstico de mononucleose infecciosa (MI). A amostra pode ter sido colhida antes do aparecimento de anticorpos detectáveis. Os resultados não reactivos numa situação de suspeita de infecção precoce por MI devem ser sujeitos a novos testes num período de 4–5 semanas. Segue-se a apresentação de um perfil serológico utilizado na interpretação para fins de diagnóstico<sup>12,13</sup>.

#### Critérios de interpretação:

Interpretação	IgG do VCA	IgG do EBNA	IgM do VCA
Antiga infecção	+	+	–
Actual / Aguda	+/-	–	+
Sem infecção	–	–	–

## Valores de Referência

Foram detectados anticorpos do EBV em todos os grupos de população estudados. Contudo, a prevalência pode variar consoante o grupo de população em análise (p. ex., idade, raça, localização geográfica, estatuto socioeconómico, etc.)<sup>6</sup>. Cerca de 50% da população do início da infância (< 5 anos) nos Estados Unidos e na Grã-Bretanha demonstra seroconversão para o EBV. Ocorre mais seroconversão na adolescência e no início da vida adulta, atingindo uma seroconversão superior a 90% pela 4ª década de vida<sup>7,8,9</sup>. A incidência de mononucleose infecciosa é 30 vezes superior nos indivíduos de raça branca do que nos indivíduos de raça negra<sup>9</sup>. As pessoas que vivem em países tropicais e em vias de desenvolvimento, bem como as pessoas de condição socioeconómica mais baixa nos países industrializados, adquirem o EBV na infância, ao passo que a aquisição do EBV por parte de pessoas economicamente privilegiadas nos países industrializados não ocorre senão na adolescência ou no início da vida adulta<sup>10</sup>. Após a infecção pelo EBV, os anticorpos IgG do VCA persistem indefinidamente<sup>11</sup>.

## Limitações

Este ensaio não se destina a ser utilizado no rastreio de dadores de sangue ou plasma.

Os resultados do teste devem ser analisados dentro do contexto da história clínica do paciente, sintomatologia e outros achados de laboratório.

A presença de anticorpos IgG numa única amostra não é suficiente para distinguir entre infecção activa e infecção antiga.

O diagnóstico não deve ser feito apenas com base nos resultados anti-IgG do EBV-EBNA.

Os resultados dos testes devem ser interpretados em conjunto com os resultados do IMMULITE 2000 EBV-VCA IgM e do IMMULITE 2000 EBV-VCA IgG. Deve ter-se cuidado ao interpretar um perfil com kits de mais de um fabricante ou com diferentes métodos de ensaio.

As amostras que contenham anticorpos antinucleares ou outros anticorpos anticélulas podem dar falsos resultados positivos.

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

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.

O desempenho do IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG não foi estabelecido para matrizes de amostras que não sejam soro e plasma humanos.

Os ensaios ELISA IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG não se destinam a substituir o isolamento e/ou identificação de vírus.

Os anticorpos heterofílicos em soro e plasma humanos podem reagir com as imunoglobulinas incluídas nos componentes do ensaio causando interferência com os imunoenaios *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.

O fármaco asfotase alfa (STRENSIQ®), uma forma recombinante de fosfatase alcalina, deverá interferir com ensaios de diagnóstico *in vitro* utilizando um sistema de detecção de fosfatase alcalina. Amostras de teste de pacientes que tomam asfotase alfa com uma metodologia não alcalina de fosfatase.<sup>17</sup>

## Características do Ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados *representativos* do desempenho do doseamento. Os resultados são expressos numa razão do sinal da amostra com o cut-off. (Salvo referência em contrário, todos os dados provêm de amostras de soro colhidas em tubos sem anticoagulantes, barreiras de gel ou aditivos promotores da coagulação.)

**Precisão:** Amostras foram processadas em duplicado num período de 20 dias, dois ensaios por dia, perfazendo um total de 40 ensaios e 80 réplicas. (Consulte a tabela "Precisão".)

Com base em testes internos, estima-se que a reprodutibilidade geral seja de  $\leq 15\%$  CV para as amostras  $\geq 0,9$  S/CO testadas e de  $\leq 20\%$  CV para as amostras  $0,6$  a  $< 0,9$  S/CO testadas e inclui vários lotes de reagentes, instrumentos, dias, operadores e réplicas. O desempenho dos ensaios em laboratórios individuais pode variar.

**Reactividade cruzada:** Foi realizado um estudo com 57 amostras para avaliar se a medição do anticorpo IgG do EBV-EBNA é afectada por microrganismos intimamente relacionados. Os soros que contenham anticorpos dos microrganismos listados na tabela abaixo foram testados pelo ensaio IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG e por um ensaio ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG disponível no mercado.

Estado de doença	Total <i>n</i>	IMMULITE	
		2000 não reactivo/ testado	ImmunoWell™ não reactivo/ testado
ANA	10	0/10	0/10
Anti-HIV	10	0/10	0/10
Factor reumatóide	10	0/10	0/10
IgG contra o Toxoplasma	9	1/9	1/9
Anti-VZV	3	0/3	0/3
IgG do CMV	5	0/5	0/5
IgG do HSV	5	0/5	0/5
IgG contra a Rubéola	5	0/5	0/5

Devido à elevada prevalência do EBV numa população normal, cinquenta e seis de 57 amostras apresentaram resultados reactivos. As 56 amostras reactivas foram ainda testadas por um ensaio ImmunoWell™ EBV-EBNA IgG disponível no mercado e apresentaram resultados semelhantes.

#### Tipos de amostras alternativas:

Para avaliar o efeito de tipos de amostras alternativos, foi colhido sangue de 52 voluntários em tubos vacutainer de plástico simples, com heparina de sódio, com EDTA e Becton Dickinson SST e ensaiado pelo procedimento do IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG. Os resultados são expressos numa razão do sinal da amostra com o cut-off. Regressão linear:

$$(NaHeparina) = 0,98 (\text{Soro}) + 0,21$$

$$r = 0,98$$

$$(EDTA) = 0,98 (\text{Soro}) + 0,48$$

$$r = 0,98$$

$$(SST) = 1,00 (\text{Soro}) + 0,12$$

$$r = 0,98$$

Médias:

27,0 (Soro)  
26,8 (NaHeparina)  
27,2 (EDTA)  
27,0 (SST)

**Bilirrubina:** A presença de bilirubina conjugada e não conjugada em concentrações até 200 mg/L não tem efeito no procedimento dentro da precisão do ensaio.

**Hemólise:** A presença de hemoglobina em concentrações até 537 mg/dL não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

**Lipémia:** A presença de triglicéridos em concentrações até 3000 mg/dL não tem efeito nos resultados, dentro da precisão do ensaio.

**Comparação de Métodos 1:** O ensaio foi comparado com um kit DiaSorin LIAISON EBNA IgG disponível no mercado com 200 amostras.

#### IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Reac-tivo	Ind	Não reac-tivo	Sensibili-dade relativa	Especifici-dade relativa
Positivo	99	0	1		
Equívoco	12	0	1	99%	58%
Negativo	30	7	50		

Concordância total: 74%

Quarenta e nove amostras discordantes foram resolvidas através do teste baseado na técnica "Western Blot". A tabela em baixo apresenta a sensibilidade e especificidade relativas resolvidas após o teste de "immunoblotting".

#### IMMULITE 2000 EBV-EBNA IgG

DiaSorin LIAISON EBNA IgG	Reac-tivo	Ind	Não reac-tivo	Sensibili-dade relativa	Especifici-dade relativa
Positivo	130	0	1		
Equívoco	4	2	0	99%	88%
Negativo	6	1	50		

Concordância total: 94%

### Assistência Técnica

De acordo com o regulamento da UE 2017/746, qualquer incidente grave ocorrido com o dispositivo deve ser reportado ao fabricante e à autoridade competente do Estado-Membro em que os utilizadores e/ou doentes estão estabelecidos.

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

[siemens-healthineers.com](http://siemens-healthineers.com)

O Sistema da Qualidade da Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. está registado sob a norma ISO 13485.

Um sombreado indica conteúdo técnico que é diferente da versão anterior.

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthineers.

All other trademarks and brands are the property of their respective owners.

© 2009–2025 Siemens Healthineers.  
All rights reserved.



2025-07


PIL2KEB – 11





cc#CC-01652, cc#CC-01649,  
cc#CC-00319-LLB, cc#CC-01262,  
cc#CC-00513-LLB, cc#CC-01506





### Definition of Symbols




Definition of Symbols	<b>En</b> English
Bedeutung der Symbole	<b>De</b> Deutsch
Definición de símbolos	<b>Es</b> Español
Définition des symboles	<b>Fr</b> Français
Definizione dei simboli	<b>It</b> Italiano
Definição dos símbolos	<b>Pt</b> 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	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Manufacturer <b>De:</b> Hersteller <b>Es:</b> Fabricante <b>Fr:</b> Fabricant <b>It:</b> Produttore <b>Pt:</b> Fabricante	5.1.1 <sup>a</sup>






Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Authorized representative in the European Community <b>De:</b> Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft <b>Es:</b> Representante autorizado en la Comunidad Europea <b>Fr:</b> Représentant agréé dans la Communauté européenne <b>It:</b> Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea <b>Pt:</b> Representante autorizado na Comunidade Europeia	5.1.2 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Authorized representative in Switzerland <b>De:</b> Autorisierter Vertreter in der Schweiz <b>Es:</b> Representante autorizado en Suiza <b>Fr:</b> Représentant agréé en Suisse <b>It:</b> Rappresentante autorizzato in Svizzera <b>Pt:</b> Representante autorizado na Suíça	Proprietary Urheberrechtlich geschützt Confidencial Propriétaire Proprietario Proprietário
	<b>En:</b> Use-by date <b>De:</b> Verfallsdatum <b>Es:</b> Fecha de caducidad <b>Fr:</b> Date de péremption <b>It:</b> Data di scadenza <b>Pt:</b> Prazo de validade	5.1.4 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Batch code <b>De:</b> Chargenbezeichnung <b>Es:</b> Código de lote <b>Fr:</b> Code de lot <b>It:</b> Numero di lotto <b>Pt:</b> Código de série	5.1.5 <sup>a</sup>







Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Catalog number	5.1.6 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> Katalognummer	
	<b>Es:</b> Número de referencia	
	<b>Fr:</b> Numéro de référence	
	<b>It:</b> Numero catalogo	
	<b>Pt:</b> Número do catálogo	
	<b>En:</b> Contains sufficient for <n> tests	5.5.5 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> Inhalt ausreichend für <n> Tests	
	<b>Es:</b> Contenido suficiente para <n> pruebas	
	<b>Fr:</b> Contient une quantité suffisante pour <n> tests	
	<b>It:</b> Contenuto sufficiente per <n> test	
	<b>Pt:</b> Suficiente para <n> testes	
	<b>En:</b> Consult Instructions for Use	5.4.3 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> Gebrauchsanweisung beachten	
	<b>Es:</b> Consultar las instrucciones de uso	
	<b>Fr:</b> Consultez le mode d'emploi	
	<b>It:</b> Consultare le istruzioni per l'uso	
	<b>Pt:</b> Consultar as instruções de utilização	
	<b>En:</b> Version of Instructions for Use	Proprietary
	<b>De:</b> Version der Gebrauchsanweisung	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Versión de las instrucciones de uso	Confidencial
	<b>Fr:</b> Version du mode d'emploi	Propriétaire
	<b>It:</b> Versione delle istruzioni per l'uso	Proprietario
	<b>Pt:</b> Versão das instruções de utilização	Proprietário

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Internet URL address to access the electronic instructions for use	Proprietary
	<b>De:</b> Internet-URL-Adresse zum Zugriff auf die elektronische Dokumentation	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Dirección URL de Internet para acceder a las instrucciones electrónicas de uso	Confidencial
	<b>Fr:</b> Adresse URL internet d'accès au mode d'emploi en ligne	Propriétaire
	<b>It:</b> Indirizzo internet URL per accedere alle istruzioni per l'uso elettroniche	Proprietario
	<b>Pt:</b> Endereço de URL na Internet para aceder às instruções de utilização eletrónicas	Proprietário
	<b>En:</b> Revision	Proprietary
	<b>De:</b> Revision	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Revisión	Confidencial
	<b>Fr:</b> Révision	Propriétaire
	<b>It:</b> Revisione	Proprietario
	<b>Pt:</b> Revisão	Proprietário
	<b>En:</b> <i>In vitro</i> diagnostic medical device	5.5.1 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> <i>In-vitro</i> -Diagnostikum	
	<b>Es:</b> Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	
	<b>Fr:</b> Dispositif médical réservé au diagnostic <i>in vitro</i>	
	<b>It:</b> Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>	
	<b>Pt:</b> Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>	

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Unique Device Identifier <b>De:</b> Eindeutige Produktkennung <b>Es:</b> Identificador de dispositivo único <b>Fr:</b> Identifiant de dispositif unique <b>It:</b> Identificatore univoco del dispositivo <b>Pt:</b> Identificação única do dispositivo	5.7.10 <sup>b</sup>
<b>RxOnly</b>	<b>En:</b> Prescription device (US only) <b>De:</b> Verschreibungspflichtiges Medizinprodukt (nur USA) <b>Es:</b> Dispositivo de prescripción médica (solo EE. UU.) <b>Fr:</b> Dispositif soumis à prescription (États-Unis uniquement) <b>It:</b> Dispositivo su prescrizione (solo USA) <b>Pt:</b> Dispositivo de prescrição (apenas nos EUA)	FDA <sup>c</sup>
	<b>En:</b> CE Marking <b>De:</b> CE-Zeichen <b>Es:</b> Marca CE <b>Fr:</b> Marquage CE <b>It:</b> Marchio CE <b>Pt:</b> Marca CE	EU IVDR <sup>d</sup>

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> CE Marking with Notified Body <b>De:</b> CE-Zeichen mit der benannten Stelle <b>Es:</b> Marca CE con número de identificación del organismo notificado <b>Fr:</b> Marquage CE avec mention de l'organisme notifié <b>It:</b> Marchio CE con Organismo Notificato <b>Pt:</b> Marca CE com órgão notificado	EU IVDR <sup>d</sup>
	<b>En:</b> Keep away from sunlight <sup>e</sup> <b>De:</b> Vor Sonnenlicht schützen <sup>e</sup> <b>Es:</b> Mantener alejado de la luz solar <sup>e</sup> <b>Fr:</b> Tenir à l'écart des rayons directs du soleil <sup>e</sup> <b>It:</b> Tenere lontano dalla luce del sole <sup>e</sup> <b>Pt:</b> Manter afastado da luz solar <sup>e</sup>	5.3.2 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Temperature limit <b>De:</b> Temperaturbereich <b>Es:</b> Límite de temperatura <b>Fr:</b> Seuil de température <b>It:</b> Limite di temperatura <b>Pt:</b> Limite de temperatura	5.3.7 <sup>a</sup>

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Lower limit of temperature <b>De:</b> Unterer Temperaturgrenzwert <b>Es:</b> Límite inferior de temperatura <b>Fr:</b> Seuil inférieur de température <b>It:</b> Limite inferiore di temperatura <b>Pt:</b> Limite inferior de temperatura	5.3.5 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Upper limit of temperature <b>De:</b> Oberer Temperaturgrenzwert <b>Es:</b> Límite superior de temperatura <b>Fr:</b> Seuil supérieur de température <b>It:</b> Limite superiore di temperatura <b>Pt:</b> Limite superior de temperatura	5.3.6 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Do not freeze <b>De:</b> Nicht einfrieren <b>Es:</b> No congelar <b>Fr:</b> Ne pas congeler <b>It:</b> Non congelare <b>Pt:</b> Não congelar	Proprietary Urheberrechtlich geschützt Confidencial Propriétaire Proprietario Proprietário
	<b>En:</b> Do not re-use <b>De:</b> Nicht wiederverwenden <b>Es:</b> No reutilizar <b>Fr:</b> Ne pas réutiliser <b>It:</b> Non riutilizzare <b>Pt:</b> Não reutilizar	5.4.2 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> This way up <b>De:</b> Diese Seite ist oben <b>Es:</b> Este lado hacia arriba <b>Fr:</b> Ce côté vers le haut <b>It:</b> Lato verso l'alto <b>Pt:</b> Este lado para cima	0623 <sup>f</sup>

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>En:</b> Recycle <b>De:</b> Recyceln <b>Es:</b> Reciclar <b>Fr:</b> Recycler <b>It:</b> Riciclare <b>Pt:</b> Reciclar	1135 <sup>f</sup>
	<b>En:</b> Caution <b>De:</b> Vorsicht <b>Es:</b> Precaución <b>Fr:</b> Avertissement <b>It:</b> Cautela <b>Pt:</b> Precaução	5.4.4 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Biological risks <b>De:</b> Biogefährdend <b>Es:</b> Riesgos biológicos <b>Fr:</b> Risques biologiques <b>It:</b> Rischi biologici <b>Pt:</b> Riscos biológicos	5.4.1 <sup>a</sup>
	<b>En:</b> Document face up <sup>g</sup> <b>De:</b> Dokument mit Deckblatt nach oben <sup>g</sup> <b>Es:</b> Documento «face up» <sup>g</sup> <b>Fr:</b> Document, face vers le haut <sup>g</sup> <b>It:</b> Documento rivolto verso l'alto <sup>g</sup> <b>Pt:</b> Documento virado para cima <sup>g</sup>	1952 <sup>f</sup>
	<b>En:</b> Common Units <b>De:</b> Konventionelle Einheiten <b>Es:</b> Unidades comunes <b>Fr:</b> Unités communes <b>It:</b> Unità standard <b>Pt:</b> Unidades comuns	Proprietary Urheberrechtlich geschützt Confidencial Propriétaire Proprietario Proprietário
	<b>En:</b> International System of Units <b>De:</b> Internationales Einheitssystem <b>Es:</b> Sistema Internacional de Unidades <b>Fr:</b> Système international d'unités <b>It:</b> Unità del sistema internazionale <b>Pt:</b> Sistema internacional de unidades	Proprietary Urheberrechtlich geschützt Confidencial Propriétaire Proprietario Proprietário

Symbol	Symbol Title	Source
YYYY-MM-DD	<b>En:</b> Date format (year-month-day)	N/A
	<b>De:</b> Datumsformat (Jahr-Monat-Tag)	
	<b>Es:</b> Formato de fecha (año-mes-día)	
	<b>Fr:</b> Format de date (année-mois-jour)	
	<b>It:</b> Formato data (anno-mese-giorno)	
	<b>Pt:</b> Formato de data (ano-mês-dia)	
YYYY-MM	<b>En:</b> Date format (year-month)	N/A
	<b>De:</b> Datumsformat (Jahr-Monat)	
	<b>Es:</b> Formato de fecha (año-mes)	
	<b>Fr:</b> Format de date (année-mois)	
	<b>It:</b> Formato data (anno-mese)	
	<b>Pt:</b> Formato da data (ano-mês)	
<b>BEAD PACK</b>	<b>En:</b> Bead pack	Proprietary
	<b>De:</b> Bead-Packung	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Paquete de microesferas	Confidencial
	<b>Fr:</b> Jeu de billes	Propriétaire
	<b>It:</b> Pack sfera	Proprietario
	<b>Pt:</b> Pack de esferas	Proprietário
<b>TEST UNIT</b>	<b>En:</b> Test unit	Proprietary
	<b>De:</b> Testeinheit	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Unidad de prueba	Confidencial
	<b>Fr:</b> Unité de test	Propriétaire
	<b>It:</b> Unità test	Proprietario
	<b>Pt:</b> Unidade de teste	Proprietário
<b>REAG WEDGE</b>	<b>En:</b> Reagent wedge	Proprietary
	<b>De:</b> Reagenzbehälter	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Vial de reactivo	Confidencial
	<b>Fr:</b> Cartouche de réactif	Propriétaire
	<b>It:</b> Flacone reagente	Proprietario
	<b>Pt:</b> Recipiente de reagente	Proprietário
<b>ADJUSTOR</b>	<b>En:</b> Adjustor	Proprietary
	<b>De:</b> Kalibrator	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Ajustador	Confidencial
	<b>Fr:</b> Ajusteur	Propriétaire
	<b>It:</b> Regolatore	Proprietario

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>Pt:</b> Ajuste	Proprietário
<b>ADJUSTOR</b>   L	<b>En:</b> Adjustor, low	Proprietary
	<b>De:</b> Kalibrator, niedrig	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Ajustador, bajo	Confidencial
	<b>Fr:</b> Ajusteur, bas	Propriétaire
	<b>It:</b> Regolatore, basso	Proprietario
	<b>Pt:</b> Ajuste, baixo	Proprietário
<b>ADJUSTOR</b>   H	<b>En:</b> Adjustor, high	Proprietary
	<b>De:</b> Kalibrator, hoch	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Ajustador, alto	Confidencial
	<b>Fr:</b> Ajusteur, haut	Propriétaire
	<b>It:</b> Regolatore, alto	Proprietario
	<b>Pt:</b> Ajuste, alto	Proprietário
<b>ADJUSTOR</b>   AB	<b>En:</b> Adjustor antibody	Proprietary
	<b>De:</b> Kalibrator-Antikörper	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Anticuerpo de ajustador	Confidencial
	<b>Fr:</b> Anticorps d'ajusteur	Propriétaire
	<b>It:</b> Regolatore, anticorpo	Proprietario
	<b>Pt:</b> Anticorpo do ajuste	Proprietário
<b>DIL</b>	<b>En:</b> Sample diluent	Proprietary
	<b>De:</b> Probenverdünnungslösung	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Diluyente de muestras	Confidencial
	<b>Fr:</b> Diluant échantillon	Propriétaire
	<b>It:</b> Diluente campione	Proprietario
	<b>Pt:</b> Diluente de amostras	Proprietário
<b>CONTROL</b>	<b>En:</b> Control	5.5.2 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> Kontrolle	
	<b>Es:</b> Control	
	<b>Fr:</b> Contrôle	
	<b>It:</b> Controllo	
	<b>Pt:</b> Controllo	
<b>CONTROL</b>   +	<b>En:</b> Positive control	5.5.4 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> Positive Kontrolle	
	<b>Es:</b> Control positivo	
	<b>Fr:</b> Contrôle positif	
	<b>It:</b> Controllo positivo	
	<b>Pt:</b> Controllo positivo	
<b>CONTROL</b>   +   L	<b>En:</b> Low Positive control	Proprietary
	<b>De:</b> Niedrig-positive Kontrolle	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Control positivo bajo	Confidencial
	<b>Fr:</b> Contrôle faiblement positif	Propriétaire
	<b>It:</b> Controllo positivo basso	Proprietario

Symbol	Symbol Title	Source
	<b>Pt:</b> Controlo positivo baixo	Proprietário
<b>CONTROL -</b>	<b>En:</b> Negative control	5.5.3 <sup>a</sup>
	<b>De:</b> Negative Kontrolle	
	<b>Es:</b> Control negativo	
	<b>Fr:</b> Contrôle négatif	
	<b>It:</b> Controllo negativo	
	<b>Pt:</b> Controlo negativo	
<b>CONTROL AB</b>	<b>En:</b> Control antibody	Proprietário
	<b>De:</b> Kontroll-Antikörper	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Anticuerpo de control	Confidencial
	<b>Fr:</b> Anticorps de contrôle	Propriétaire
	<b>It:</b> Anticorpo di controllo	Proprietário
	<b>Pt:</b> Anticorpo do controlo	Proprietário
<b>PRE A</b>	<b>En:</b> Pretreatment solution	Proprietário
	<b>De:</b> Pretreatment-Lösung	Urheberrechtlich geschützt
<b>PRE B</b>	<b>Es:</b> Solución Pretreatment	Confidencial
	<b>Fr:</b> Solution Pretreatment	Propriétaire
	<b>It:</b> Soluzione Pretreatment	Proprietário
	<b>Pt:</b> Solução Pretreatment	Proprietário
	<b>En:</b> Chemiluminescent Substrate	Proprietário
<b>SUBS</b>	<b>De:</b> Chemilumineszenz-Substrat	Urheberrechtlich geschützt
	<b>Es:</b> Sustrato quimioluminiscente	Confidencial
	<b>Fr:</b> substrat chimiluminescent	Propriétaire
	<b>It:</b> Substrato chemiluminescente	Proprietário
	<b>Pt:</b> Substrato quimioluminescente	Proprietário

a International Standard Organization (ISO). ISO 15223-1 Medical Devices- Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied. / **De:** International Standard Organization (ISO). ISO 15223-1 Medizinprodukte – Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen. / **Es:** Organización Internacional de Normalización (ISO). ISO 15223-1 Productos sanitarios: Símbolos para utilizar en las etiquetas, el etiquetado y la información que se va a suministrar. / **Fr:** Organisation internationale de normalisation (ISO). ISO 15223-1

Dispositifs médicaux –Symboles à utiliser avec les étiquettes, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux. / **It:** International Standard Organization (ISO). ISO 15223-1 Dispositivi medici - Simboli da utilizzare nelle etichette del dispositivo medico, nell'etichettatura e nelle informazioni che devono essere fornite. / **Pt:** Organização Internacional de Normalização (ISO). ISO 15223-1 Dispositivos Médicos - Símbolos a utilizar com rótulos de dispositivos médicos, rotulagem e informação a fornecer.

b ISO 15223-1:2020-04

c Federal Register. Vol. 81, No 115. Wednesday, June 15, 2016. Rules and Regulations: 38911. / **De:** Federal Register. Bd. 81, Nr. 115. Mittwoch, 15 Juni 2016. Regeln und Vorschriften: 38911. / **Es:** Registro federal. Vol. 81, n.º 115. Miércoles, 15 de junio de 2016. Normas y reglamentos: 38911. / **Fr:** Registre fédéral américain. Vol. 81, n.º 115. Mercredi 15 juin 2016. Règles et réglementations : 38911. / **It:** Registro federale. Vol. 81, N. 115. mercoledì 15 giugno 2016. Norme e regolamenti: 38911. / **Pt:** Registo Federal. Vol. 81, N.º 115. Quarta-feira, 15 de junho de 2016. Regras e Regulamentos: 38911.

d IVDR REGULATION (EU) 2017/746 / **De:** IVDR-VERORDNUNG (EU) 2017/746 / **Es:** REGLAMENTO IVDR (EU) 2017/746 / **Fr:** RÈGLEMENT RELATIF AUX DISPOSITIFS MÉDICAUX DE DIAGNOSTIC *IN VITRO* (UE) 2017/746 / **It:** REGOLAMENTO IVDR (UE) 2017/746 / **Pt:** REGULAMENTO (UE) 2017/746 relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*

e Per ISO 15223-1 5.3.2, this symbol can also mean "Keep away from heat". / **De:** Laut ISO 15223-1 5.3.2 kann dieses Symbol auch „Vor Hitze schützen“ bedeuten. / **Es:** De conformidad con la norma ISO 15223-1 5.3.2, este símbolo también puede significar: "Mantener alejado de fuentes de calor". / **Fr:** Selon la norme ISO 15223-1 5.3.2, ce symbole peut également signifier « Tenir à l'écart de la chaleur ». / **It:** Secondo lo standard ISO 15223-1 5.3.2, questo simbolo può indicare anche "Tenere lontano da fonti di calore". / **Pt:** De acordo com a norma ISO 15223-1 5.3.2, este símbolo também pode significar "Manter afastado do calor".

f International Standard Organization (ISO). ISO 7000 Graphical symbols for use on equipment. / **De:** International Standard Organization (ISO). ISO 7000 Graphische Symbole auf Einrichtungen. / **Es:** Organización Internacional de Normalización (ISO). ISO 7000 Símbolos gráficos para utilizar en equipos. / **Fr:** Organisation internationale de normalisation (ISO). ISO 7000 Symboles graphiques utilisables sur le matériel. / **It:** International Standard Organization (ISO). ISO 7000 Simboli grafici da utilizzare sulle apparecchiature. / **Pt:** Organização Internacional de Normalização (ISO). ISO 7000 Símbolos gráficos para uso em equipamento.

g Indicates Assay-eNote / **De:** Weist auf Assay-eNote hin / **Es:** Indica nota electrónica (eNote) del ensayo / **Fr:** Indique une eNote relative à un essai / **It:** Indica Metodo-Nota elettronica (eNote) / **Pt:** Indica uma Nota eletrónica (eNote) de ensaio