



CMV IgM

**For the Qualitative Detection of
IgM Antibodies to Cytomegalovirus (CMV)
in Human Serum and Plasma**

For use on IMMULITE® 2000 systems

SIEMENS

IMMULITE® 2000 CMV IgM

English

Intended Use: For *in vitro* diagnostic use with the IMMULITE® 2000 Systems Analyzers — for the qualitative detection of IgM antibodies to cytomegalovirus (CMV) in human serum or plasma (EDTA or heparinized), as an aid in the determination of an acute CMV infection.

This product has been licensed in Canada for diagnostic purposes and has not been licensed for blood donor screening.

Catalog Numbers: **L2KCM2** (200 tests)

Test Code: **CMM** Color: **Dark Green**

Summary and Explanation

Cytomegalovirus (CMV), a member of the herpes virus family, is found throughout the world. Humans of all ages are susceptible and infection is spread through sexual contact, direct exposure to infected body fluids, blood transfusions and organ transplants.^{1,2,5,6} The majority of infections are asymptomatic; however, CMV infections can be severe in neonates and immunocompromised individuals.^{6,7} Infection can also be severe in patients with congenital or acquired cellular immune defects, including cancer patients, organ recipients and AIDS patients.^{5,6,8}

CMV is the most common congenital infection, infecting between 0.5 and 2.5 percent of newborn infants. Five percent of these will develop classic cytomegalic inclusion disease with jaundice, pneumonia and central nervous system disorder. Infected infants may be asymptomatic at birth, but can develop neurological problems later in life.^{3,4}

Between 40 and 100 percent of people have detectable antibody,⁹ with the prevalence highest in developing countries. The presence of IgM antibody is a reliable indicator of an active infection.

Principle of the Procedure

IMMULITE 2000 CMV IgM is a solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent three-step immunoassay. The solid phase (bead) is coated with inactivated, purified CMV antigen (strain AD-169 from infected cell lysates). The liquid phase consists of three reagents: 1) polyclonal goat anti-human IgG antibody in buffer, 2) polyclonal goat anti-human IgG antibody in buffer, and 3) alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal goat anti-human IgM antibody in buffer.

In the first cycle, the patient sample and polyclonal goat anti-human IgG antibody are incubated together without bead for 30 minutes. During this time, anti-IgG antibodies block IgG from the patient sample.

In the second cycle, the pretreated sample and polyclonal goat anti-human IgG antibody are transferred to the second reaction tube. Anti-IgG antibodies block remaining IgG from patient sample from binding to the CMV antigen on the bead. During this time, IgM specific for CMV in the sample binds to CMV antigen on the bead. Unbound sample and reagent are then removed by centrifugal washes.

In the third cycle, the enzyme conjugated polyclonal goat anti-human IgM antibody is added to the second reaction tube. The enzyme conjugate binds to immobilized IgM to form the antibody sandwich complex. The unbound enzyme conjugate is removed by centrifugal washes. Finally, chemiluminescent substrate is added to the reaction tube and the signal is generated in proportion to the bound enzyme.

Incubation Cycles: 3 × 30 minutes

Specimen Collection

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

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

Samples that 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 CMV IgM 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 (EDTA or heparinized)

Storage: 3 days at 2–8°C or 6 months at –20°C.¹²

No predilution is required for patient samples.

Warnings and Precautions

For *in vitro* diagnostic use.



CAUTION! POTENTIAL BIOHAZARD

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

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



**H319,
H302 + H312,
H412**

**P280, P264,
P273, P305 +
P351 + P338,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Warning! Causes serious eye irritation. Harmful if swallowed or in contact with skin. Harmful to aquatic life with long lasting effects. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Wash hands thoroughly after handling. Avoid release to the environment. IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. IF ON SKIN: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: tetrasodium ethylene diamine tetraacetate, aminocaproic acid; CMV IgM Reagent Wedge
Contains: sodium azide; CMV IgM Adjustor, CMV IgM Controls

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.

The CMV IgM Adjustor and Controls supplied with the kit should be fully dissolved after reconstitution. Failure to ensure the homogeneity of the solution may result in poor reproducibility of results.

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

The bead is coated with *inactivated* CMV antigen. However, caution is advised because of the possible presence of residual virus when working with, or disposing of, the materials supplied.

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

Water: Use distilled or deionized water.

Materials Supplied

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

CMV IgM Bead Pack (L2CM12)

With barcode. 200 beads, coated with inactivated, purified CMV antigen (strain AD-169 from infected cell lysates). Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KCM2: 1 pack

CMV IgM Reagent Wedge (L2CMA2)

With barcode. Reagent A containing 17.5 mL of a buffer solution with polyclonal goat anti-human IgG, in buffer. Reagent B containing 11.5 mL of a buffer solution with polyclonal goat anti-human IgG, in buffer. Reagent C containing 11.5 mL of alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to polyclonal goat anti-human IgM antibody, in buffer. Stable at 2–8°C until expiration date.

L2KCM2: 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.

CMV IgM Adjustor (L2CMJ3)

One vial of lyophilized human serum with IgM reactive to CMV, with preservative. Reconstitute with **2.0 mL** distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion until the lyophilized material is fully dissolved. (No further dilution is required.) Stable at 2–8°C for 14 days after reconstitution, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KCM2: 1 vial

Before making an adjustment, place the appropriate Aliquot Labels (supplied with the kit) on test tubes so that the barcodes can be read by the on-board reader.

CMV IgM Controls (LCMC1, LCMC2)

LCMC1: (Negative Control): One vial of lyophilized human serum with IgM nonreactive with CMV, with preservative.

LCMC2: (Positive Control): One vial of lyophilized human serum with IgM reactive with CMV, with preservative. Reconstitute each vial with **2.0 mL** distilled or deionized water. Mix by gentle swirling or inversion until the lyophilized material is fully dissolved. Stable at 2–8°C for 14 days after reconstitution, or for 6 months (aliquotted) at –20°C.

L2KCM2: 1 set

Refer to the control insert for the ratio ranges.

No predilution is required for CMV IgM Adjustor and CMV IgM Controls.

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.

Kit Components Supplied Separately

L2SUBM: Chemiluminescent Substrate

L2PWSM: Probe Wash

L2KPM: Probe Cleaning Kit

LRXT: Reaction Tubes (disposable)

Also Required

Distilled or deionized water; test tubes; controls

Assay Procedure

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

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

Recommended Adjustment Interval:
2 weeks

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

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

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 results (reactive / nonreactive / indeterminate) and signal/cutoff (s/co) ratio 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.

Interpretation of Results

The cutoff of the IMMULITE 2000 CMV IgM 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 ≥ 1.1) indicates that the patient sample is reactive and that CMV IgM antibodies were detected in the sample.

A result of “**Nonreactive**” (ratio of < 0.9) indicates that the patient sample is nonreactive and that CMV IgM antibodies were not detected in the 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 IgM antibodies to CMV virus is an indication of recent exposure to the virus.

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

The results reported by the laboratory to the physician should include: “The following results were obtained with the IMMULITE 2000 CMV IgM EIA. Results obtained from other manufacturers’ assay methods may not be used interchangeably.”

Expected Values

Individuals with active CMV infection will exhibit detectable levels of IgM antibody at the time of the onset of symptoms. Levels of IgM antibodies to CMV will subsequently decline and are undetectable after several months.

Limitations

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 a primary infection, or reactivation of a past infection, can also be determined by isolation of the virus in tissue culture.^{3,9}

For the determination of seroconversion from *nonreactive* to *reactive*, a second serum sample should be drawn three to four weeks after the acute, nonreactive sample, during the convalescent stage of the infection. The acute phase sample should be stored and tested in parallel with the convalescent sample.

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

A rise in CMV antibody level may occur in patients with measles, varicella-zoster virus (VZV) or herpes simplex virus (HSV) due to antigenic crossreactivity within the herpes virus family. Patients with acute EBV (Epstein-Barr Virus) infection may show increased reactivity to other viruses, including CMV.

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

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

Antibodies to human IgG have been added to the reagents to remove specific IgG and rheumatoid factors which may cause false reactive responses.

Heterophilic antibodies in human serum/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.

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

Specificity: A study was conducted to evaluate whether the measurement of cytomegalovirus IgM antibody is affected by closely related microorganisms. Sera containing antibodies to rheumatoid factor ($n = 10$), syphilis ($n = 10$), *Toxoplasma* ($n = 20$), Epstein-Barr virus ($n = 10$), varicella zoster virus ($n = 10$) and rubella ($n = 10$) were tested by IMMULITE 2000 CMV IgM. Sixty-six out of 70 samples yielded nonreactive results. Two out of 70 samples (1 syphilis and 1 VZV) yielded indeterminate results, and 2 out of 70 samples (1 *Toxoplasma* and 1 EBV) yielded positive results. These 4 samples were further tested by a commercially available CMV IgM assay from VIDAS and yielded 2 equivocal results (1 syphilis and 1 *Toxoplasma*), and 2 confirmed positive results (1 EBV and 1 VZV).

Bilirubin: Presence of 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 522 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.

Alternate Sample Type: To assess the effect of alternate sample types, blood was collected from 40 volunteers into plain, heparinized, EDTA and Becton Dickinson SST[®] plastic vacutainer tubes. 10 of the matched samples were spiked with various concentrations of CMV IgM, to obtain values throughout the calibration range of the assay, and then assayed by the IMMULITE 2000 CMV IgM procedure.

(Heparin) = 0.98 (Serum) – 0.024
 $r = 0.997$

(EDTA) = 1.08 (Serum) – 0.055
 $r = 0.988$

(SST) = 0.99 (Plain Tubes) – 0.020
 $r = 0.996$

Means:
0.75 (Serum)
0.79 (Heparin)
0.77 (SST)
0.74 (EDTA)

Clinical Performance: Clinical investigations evaluated the performance of the IMMULITE 2000 CMV IgM assay in comparison to VIDAS CMV IgM (bioMerieux, Marcy d'Etoile, France). The study included a total of 523 samples from pregnant women, transplant patients, and patients with potential crossreacting diseases or conditions; samples submitted for routine CMV serology testing; and samples from seroconversion panels.

Further analysis including CMV IgM/IgG immunoblot and Epstein-Barr (EBV) virus testing was performed on samples initially (retrospectively) identified as CMV IgM reactive. Of the 116 samples tested, 69 were identified as primary CMV infection, 13 as latent CMV infection, 24 as primary, latent or reactivated EBV infection, and 10 were resolved as CMV IgM negative.

The overall resolved agreement between IMMULITE 2000 and VIDAS is presented in Table 1. More detailed comparison of IMMULITE 2000 and VIDAS results for the samples with potential crossreacting agents is presented in Table 2.

Table 1

Sample Type	VIDAS									Total
	R			I			NR			
	IMMULITE 2000									
	R	I	NR	R	I	NR	R	I	NR	
Pregnant	2	1	0	0	0	2	0	1	152	158
Transplant patients	29	0	1	1	0	1	0	0	5	37
Total CMV IgM negative	0	1	5	1	0	3	0	0	130	140
Primary CMV infection	65	1	1	0	0	1	0	0	0	68
Latent CMV infection	2	1	8	0	0	2	0	0	0	13
BBI sero-conversion panels	5	0	0	0	0	0	0	0	10	15
Total	103	4	15	2	0	9	0	1	297	431
Crossreactives (see Table 2)	13	1	7	0	0	8	0	0	63	92
Overall Total	116	5	22	2	0	17	0	1	360	523

R = Reactive
I = Indeterminate
NR = Nonreactive

All samples excluding crossreactive cases:
Overall agreement: 92.8% (400/431); Positive agreement: 84.4% (103/122); Negative agreement: 99.7% (297/298)

Pregnant cases:

Overall agreement: 97.5% (154/158);
Positive agreement: insufficient number of samples;
Negative agreement: 99.3% (152/153)

Transplant cases:

Overall agreement: 91.9% (34/37);
Positive agreement: 96.7% (29/30);
Negative agreement: 100% (5/5)

Primary CMV cases:

Overall agreement: 95.6% (65/68);
Positive agreement: 97.0% (65/67);
Negative agreement: insufficient number of samples

Table 2: Crossreactives

Disease state	Total n	IMMULITE 2000:	VIDAS
Rheumatoid Factor (+)	36	34/36 nonreactive	34/36 nonreactive
<i>Toxoplasma</i> IgM* (+)	8	7/8 nonreactive	6/8 nonreactive
Primary, latent or reactivated EBV*	47	37/49 nonreactive	23/49 nonreactive

* One patient was positive for both *Toxoplasma* IgM and EBV

References

1) Drew WL. Herpesviridae: cytomegalovirus. In: Lennette EH, Halonen P, Murphy FA, editors. Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice, volume II, viral, rickettsial and chlamydial diseases. New York: Springer-Verlag, 1988: 247-60. 2) Ho M. Characteristics of cytomegalovirus. In: Greenough WB, Merigan TC, editors. Cytomegalovirus biology and infection: current topics in infectious disease. New York: Plenum, 1982: 9-32. 3) Hodinka RL, Friedman HM. Human cytomegalovirus. In: Balows A, Hausler, Jr WJ, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of clinical microbiology, 5th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991: 829-37. 4) Reynolds DW, et al. Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infections. In: Lennette EH, Schmidt NJ, editors. Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections, 5th ed. Washington: American Public Health Association, 1979: 399-439. 5) Van der Bij W, et al. Antigen test for early diagnosis of active cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. J Heart Transplant 1988;7:106-9. 6) Zaia JA. Epidemiology and pathogenesis of cytomegalovirus disease. Seminars in Hematology 1990;27:5-10. 7) Yow MD. Congenital cytomegalovirus disease: a now problem. J Infect Dis 1989;159:163-7. 8) Miller H, et al. Prospective study of cytomegalovirus

antigenemia in allograft recipients. J Clin Microbiol 1991;29:1054-5. 9) Wiedbrauk DL, Johnston SLG. Manual of clinical virology. New York: Raven Press, 1993: 82-91. 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, Wayne, PA: NCCLS, 1998. 11) Baltz ML, Searcy RL. Clinical significance and advanced serologic diagnosis of ToRCH infections. Am Clin Lab 1994;March/April:18-23. 12) Tietz NW, editor. Clinical guide to laboratory tests. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995:358. 13) Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR, 1988;37:377-82, 387-8. 14) Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3. 15) Federal Occupational Safety and Health Administration, Bloodborne Pathogens Standard, 29 CFR 1910.1030.

Technical Assistance

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

www.siemens.com/diagnostics

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

Tables and Graphs

Precision (ratio)

	Mean ³	Within-Run ¹		Total ²	
		SD ⁴	CV ⁵	SD	CV
1	0.07	0.01	14.3%	0.01	14.3%
2	0.14	0.03	21.4%	0.03	21.4%
3	0.90	0.06	6.7%	0.07	7.8%
4	1.06	0.05	4.7%	0.09	8.5%
5	1.31	0.07	5.3%	0.09	6.9%
6	2.33	0.11	4.7%	0.15	6.4%
7	2.36	0.07	3.0%	0.12	5.1%
8	8.65	0.31	3.6%	0.51	5.9%

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

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

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

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

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

Deutsch

IMMULITE 2000 CMV IgM

Anwendung: Zur *in vitro*-Diagnostik unter Verwendung der IMMULITE 2000 Systeme — zum qualitativen Nachweis von IgM-Antikörpern gegen das Zytomegalievirus (CMV) in humanem Serum oder Plasma (EDTA oder Heparin) als Hilfsmittel zum Nachweis einer akuten CMV-Infektion.

Artikelnummern: **L2KCM2** (200 Tests)

Testcode: **CMM** Farbe: **dunkelgrün**

Klinische Relevanz

Das CMV gehört zur Gattung der Herpesviren und ist weltweit zu finden. Eine Infektionsanfälligkeit besteht bei Menschen jeden Alters. Die Übertragung erfolgt über sexuellen Kontakt, direkten Kontakt mit infizierten Körperflüssigkeiten, Bluttransfusionen oder Organtransplantate.^{1,2,5,6} Zwar bleiben die meisten Zytomegalie-Infektionen beschwerdefrei, neugeborene Kinder sowie immungeschwächte Patienten können jedoch schwer daran erkranken.^{6,7} Schwere Infektionen sind auch bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen zellulären Immundefekten – wie z.B. Krebspatienten, Organempfängern und AIDS-Patienten – möglich.^{5,6,8}

Zytomegalie ist eine der häufigsten kongenitalen Infektionen und betrifft 0,5–2,5% aller neugeborenen Kleinkinder. In 5% dieser Fälle kommt es zur klassischen zytomegalen

Einschlusskörperkrankheit mit Gelbsucht, Lungenentzündung und zentralnervösen Erkrankungen. Infizierte Kleinkinder sind häufig bei der Geburt beschwerdefrei, entwickeln aber im späteren Leben neurologische Syndrome.^{3,4}

40–100% aller Menschen zeigen nachweisbare Antikörper,⁹ wobei die Prävalenz in den Entwicklungsländern am höchsten ist. Das Vorliegen von IgM-Antikörpern ist ein zuverlässiger Indikator für eine aktive Infektion.

Methodik

Der IMMULITE 2000 CMV IgM ist ein Festphasen-, enzymmarkierter, 3-Schritt-Chemilumineszenz-Immunoassay. Die Festphase (Kugel) ist mit inaktiviertem, gereinigtem CMV-Antigen (Stamm AD-169 aus infizierten Zelllysaten) beschichtet. Die Flüssigphase besteht aus drei Reagenzien: 1) Polyklonaler Ziegen-anti-human IgG Antikörper in Pufferlösung. 2) Polyklonaler Ziegen-anti-human IgG Antikörper in Pufferlösung und 3) polyklonaler Ziegen anti-human IgM Antikörper konjugiert mit Alkalischer Phosphatase (aus Rinderkalbsdarm) in Pufferlösung.

Im ersten Zyklus werden die Patientenprobe und der polyklonale Ziegen-anti-human IgG Antikörper zusammen, ohne Kugel, für 30 Minuten inkubiert. Während dieser Zeit blockieren die anti-IgG Antikörper das IgG in der Patientenprobe

Im zweiten Zyklus werden die vorbehandelte Patientenprobe und der polyklonale Ziegen-anti-human IgG Antikörper in ein zweites Reaktionsröhrchen überführt. Die blockierenden anti-IgG Antikörper hindern verbliebenes IgG an der Bindung an CMV Antigen auf der Kugel. Während dieser Zeit bindet CMV spezifisches IgM aus der Patientenprobe an das CMV Antigen auf der Kugel. Ungebundenes Probenmaterial und Reagenz werden dann durch zentrifugales Waschen entfernt.

Im dritten Zyklus wird enzyme-konjugierter polyklonaler Ziegen-anti human IgM Antikörper in das zweite Reaktionsröhrchen zugegeben. Das Enzymkonjugat bindet an das immobilisierte IgM und bildet einen Antikörper-Sandwichkomplex.

Ungebundenes Enzymkonjugat wird durch zentrifugales Waschen entfernt. Zuletzt wird das Chemilumineszenzsubstrat in das Reaktionsröhrchen gegeben, das dann, proportional zur Menge des gebundenen Enzyms, ein Signal produziert.

Inkubationszyklen: 3 × 30 Minuten

Probengewinnung

Der Einsatz einer Ultrazentrifuge wird zur Klärung von lipämischen Proben empfohlen.

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

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 Gerinnseln vorzubeugen, ist sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der Zentrifugation der Proben vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere Proben von Patienten unter Antikoagulantientherapie können eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Blutentnahmeröhrchen von verschiedenen Herstellern können differierende Werte verursachen. Dies hängt von den verwendeten Materialien und Additiven (Gel oder physische Trennbarrieren, Gerinnungsaktivatoren und/oder Antikoagulantien) ab. IMMULITE 2000 CMV IgM sind nicht mit allen möglichen Röhrchenvariationen ausgetestet worden. Details der getesteten Röhrchenarten sind dem Kapitel „Alternative Probenarten“ zu entnehmen.

Erforderliche Menge: 10 µl Serum oder Plasma (EDTA oder Heparin)

Lagerung: 3 Tage bei 2–8°C oder 6 Monate bei –20°C haltbar.¹²

Patientenproben müssen nicht verdünnt werden.

Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Zur *in vitro*-Diagnostik.



VORSICHT! BIOLOGISCHES RISIKOMATERIAL

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

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



**H319,
H302 + H312,
H412**

**P280, P264,
P273, P305 +
P351 + P338,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501**

Warnung! Verursacht schwere Augenreizung. Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Hautkontakt. Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. Schutzhandschuhe/ Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Nach Gebrauch Hände gründlich waschen. Freisetzung in die Umwelt vermeiden. BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell Vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: Tetranatrium-ethylendiamintetraacetat, Aminocaprinsäure; CMV IgM Reagenzbehälter
Enthält: Natriumazid; CMV IgM Kalibrator, CMV IgM Kontrollen

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 befundet.

Der/die im Lieferumfang des Testsystems enthaltene Kalibrator sowie die Kontrolle(n) sind nach dem Rekonstituieren vollständig aufzulösen. Ist die Homogenität der Lösung nicht

sichergestellt, so kann dies die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen.

Bestimmten Komponenten wurde Natriumazid (< 0,1 g/dl) hinzugefügt. Um die Bildung von explosiven Metallaziden in Blei- und Kupferrohren zu vermeiden, sollten die Reagenzien nur zusammen mit großen Wassermengen in die Kanalisation gespült werden.

Die Kugeln sind mit *inaktiviertem* CMV-Antigen beschichtet. Wegen des potenziellen Vorhandenseins überlebender Mikroorganismen ist jedoch beim Arbeiten mit und beim Entsorgen von den im Lieferumfang enthaltenen Materialien Vorsicht geboten.

Chemilumineszenz-Substrat: Kontamination und direkte Sonneneinstrahlung vermeiden. (Siehe Packungsbeilage.)

Wasser: Destilliertes oder deionisiertes Wasser verwenden.

Im Lieferumfang enthalten

Die Bestandteile sind aufeinander abgestimmt. Die Aufkleber auf der Innenverpackung werden zur Testdurchführung gebraucht.

CMV IgM Kugel-Container (L2CM12)

Der barcodierte Kugel-Container enthält 200 Kugeln, beschichtet mit inaktivierten gereinigten CMV Antigen (Stamm AD-169 aus infizierten Zell-Lysaten). Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KCM2: 1 Container

CMV IgM Reagenzbehälter (L2CMA2)

Mit Barcode. Reagenz A enthält 17,5 ml einer Pufferlösung mit polyklonalem Ziege anti-human IgG. Reagenz B enthält 11,5 ml einer Pufferlösung mit Ziege anti-human IgG. Reagenz C enthält 11,5 ml mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) konjugierte polyklonale Ziege anti-human IgM Antikörper, in Pufferlösung. Bei 2–8°C bis zum Verfallsdatum haltbar.

L2KCM2: 1 Behälter

Vor Gebrauch den Aufkleber an der Perforation abreißen, ohne dabei die Barcodierung zu beschädigen. Die Folie von der Oberseite des Containers entfernen. Die Folie von der Oberseite des

Containers entfernen. Den Schiebedeckel nach unten in die Führung des Reagenziendeckels einrasten lassen.

CMV IgM Kalibrator (L2CMJ3)

Ein Fläschchen mit lyophilisiertem Humanserum mit IgM reaktiv gegen CMV, mit Konservierungsmittel. Mit **2,0 ml** destilliertem oder deionisiertem Wasser auflösen. Zum Mischen leicht schwenken oder umdrehen, bis das lyophilisierte Material vollständig aufgelöst ist. (Muss nicht weiter verdünnt werden.) Nach Rekonstituierung 14 Tage bei 2–8°C, sonst 6 Monate (portioniert) bei –20°C haltbar.

L2KCM2: 1 Fläschchen

Vor der Kalibrierung die entsprechenden Aufkleber (dem Kit beiliegend) auf Glasröhrchen kleben, so daß die Barcodes vom Barcodereader des Systems gelesen werden können.

CMV IgM Kontrollen (LCMC1, LCMC2)

LCMC1: (Negativkontrolle): Ein Fläschchen mit lyophilisiertem Humanserum mit IgM nicht-reaktiv gegen CMV, mit Konservierungsmittel.

LCMC2: (Positivkontrolle): Ein Fläschchen mit lyophilisiertem Humanserum mit IgM reaktiv gegen CMV, mit Konservierungsmittel. Fläschchen mit je **2,0 ml** destilliertem oder deionisiertem Wasser rekonstituieren. Zum Mischen leicht schwenken oder umdrehen, bis das lyophilisierte Material vollständig aufgelöst ist. Nach Rekonstituierung 14 Tage bei 2–8°C, sonst 6 Monate (aliquotiert) bei –20°C haltbar.

L2KCM2: 1 Set

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

CMV IgM Kalibrator und CMV IgM Kontrollen müssen nicht verdünnt werden.

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

Separat erhältliche Testsystem-Komponenten

L2SUBM: Chemilumineszenz-Substrat

L2PWSM: Waschmodul

L2KPM: Reinigungsmodul

LRXT: Einweg-Reaktionsgefäße

Ebenfalls benötigt

Destilliertes bzw. deionisiertes Wasser;

Teströhrchen; Kontrollen

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

Proben zur Qualitätskontrolle: Die im Lieferumfang enthaltene(n) Kontrolle(n) dient/dienen zur Qualitätskontrolle für die Überwachung des Testsystems.

Die aktuellen Werte entnehmen sie bitte dem Beipackzettel für die Kontrollen.

Berechnung von Cutoff und S/CO Ratio: Zur Gewährleistung optimaler Sensitivität und Spezifität wurden repräsentative Proben zur Ermittlung des „Cutoff“ verwendet.

Die Berechnungen werden vom IMMULITE 2000-System automatisch erstellt. Der „Cutoff“ errechnet sich aus dem Durchschnittsmesswert des Kalibrators pro Sekunde (Mittelwert cps) der zuletzt durchgeführten Kalibrierung multipliziert mit dem Kurvenparameter P1. (Siehe auch „Schwach-positiv Adjustor cps“ und „Kurvenparameter 1“ in der IMMULITE 2000 Kitinformationsoftware, die über das Menü „Data Entry / Kit Entry“ erreicht werden kann).

Die Berechnung der Signal/Cutoff-Ratio (s/co) lässt sich durch nachfolgende Formel berechnen:

$$S/CO \text{ Index} = \frac{\text{Proben o. Kontroll cps}}{\text{Mittelwert Kalibrator cps} \times P1}$$

Die Berechnung und die Angabe des Ergebnisses („reaktiv / nicht-reaktiv / grenzwertig“) erfolgt automatisch durch das IMMULITE 2000 System.

Das Ergebnis für eine Probe ist „grenzwertig“ wenn das Signal (cps) $\pm 10\%$ oberhalb bzw. unterhalb des cutoffs liegt. Das Ergebnis ist „reaktiv“, wenn das Signal für die betreffende Probe über dem Graubereich liegt, und „nicht-reaktiv“, wenn es unter dem Graubereich liegt.

Interpretation der Ergebnisse

Der Cutoff des IMMULITE 2000 CMV IgM Assay 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 Ratio $\geq 1,1$) weist darauf hin, dass CMV IgM-Antikörper in der Patientenprobe nachgewiesen wurden.

Ein Ergebnis „**nicht-reaktiv**“ (s/co Ratio $< 0,9$) weist darauf hin, dass CMV IgM-Antikörper in der Patientenprobe nicht nachgewiesen wurden.

Lautet das Ergebnis „**Grenzwertig**“ (s/co ratio $0,9$ und $< 1,1$), so 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 vernünftigen Zeitraums (z.B. eine Woche) mit einer neu entnommenen zweiten Probe zu ergänzen.

Sind IgM-Antikörper gegen CMV vorhanden, so deutet dies auf eine kürzliche Exposition gegen den Erreger hin.

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

Die vom Labor an den Arzt gemeldeten Ergebnisse sollten den folgenden Passus enthalten: „Die folgenden Ergebnisse wurden mit dem IMMULITE 2000-Testsystem zur Bestimmung von CMV IgM erzielt. Sie sind mit den Ergebnissen aus Testsystemen anderer Hersteller nicht austauschbar.“

Referenzwerte

Ab dem Auftreten von Symptomen weisen Personen mit einer aktiven CMV Infektion nachweisbare Spiegel von IgM Antikörpern auf. IgM-Spiegel nehmen im Laufe der Zeit ab und sind nach mehreren Monaten nicht mehr nachweisbar.

Grenzen der Methode

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

Das Vorliegen einer Primärinfektion oder Reaktivierung einer zurückliegenden Infektion kann auch Isolierung des Virus in Zellkultur nachgewiesen werden.^{3,9}

Zur Bestimmung einer Serokonversion von *nichtreaktiv* zu *reaktiv* sollten während der Akut- und Rekonvaleszenzphase im Abstand von drei bis vier Wochen zwei Serumproben genommen werden. Die Probe aus der Akutphase sollte gelagert und parallel zur Rekonvaleszenzprobe getestet werden

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

Aufgrund der Antigenstruktur der Herpesvirus Familie können Patienten mit Masern, Varizella-Zoster-Virus (VZV) oder Herpes-simples-Virus einen erhöhten CMV-Antikörperspiegel aufweisen. Patienten mit akuter EBV-Infektion (Epstein-Barr-Virus) können eine erhöhte Reaktivität mit anderen Viren, einschließlich CMV, aufweisen.

Die Ergebnisse bei HIV-Patienten sowie behandlungs- oder krankheitsbedingt immunsupprimierten Patienten sollten zurückhaltend interpretiert werden.

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

Um spezifische IgG- und rheumatoide Faktoren auszuschließen, die zu falsch reaktiven Ergebnissen führen können, wurde den Reagenzien Antikörper gegen humanes IgG beigefügt.

Heterophile Antikörper in Humanseren/Plasma können mit Immunglobulinen aus den Assaykomponenten reagieren und Interferenzerscheinungen innerhalb des *in vitro* Immunoassays verursachen. (*Clin Chem* 1988;34:27-33) Proben von Patienten, die häufig mit Tier- bzw. Tierserumprodukten zu tun haben, können die erwähnten Interferenzen verursachen und zu anomalen Resultaten führen. Die verwendeten Reagenzien sind so konzipiert, dass das Risiko einer Interferenz mit den zu messenden Proben minimiert ist. Dennoch können potentiell Interaktionen zwischen seltenen Seren und den Testkomponenten auftreten. Zu diagnostischen Zwecken sollten die mit dem Assay erhaltenen Ergebnisse immer in Kombination mit der klinischen Untersuchung, der Patientenanamnese und anderen Befunden gesehen werden.

Leistungsdaten

Siehe Tabellen und Grafiken mit repräsentativen Daten für den Assay. Die Ergebnisse sind als Verhältnis Signal/Cutoff dargestellt. (Alle Daten wurden — sofern nicht anders angegeben — aus Serumproben in Röhrchen ohne Gelbarrieren oder gerinnungsfördernde Zusätze gewonnen.)

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

Spezifität: Um zu evaluieren ob die Messung von CMV IgM Antikörpern durch nah verwandte Mikroorganismen beeinflusst wird, wurde eine Studie durchgeführt. Seren mit Antikörpern gegen Rheumafaktor ($n = 10$), Syphilis ($n = 10$), *Toxoplasma* ($n = 20$), Epstein-Barr-Virus ($n = 10$), Varizella Zoster Virus ($n = 10$) und Rubella ($n = 10$) wurden mit dem IMMULITE 2000 CMV IgM getestet. 66 aus 70 Proben ergaben ein nicht-reaktives Ergebnis. Zwei von 70 Proben (1 Syphilis und 1VZV) ergaben ein grenzwertiges Ergebnis, zwei von 70 Proben (1 *Toxoplasma* und 1 EBV) ergaben ein positives Ergebnis. Diese 4 Proben wurden weiter mit dem kommerziell verfügbaren VIDAS CMV IgM getestet und ergaben je ein grenzwertiges

Ergebnis (1 x Syphilis, 1 x *Toxoplasma*) und bestätigten die beiden positiven Ergebnisse (1 x EBV und 1 x VZV).

Bilirubin: Bilirubin hat in Konzentrationen bis zu 200 mg/l keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Hämolyse: Hämoglobin hat in Konzentrationen bis zu 522 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Lipämie: Triglyceride hat in Konzentrationen bis zu 3000 mg/dl keinen Einfluss auf die Ergebnisse, der größer als die Impräzision des Assays selbst ist.

Alternativer Probenotyp: Um den Effekt von alternativen Probenotypen zu bewerten, wurde Blut von 40 Freiwilligen in unbehandelte, Heparin, EDTA und Becton Dickinson SST Plastic Vacutainer Röhrchen abgenommen. 10 der parallel abgenommenen Proben wurden mit unterschiedlichen Konzentrationen von CMV IgM gespiked, um Werte über den gesamten Messbereich des Assays zu erhalten und anschließend mit dem IMMULITE 2000 CMV IgM Assay gemessen.

(Heparin) = 0,98 (Serum) – 0,024
r = 0,997

(EDTA) = 1,08 (Serum) – 0,055
r = 0,988

(SST) = 0,99 (einfachen Röhrchen) – 0,020
r = 0,996

Mittelwerte:
0,75 (Serum)
0,79 (Heparin)
0,77 (SST)
0,74 (EDTA)

Klinische Leistungsdaten: In Klinischen Untersuchungen wurde die Performance des IMMULITE 2000 CMV IgM Assays im Vergleich zum VIDAS CMV IgM (BioMerieux, Marcy d'Etoile, Frankreich) evaluiert. Die Studie beinhaltete eine Anzahl von 523 Proben von schwangeren Frauen, Transplantationspatienten und von Patienten mit potentiell kreuzreagierenden Erkrankungen oder Bedingungen; sowie Proben aus der serologischen Routine CMV Testung und Proben aus Serokonversions Panels.

Weitere Analysen, die CMV IgM/IgG immunoblots und Epstein-Barr (EBV) Virus Tests eingeschlossen, wurden bei Proben durchgeführt die initial

(retrospektiv) als CMV IgM reaktiv identifiziert wurden. Von den 116 getesteten Proben wurden 69 als primäre CMV Infektion, 13 als latente CMV Infektion, 24 als primäre, latente oder reaktivierte EBV Infektion identifiziert. 10 Proben wurden als CMV IgM negativ geklärt.

Die vollständig analysierte Übereinstimmung zwischen IMMULITE 2000 und VIDAS ist in Tabelle 1 dargestellt. Ein mehr detaillierter Vergleich der IMMULITE 2000 und VIDAS Resultate für Proben mit potentiell kreuzreagierenden Antigenen wird in Tabelle 2 präsentiert.

Tabelle 1

Probenotyp	VIDAS									Gesamt
	R			I			NR			
	IMMULITE 2000									
	R	U	NR	R	U	NR	R	U	NR	
Schwangere	2	1	0	0	0	2	0	1	152	158
Transplantationspatienten	29	0	1	1	0	1	0	0	5	37
Gesamt CMV IgM negativ	0	1	5	1	0	3	0	0	130	140
Primäre CMV Infektion	65	1	1	0	0	1	0	0	0	68
Latente CMV Infektion	2	1	8	0	0	2	0	0	0	13
BBI Serokonversions Panels	5	0	0	0	0	0	0	0	10	15
Gesamt	103	4	15	2	0	9	0	1	297	431
Kreuzreaktivitäten (siehe Tabelle 2)	13	1	7	0	0	8	0	0	63	92
Gesamt	116	5	22	2	0	17	0	1	360	523

R = Reaktiv
U = grenzwertig
NR = Nicht-reaktiv

Alle Proben unter Ausschluss der Kreuzreaktivitäts-Fälle:

Gesamtübereinstimmung: 92,8% (400/431);
Positive Übereinstimmung: 84,4% (103/122);
Negative Übereinstimmung: 99,7% (297/298)

Schwangeren Fälle:

Gesamtübereinstimmung: 97,5% (154/158);
Positive Übereinstimmung: unzureichende Anzahl der Proben;
Negative Übereinstimmung: 99,3% (152/153)

Transplantationsfälle:

Gesamtübereinstimmung: 91,9% (34/37);
Positive Übereinstimmung: 96,7% (29/30);
Negative Übereinstimmung: 100% (5/5)

Primäre CMV Fälle:

Gesamtübereinstimmung: 95,6% (65/68);
Positive Übereinstimmung: 97,0% (65/67);
Negative Übereinstimmung: unzureichende Anzahl der Proben

Tabelle 2: Kreuzreaktivitäten

Erkrankungs- status	Gesamt <i>n</i>	IMMULITE 2000	VIDAS
Rheumatoid factor (+)	36	34/36 nicht-reaktiv	34/36 nicht-reaktiv
<i>Toxoplasma</i> IgM* (+)	8	7/8 nicht-reaktiv	6/8 nicht-reaktiv
Primär, latent oder reaktiviertes EBV*	47	37/49 nicht-reaktiv	23/49 nicht-reaktiv

*Ein Patient war für beides positiv, *Toxoplasma* IgM und EBV

Anwendungsberatung

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an Ihre Niederlassung.

www.siemens.com/diagnostics

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

Español

IMMULITE 2000 CMV IgM

Utilidad del análisis: Para el diagnóstico *in vitro* con los analizadores IMMULITE 2000 — para la detección cualitativa de anticuerpos IgM para citomegalovirus (CMV) en suero o plasma humano (EDTA o heparinizado), como ayuda en el diagnóstico de infección aguda de CMV.

Referencia: **L2KCM2** (200 tests)

Código del Test: **CMM**

Código de Color: **Verde oscuro**

Resumen y Explicación del Test

El citomegalovirus (CMV), un miembro de la familia de los herpesvirus, se encuentra en todo el mundo. Los seres humanos de todas las edades pueden contraer la infección, que se propaga por contacto sexual, exposición directa a fluidos corporales infectados, transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos^{1,2,5,6}. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas, pero las infecciones por CMV pueden ser graves en neonatos e individuos cuyo sistema inmunitario se encuentre debilitado^{6,7}. La infección puede ser grave también en pacientes con defectos inmunitarios celulares congénitos o adquiridos, incluidos los pacientes con cáncer, los receptores de órganos y los pacientes con SIDA^{5,6,8}.

CMV es la infección congénita más común e infecta a un porcentaje de entre el 0,5 y el 2,5 de los recién nacidos. Un cinco por ciento de ellos desarrollan la enfermedad de inclusión citomegálica clásica con ictericia, neumonía y alteraciones del sistema nervioso central. Los niños infectados pueden ser asintomáticos en el momento de nacer pero pueden desarrollar problemas neurológicos a lo largo de su vida^{3,4}.

Entre un 40 y un 100 por ciento de las personas tienen anticuerpos detectables⁹, con mayor proporción en los países en desarrollo. La presencia de anticuerpos IgM es un indicador fiable de infección activa.

Principio del análisis

IMMULITE 2000 CMV IgM es un ensayo en fase sólida, de tres pasos, enzimático quimioluminiscente. La fase sólida (bola) se encuentra recubierta con antígeno purificado, inactivado de CMV (cadena AD-169 de lisado de células infectadas). La fase líquida consiste en tres reactivos: 1) anticuerpo policlonal anti-IgG humana de cabra en solución tampón, 2) anticuerpo policlonal anti-IgG humana de cabra en solución tampón, y 3) fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con anticuerpo policlonal de cabra anti-IgM humana en solución tampón.

En el primer ciclo, la muestra del paciente y el anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG humana son incubados juntos sin la bola durante 30 minutos. Durante este tiempo, los anticuerpos anti-IgG bloquean la IgG de la muestra del paciente.

En el segundo ciclo, la muestra pretratada y el anticuerpo polyclonal de cabra anti-IgG humana es transferida al segundo tubo de reacción. El anticuerpo anti-IgG bloquea la IgG remanente de la muestra del paciente e impide que se una al antígeno CMV de la bola. Durante este tiempo, la IgM específica para CMV en la muestra se une al antígeno de CMV de la bola. La muestra no unida y el recativo son eliminados por lavados y centrifugación.

En el tercer ciclo, el anticuerpo policlonal de cabra anti-IgM humana marcado con la enzima es añadido al segundo tubo de reacción. El conjugado enzimático se une a la IgM immobilizada para formar un complejo de anticuerpos tipo sándwich. El conjugado enzimático no unido es eliminado por lavados y centrifugación. Finalmente, se añade el sustrato quimioluminiscente al tubo de reacción y la señal es generada de manera proporcional al enzima unido.

Ciclos de incubación: 3 × 30 minutos

Recogida de la muestra

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

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.

Las muestras que estén turbias o tengan un material particular deben aclararse mediante una centrifugación a baja velocidad.

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

Los tubos para recoger sangre de distintos fabricantes pueden producir valores diferentes, dependiendo del material del tubo y de los aditivos, incluyendo barreras de gel o barreras físicas, activadores de la coagulación y/o anticoagulantes. IMMULITE 2000 CMV IgM no ha sido analizado con todos los distintos tipos de tubos. Para obtener detalles sobre los tipos de tubos que se han analizado, consulte la sección de Tipos de Muestras Alternativos.

Volumen requerido: 10 µl suero o plasma (EDTA o heparinizado)

Conservación: 3 días a 2–8°C, o –20°C durante 6 meses¹².

No es necesaria ninguna dilución previa para las muestras de pacientes.

Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.



¡PRECAUCIÓN! RIESGO BIOLÓGICO POTENCIAL

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

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



H319,
H302 + H312,
H412

P280, P264,
P273, P305 +
P351 + P338,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501

¡Advertencia! Provoca irritación ocular grave. Nocivo en caso de ingestión o en contacto con la piel. Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Lavarse las manos concienzudamente tras la manipulación. Evitar su liberación al medio ambiente. EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico en caso de malestar. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Llamar a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico en caso de malestar. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales. **Contiene:** etilen diamino tetraacetato de tetrasodio, ácido aminocaproico; Viales de reactivos de CMV IgM **Contiene:** azida de sodio; Ajustador de CMV IgM, Controles de CMV IgM

Reactivos: Mantener a 2–8°C. Desechar de acuerdo a la legislación en vigor.

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

El/los Ajustador(es) y Control(es) suministrados con el kit deben disolverse completamente. Si no se asegura la homogeneidad de la solución, puede reducirse la reproductibilidad de los resultados.

Se ha usado Azida sodica, en concentraciones menores de 0,1 g/dl, como conservante. Para su eliminación, lavar con grandes cantidades de agua para evitar la constitucion de residuos de azidas metalicas, potencialmente explosivas, en las cañerías de cobre y plomo.

La bola está recubierta con antígeno CMV *inactivado*. Sin embargo, se recomienda tomar precauciones debido a la posible presencia de virus residuales, cuando se trabaje con el material suministrado y cuando se deseche.

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

Agua: Usar agua destilada o desionizada.

Materiales suministrados

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

Cartucho de bolas de CMV IgM (L2CM12)

Con códigos de barras. 200 bolas, recubiertas con antígeno de CMV inactivado, purificado (cadena AD-169 de células infectadas lisadas). Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KCM2: 1 cartucho

Viales de reactivos de CMV IgM (L2CMA2)

Con códigos de barras. Reactivo A que contienen 17,5 ml de una solución tampón con anticuerpo de cabra policlonal frente a IgG humana. Reactivo B que contiene 11,5 ml de una solución tampón con anticuerpo de cabra policlonal anti IgG humana. Reactivo C que contiene 11,5 ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con policlonal anticuerpo de cabra frente IgM humana, en solución tampón. Estable a 2–8°C hasta la fecha de caducidad.

L2KCM2: 1 vial

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

Ajustador de CMV IgM (L2CMJ3)

Un vial de suero humano liofilizado con IgM reactiva frente a CMV, con conservante. Reconstituir con **2,0 ml** de agua destilada o desionizada. Mezcle por agitación o inversión suave hasta que se haya disuelto completamente el material liofilizado. (No es necesaria ninguna dilución más.) Estable a 2–8°C durante 14 días después de la reconstitución, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

L2KCM2: 1 vial

Antes de hacer un ajuste, colocar las etiquetas a las alícuotas apropiadas (suministradas con el kit) sobre tubos de ensayo, de forma tal que los códigos de barras puedan ser leídos por el lector.

Controles de CMV IgM (LCMC1, LCMC2)

LCMC1: (Control negativo): Un vial de suero humano liofilizado con IgM no reactiva frente a CMV, con conservante.

LCMC2: (Control positivo): Un vial de suero humano liofilizado con IgM reactiva frente a CMV, con conservante.

Reconstituya cada vial con **2,0 ml** de agua destilada o desionizada. Mezcle por agitación o inversión suave hasta que se haya disuelto completamente el material liofilizado. Estable a 2–8°C durante 14 días después de la reconstitución, o hasta 6 meses (alícuotados) a –20°C.

L2KCM2: 1 juego

Para los intervalos control actuales, por favor consulte el prospecto del Control.

No es necesaria ninguna dilución previa para los ajustadores de CMV IgM y los controles CMV IgM.

Antes de procesar ajustadores o controles, colocar las etiquetas a las alícuotas apropiadas (suministradas con el kit) sobre tubos de ensayo, de forma tal que los códigos de barras puedan ser leídos por el lector.

Componentes del kit que se suministran por separado

L2SUBM: Substrato quimioluminiscente

L2PWSM: Lavado de sonda

L2KPM: Kit de limpieza de sonda

LRXT: Tubos de reacción (desechables)

También necesarios

Agua destilada o desionizada; tubos de ensayo; controles

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.

Recommended Adjustment Interval:

2 semanas

Muestras de Control de Calidad: El/los control(es) suministrados con el kit deben utilizarse como control de calidad con el objetivo de controlar el funcionamiento del ensayo.

Para los intervalos control actuales, por favor consulte el prospecto del Control.

Calculo de Cutoff y Ratio S/CO: El punto de corte (Cutoff) Master del ensayo fue determinado con muestras representativas que mostraron una óptima sensibilidad y especificidad para el ensayo.

El cutoff es obtenido de la media de las cuentas por segundo (media de cps) del ajustador bajo (del ajuste más reciente) multiplicada por el parámetro 1 de la curva. (Ver “Low Adjustor CPS” and “Curve Parameter 1” dentro de la pantalla de Información del Kit a la cual se entra a través del menú del IMMULITE 2000 via Data Entry: Kit Entry.)

El cálculo del ratio señal/cutoff (s/co) se realiza utilizando la fórmula siguiente:

$$S/CO \text{ Ratio} = \frac{\text{Muestra o Control cps}}{\text{Media cps Ajustador} \times P1}$$

El cálculo nos mostrará un informe cualitativo (reactivo / no reactivo / indeterminado) y se mostrarán automáticamente por el IMMULITE 2000.

El resultado para una muestra es informado como “Indeterminado” si las cuentas por segundo para la muestra entran dentro del $\pm 10\%$ del cutoff. El resultado es informado como “Reactivo” si las cuentas de la muestra están sobre este rango indeterminado, y “No reactivo” si están por debajo del rango.

Interpretación de los resultados

El punto de corte del ensayo IMMULITE 2000 CMV IgM se determinó como reactivo y no reactivo mediante un análisis ROC con una consideración equilibrada entre sensibilidad y especificidad.

Un resultado “**Reactivo**” (ratio de $\geq 1,1$) indica que los anticuerpos IgM frente a CMV se han detectado en la muestra del paciente.

Un resultado “**No reactivo**” (ratio de $< 0,9$) indica que los anticuerpos IgM frente a CMV no se han detectado en la muestra del paciente.

Cualquier resultado “**Indeterminado**” (ratio s/co entre 0,9 y $< 1,1$) debe volver a analizarse. Si las muestras todavía siguen dando un resultado “indeterminado” deben analizarse por un método alternativo, o debe tomarse una segunda muestra — si es posible — en un periodo de tiempo razonable (p.e, una semana).

La presencia de anticuerpos IgM para el virus de la CMV es indicativa de una exposición reciente al virus.

La magnitud de los resultados medidos (cps) por encima del valor de corte no son indicativos de la cantidad total de anticuerpos detectados.

Los resultados enviados por el laboratorio al médico deberían incluir lo siguiente: “Los siguientes resultados se han obtenido con el ensayo de CMV IgM IMMULITE 2000. No se pueden intercambiar con los valores obtenidos con los métodos de ensayo de otros fabricantes.”

Valores esperados

Individuos con una infección activa por CMV tendrán valores detectables de anticuerpos IgM en el momento de la aparición de los síntomas. Los valores de anticuerpos IgM frente a CMV irán después disminuyendo y serán indetectables después de varios meses.

Limitaciones

Los resultados del análisis deben contemplarse en el contexto del historial clínico de los pacientes, de su sintomatología y de los demás hallazgos del laboratorio.

La presencia de una infección primaria, o una reactivación de una infección pasada, puede también ser determinada por el aislamiento del virus en cultivo de tejidos^{3,9}.

Para determinar la seroconversión de *no reactivo* a *reactivo*, deben utilizarse dos muestras de suero recogidas con un intervalo de 3–4 semanas, en las etapas aguda y convaleciente de la infección. La muestra de la fase aguda debe almacenarse y analizarse paralelamente a la muestra de la fase de convalecencia.

Las muestras que contengan anticuerpos antinucleares u otros anticuerpos anticélula pueden arrojar resultados de falsos reactivos.

También puede darse una elevación del nivel de anticuerpos CMV en pacientes con sarampión, virus varicela-zoster (VZV) o virus herpes simplex (HSV), debido a la reacción cruzada antigénica dentro de la familia herpesvirus. Los pacientes con infección EBV (virus Epstein-Barr) aguda pueden mostrar una reactividad elevada frente a otros virus, incluyendo el CMV.

Los resultados en pacientes infectados con el virus VIH, pacientes bajo una terapia inmunosupresiva, o en pacientes con otros desórdenes que causen inmunosupresión, deben interpretarse con precaución.

Las características de rendimiento de este ensayo no se han establecido para su uso con muestras de recién nacidos, sangre del cordón umbilical o pacientes pretrasplantados.

Los anticuerpos para IgG humana se han añadido a los reactivos para eliminar el IgG específico y los factores reumatoides que pueden originar resultados de falsos reactivos.

Los anticuerpos heterofílicos en el suero/plasma humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas de los componentes del ensayo provocando interferencias con los inmunoanálisis in vitro. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Las muestras de los pacientes que frecuentemente están expuestos a animales o a productos séricos animales pueden presentar este tipo de interferencia que potencialmente ocasione un resultado anómalo. Estos reactivos han sido formulados para minimizar el riesgo de interferencia, no obstante, pueden darse interacciones anómalas entre sueros conflictivos y los componentes del ensayo. Con fines de diagnóstico, los resultados obtenidos con este ensayo siempre deben ser usados en combinación con el examen clínico, la historia médica del paciente y cualquier otro dato clínico relevante.

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 no ser que se indique lo contrario, todos los resultados fueron generados en muestras de suero recogidas en tubos sin geles o activadores de la coagulación.)

Precisión: Las muestras fueron procesadas por duplicado durante 20 días, en dos tandas de trabajo por día, para un total de 40 tandas y 80 replicados. (Véase la tabla "Precisión".)

Especificidad: Se realizó un estudio para evaluar si la medición de anticuerpos IgM frente citomegalovirus se encuentra afectada por microorganismos relacionados de forma cercana. Se realizaron determinaciones de IgM CMV con el sistema IMMULITE 2000 en sueros que contenían anticuerpos frente al factor reumatoide ($n = 10$), sífilis ($n = 10$), *Toxoplasma* ($n = 20$), Epstein-Barr Virus ($n = 10$), varicella zoster virus ($n = 10$) y

Rubola ($n = 10$). Sesenta y seis de 70 muestras dieron resultado no reactivo. Dos de 70 muestras (1 sífilis y 1 VZV) dieron resultado indeterminado, y 2 de 70 muestras (1 *Toxoplasma* y 1 EBV) dieron resultado positivo. Estas 4 muestras fueron analizadas de manera adicional por un ensayo IgM CMV comercialmente disponible de VIDAS y dieron 2 resultados equívocos (1 sífilis y 1 *Toxoplasma*) y dos resultados positivos confirmados (1 EBV y 1 VZV).

Bilirrubina: La presencia de bilirrubina, en concentraciones hasta 200 mg/l, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

Hemólisis: La presencia de hemoglobina, en concentraciones hasta 522 mg/dl, no tienen ningún efecto sobre los resultados en términos de precisión.

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

Tipo de Muestra Alternativa: Para evaluar el efecto de los Tipos de Muestra Alternativa, se recogieron muestras de 40 voluntarios en en tubos normales, heparinizados, EDTA y tubos de plástico SST Becton Dickinson vacutainer. 10 de las muestras pareadas fueron sobrecargadas con varias concentraciones de CMV IgM, para obtener valores a lo largo de todo el rango de calibración del ensayo, y entonces fueron analizadas por el procedimiento de CMV IgM IMMULITE 2000.

(Heparina) = 0,98 (Suero) – 0,024
 $r = 0,997$

(EDTA) = 1,08 (Suero) – 0,055
 $r = 0,988$

(SST) = 0,99 (tubos simples) – 0,020
 $r = 0,996$

Medias:
0,75 (Suero)
0,79 (Heparina)
0,77 (SST)
0,74 (EDTA)

Rendimiento clínico: se evaluó el funcionamiento del ensayo IMMULITE 2000 CMV IgM en comparación con el de VIDAS CMV IgM (bioMerieux, Marcy d'Etoile, Francia). El estudio incluyó un total de 523 muestras de mujeres embarazadas,

pacientes trasplantados, y pacientes con enfermedades o condiciones con potencial reactividad cruzada; muestras remitidas para la determinación de serología de CMV; y muestras de paneles de seroconversión.

Análisis adicionales incluyendo las pruebas de inmunoblot CMV IgM/IgG y del virus de Epstein-Barr (EBV) fueron realizados (retrospectivamente) en muestras inicialmente identificadas como reactivas frente a CMV IgM. De las 116 muestras analizadas, 69 fueron identificadas como infección primaria de CMV, 13 como infección latente por CMV, 24 como infecciones por EBV primarias, latentes o reactivadas, y 10 como IgM CMV negativas.

La concordancia global de los resultados entre el IMMULITE 2000 y VIDAS se presenta en la tabla 1. Una comparación más detallada de los resultados de IMMULITE 2000 y VIDAS para las muestras con agentes con potencial reactividad cruzada se presenta en la tabla 2.

Tabla 1

Tipo de muestra	VIDAS									Total
	R			I			NR			
	IMMULITE 2000									
	R	I	NR	R	I	NR	R	I	NR	
Embarazadas	2	1	0	0	0	2	0	1	152	158
Pacientes trasplantados	29	0	1	1	0	1	0	0	5	37
Total CMV IgM negativos	0	1	5	1	0	3	0	0	130	140
Infección primaria por CMV	65	1	1	0	0	1	0	0	0	68
Infección latente por CMV	2	1	8	0	0	2	0	0	0	13
Panel de seroconversión BBI	5	0	0	0	0	0	0	0	10	15
Total	103	4	15	2	0	9	0	1	297	431
Reactividad Cruzada (Ver Tabla 2)	13	1	7	0	0	8	0	0	63	92
Overall Total	116	5	22	2	0	17	0	1	360	523

R = Reactivo
I = Indeterminado
NR = No reactivo

Todas las muestras excluyendo los casos de reactividad cruzada: Concordancia global: 92,8% (400/431); Concordancia positiva: 84,4% (103/122); Concordancia negativa: 99,7% (297/298)

Casos de embarazo:

Concordancia global: 97,5% (154/158);
Concordancia positiva: número insuficiente de muestras;
Concordancia negativa: 99,3% (152/153)

Casos de trasplante:

Concordancia global: 91,9% (34/37);
Concordancia positiva: 96,7% (29/30);
Concordancia negativa: 100% (5/5)

Casos de CMV primarios:

Concordancia global: 95,6% (65/68);
Concordancia positiva: 97,0% (65/67);
Concordancia negativa: número insuficiente de muestras

Tabla 2: Reactividad cruzada

Estadio de la enfermedad	Total n	IMMULITE 2000	VIDAS
Factor Reumatoide (+)	36	34/36 no reactivo	34/36 no reactivo
<i>Toxoplasma</i> IgM* (+)	8	7/8 no reactivo	6/8 no reactivo
EBV* primaria, latente o reactivada	47	37/49 no reactivo	23/49 no reactivo

*Un paciente fue positivo para ambos: *Toxoplasma* IgM y EBV

Asistencia técnica

Póngase en contacto con el distribuidor nacional.

www.siemens.com/diagnostics

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

Français

IMMULITE 2000 CMV IgM

Domaine d'utilisation : Réservé à un usage diagnostic *in vitro* avec les Analyseurs des systèmes IMMULITE 2000 — dosage qualitatif des IgM anti-cytomégalo virus (CMV) dans le sérum humain ou le plasma (EDTA ou hépariné). Ce test constitue une aide à la

détermination d'une infection aiguë à CMV.

Ce produit est autorisé au Canada à des fins diagnostiques. Il n'est pas autorisé pour la sélection des donneurs de sang.

Référence catalogue :
L2KCM2 (200 tests)

Code produit : **CMM**
Code couleur : **vert foncé**

Introduction

Le cytomégalo virus (CMV), de la famille des herpès virus, est un virus ubiquitaire. Des individus de tout âge sont susceptibles d'être infectés par contact sexuel, exposition direct à des liquides organiques contaminés, transfusion sanguine ou transplantation d'organe.^{1,2,5,6} La majorité des infections sont asymptomatiques ; cependant, les infections à CMV peuvent être graves chez les nouveaux nés et les sujets immunodéprimés.^{6,7} L'infection peut également être grave en cas de déficit immunitaire congénital ou acquis, comme c'est le cas pour les patients cancéreux, les transplantés ou les malades du SIDA.^{5,6,8}

L'infection à CMV est l'une des infections congénitales les plus fréquentes, touchant entre 0,5 et 2,5% des nouveaux nés. 5% de ces derniers développeront une maladie classique d'inclusion cytomégalique, avec jaunisse, pneumonie et atteinte du système nerveux central. Les nourrissons infectés peuvent être asymptomatiques à la naissance, mais connaissent plus tard des désordres neurologiques.^{3,4}

Entre 40 et 100% des individus ont des anticorps anti-CMV détectables,⁹ avec la prévalence la plus élevée pour les pays en voie de développement. La présence d'anticorps anti-IgM est un indicateur fiable d'une infection active.

Principe du test

IMMULITE 2000 CMV IgM est un immunodosage chimiluminescent enzymatique, en phase solide. La phase solide (bille) est recouverte avec un antigène CMV inactivé, purifié (souche AD-169 provenant de lysats cellulaires infectés). La phase liquide comprend trois réactifs: 1) anticorps polyclonal de chèvre

anti-IgG humaines dans un tampon, 2) anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG humaines dans un tampon, et 3) phosphatase alcaline (intestins de veaux) conjuguée à un anticorps polyclonal de chèvre anti-IgM humaines dans un tampon.

Au cours du premier cycle, l'échantillon de patient et l'anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG humaines sont incubés ensemble sans la bille pendant 30 minutes. Pendant ce temps, les anticorps anti-IgG bloquent les IgG de l'échantillon du patient.

Au cours du deuxième cycle, l'échantillon pré traité et l'anticorps polyclonal de chèvre anti-IgG humaines sont transférés dans le deuxième godet réactionnel. Les anticorps anti-IgG empêchent les IgG restants de l'échantillon de patient de se lier à l'antigène CMV fixé sur la bille. Pendant cette phase, les IgM spécifiques du CMV de l'échantillon se fixent sur l'antigène CMV de la bille. L'échantillon et le réactif non liés sont éliminés par lavages avec centrifugation.

Au cours du troisième cycle, l'enzyme conjuguée à un anticorps polyclonal de chèvre anti-IgM humaines est ajouté dans le deuxième godet réactionnel. L'enzyme conjuguée lie les IgM immobilisées pour former un complexe sandwich anticorps. Le conjugué enzymatique est éliminé par lavages avec centrifugation. Pour finir, le substrat chimiluminescent est ajouté dans le godet réactionnel et le signal généré est proportionnel à la quantité d'enzyme liée.

Cycles d'incubation : 3 × 30 minutes

Recueil des échantillons

Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.

Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.

Les échantillons troubles ou présentant des particules en suspension devront 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

due 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 plus long pour la formation du caillot.

Des tubes pour prélèvements sanguins provenant de fabricants différents peuvent donner des résultats différents, selon les matériaux et additifs utilisés, y compris gels ou barrières physiques, activateurs de la coagulation et/ou anticoagulants. Le coffret IMMULITE 2000 CMV IgM n'a pas été testé sur tous les types de tubes possibles. Veuillez consulter le chapitre intitulé Autres Types d'Échantillons pour plus de renseignements sur les tubes qui ont été évalués.

Volume nécessaire : 10 µl de sérum ou de plasma (EDTA ou hépariné)

Conditions de conservation : 3 jours à 2–8°C ou –20°C pendant 6 mois.¹²

Il n'est pas nécessaire de prédiluer les échantillons de patients.

Précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique *in vitro*.



AVERTISSEMENT ! RISQUE BIOLOGIQUE POTENTIEL

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

ATTENTION : Ce dispositif contient un matériau d'origine animale et doit être

manipulé comme un transporteur et transmetteur potentiels de maladies.



H319,
H302 + H312,
H412

P280, P264,
P273, P305 +
P351 + P338,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501

Avertissement !

Provoque une sévère irritation des yeux. Nocif en cas d'ingestion ou de contact cutané. Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme. Porter des gants de protection/des vêtements de protection/ un équipement de protection des yeux/ du visage. Se laver soigneusement les mains après manipulation. Éviter le rejet dans l'environnement. EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: Rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. EN CAS D'INGESTION: Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : éthylène diamine tétraacétate de tétrasodium, acide aminocaproïque; Cartouche de réactif CMV IgM **Contient :** azide de sodium; Ajusteur CMV IgM, Contrôle CMV IgM

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

Respecter les précautions d'emploi et manipuler tous les composants du coffret comme des produits potentiellement infectieux. Les réactifs dérivés de produits humains et utilisés dans ce coffret ont subi un test sérologique pour la Syphilis et des

tests de dépistage pour les anticorps anti-VIH1 et 2, anti-VHC et pour l'antigène de surface de l'hépatite B, qui se sont tous avérés négatifs.

Les ajusteurs et contrôles fournis avec le coffret devront être parfaitement dissous après reconstitution. Une solution non homogène pourra entraîner une mauvaise reproductibilité des résultats.

De l'azide de sodium à des concentrations inférieures à 0,1 g/dl a été ajouté comme conservateur ; lors de l'élimination, l'évacuer avec de grandes quantités d'eau pour éviter une accumulation d'azides métalliques explosifs dans les canalisations.

La bille est revêtue d'antigène CMV *inactivé*. Cependant, des particules virales actives ayant pu subsister, la prudence est recommandée lors de la manipulation ou de l'élimination de ces produits.

Substrat chimiluminescent : Éviter toute contamination et l'exposition directe à la lumière solaire (voir la fiche technique).

Eau : utiliser de l'eau distillée ou désionisée.

Matériel fourni

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

Cartouche de billes CMV IgM (L2CM12)
Avec code-barres. 200 billes revêtues d'antigène CMV inactivé, purifié (brin AD-169 extrait d'un lysat de cellules infectées). Stable à 2–8°C jusqu'à la date de péremption.

L2KCM2 : 1 cartouche

Cartouche de réactif CMV IgM (L2CMA2)

Avec code-barre. Le réactif A contient 17,5 ml d'une solution tamponnée avec un anticorps polyclonal de chèvre anti IgG humaine. Le réactif B contient 11,5 ml d'une solution tamponnée avec un anticorps polyclonal de chèvre anti IgG humaine. Le réactif C contient 11,5 ml d'une solution tamponnée de phosphatase alcaline (intestins de veau) conjuguée à un anticorps polyclonal de chèvre anti IgM humaine. Stable à 2–8°C jusqu'à la date

de péremption.

L2KCM2 : 1 cartouche

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

Ajusteur CMV IgM (L2CMJ3)

Un flacon de sérum humain lyophilisé avec des IgM réactives à CMV, avec conservateur. Reconstituer avec **2,0 ml** d'eau distillée ou désionisée. Mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou en retournant délicatement jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée. (Aucune dilution supplémentaire n'est requise.) Stable à 2–8°C pendant 14 jours après reconstitution, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KCM2 : 1 flacon

Avant de procéder à un ajustement, placer les étiquettes correspondant à l'aliquot (fournies avec le coffret) sur des tubes de sorte que les code-barres soient lisibles par le lecteur.

Contrôle CMV IgM (LCMC1, LCMC2)

LCMC1 : (Contrôle négatif) : Un flacon de sérum humain lyophilisé avec des IgM non-réactives à CMV, avec conservateur.

LCMC2 : (Contrôle positif) : Un flacon de sérum humain lyophilisé avec des IgM réactives à CMV, avec conservateur.

Reconstituer chaque flacon avec **2,0 ml** d'eau distillée ou désionisée. Mélanger en imprimant un léger mouvement circulaire ou en retournant délicatement jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée. Stable à 2–8°C pendant 14 jours après reconstitution, ou 6 mois (aliquoté) à –20°C.

L2KCM2 : 1 jeu

Pour connaître la valeur de ratio contrôle actuelle, veuillez vous reporter à la notice d'emploi du contrôle.

Il n'est pas nécessaire de prédiluer les ajusteurs CMV IgM ni les contrôles CMV IgM.

Avant de procéder à un ajustement, placer les étiquettes correspondant à l'aliquot (fournies avec le coffret) sur des tubes de sorte que les code-barres soient lisibles par le lecteur.

Composants du coffret fournis séparément

L2SUBM : Substrat chimiluminescent

L2PWSM : Solution de lavage

L2KPM : Coffret de décontamination de l'aiguille de prélèvement

LRXT : Godets réactionnels (jetables)

Egalement requis

Eau distillée ou désionisée ; tubes à essai ; Contrôle

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

Contrôle de qualité : le ou les contrôles fournis avec le coffret devront être utilisés comme contrôle de qualité pour contrôler la performance du dosage.

Pour connaître la valeur de ratio contrôle actuelle, veuillez vous reporter à la notice d'emploi du contrôle.

Calcul du seuil et du ratio S/CO : Le seuil du dosage est déterminé avec des échantillons représentatifs afin d'obtenir la sensibilité et la spécificité optimales pour le dosage.

Le seuil est défini comme le nombre moyen de coups par seconde (cps) de l'ajusteur (provenant de l'ajustement le plus récent) multiplié par le « Curve Parameter 1. (Voir les champs « CPS Ajusteur bas » et « Paramètre 1(P1) » dans l'écran d'information de l'Immulate 2000 accessible par le menu « coffret »)

Le calcul du rapport Signal/Seuil utilise l'équation suivante :

$$\text{Rapport (S/CO)} = \frac{\text{cps Echantillon ou Contrôle}}{\text{cps moyen Ajusteur} \times P1}$$

Les résultats (réactif/non-réactif/indéterminé) sont automatiquement calculés par l'IMMULITE 2000.

Le résultat d'un échantillon est « indéterminé » si le nombre de coups par seconde pour cet échantillon se situe à ± 10 % du seuil. Le résultat est « réactif » si le nombre de coups par seconde pour cet échantillon est supérieur à l'intervalle « indéterminé » et « non-réactif » s'il est inférieur à cet intervalle.

Interprétation des résultats

Le seuil du dosage IMMULITE 2000 CMV IgM a été déterminé avec des échantillons de patients négatifs et positifs par une analyse ROC et une prise en considération de l'équilibre entre spécificité et sensibilité.

Un résultat « **Réactif** » (ratio $\geq 1,1$) indique que des anticorps IgM anti CMV ont été détectés dans le sérum du patient.

Un résultat « **Non-réactif** » (ratio $< 0,9$) indique qu'aucun anticorps IgM anti CMV n'a été détecté dans le sérum du patient.

Tout échantillon « **Indéterminé** » (rapport entre 0,9 et $< 1,1$) devra faire l'objet d'un nouveau test. Les échantillons qui demeureraient « indéterminés » devront être testés par une autre méthode, ou un autre prélèvement devra être réalisé — si possible — dans un délai raisonnable (une semaine, par exemple).

La présence d'IgM anti-CMV témoigne d'une exposition antérieure au virus.

L'amplitude de la réponse mesurée (en cps) au delà du seuil discriminant n'est pas corrélative de la quantité d'anticorps détectée.

Les résultats adressés par le laboratoire au médecin devront comporter la mention suivante : « Les résultats suivants ont été obtenus avec le dosage CMV IgM IMMULITE 2000. Les résultats obtenus avec d'autres procédés de dosage du marché ne doivent pas y être substitués. »

Valeurs de référence

Les personnes ayant une infection active à CMV montreront des taux détectables d'anticorps IgM à l'apparition des symptômes. Les taux d'anticorps IgM anti CMV déclineront par la suite pour devenir indétectables après plusieurs mois.

Limites

Les résultats doivent impérativement être interprétés dans le contexte de l'histoire clinique du patient, de la symptomatologie et d'autres données de laboratoire.

Une primo-infection ou la réactivation d'une infection antérieure devront être mises en évidence par isolement du virus à partir d'une culture tissulaire.^{3,9}

Pour mettre en évidence une séroconversion *non-réactif/ réactif*, deux prélèvements devront être réalisés à trois ou quatre semaines d'intervalle au cours de la phase aiguë et de la phase de convalescence de l'infection. L'échantillon de phase aiguë devra être conservé et testé en parallèle de l'échantillon de convalescence.

Des échantillons contenant des anticorps anti-nucléaires ou d'autres anticorps anti-cellulaires pourront donner des réponses faussement réactives.

Une élévation du titre d'anticorps anti-CMV peut être observée chez des patients ayant contracté la rougeole, le virus varicelle-zona (VZV) ou l'herpès (HSV), en raison d'une réactivité croisée au sein de la famille des herpèsvirus. Les patients présentant une infection aiguë à EBV (virus Epstein-Barr) sont susceptibles de montrer une réactivité accrue pour d'autres virus, dont le CMV.

Les résultats obtenus pour des patients VIH⁺, des patients suivant un traitement immunosuppresseur ou des patients ayant d'autres troubles conduisant à une immunosuppression, devront être interprétés avec prudence.

Les performances de ce dosage ne sont pas connues pour des échantillons provenant de sang de cordon, de nouveaux nés ou de pré-transplantés.

Des anticorps anti-IgG humaines ont été ajoutés aux réactifs pour éliminer les IgG spécifiques et les facteurs rhumatoïdes susceptibles de donner des réponses faussement réactives.

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

Performances du test

Consulter les tableaux et graphiques pour obtenir les données représentatives des performances de ce test. Les résultats sont exprimés sous forme d'un ratio signal/ seuil discriminant valant.

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

Précision : Les échantillons sont dosés en duplicate sur une période qui s'étend sur 20 jours, avec deux séries par jours, soit 40 séries et 80 replicatas au total. (Voir le tableau « Precision ».)

Spécificité : Une étude a été réalisée afin d'évaluer si la mesure des IgM anti cytomegalovirus est affectée par la présence de microorganismes apparentés. Des sérums contenant des anticorps de facteur rhumatoïde ($n = 10$), syphilis ($n = 10$), *Toxoplasmose* ($n = 20$), Virus Epstein-Barr ($n = 10$), varicella zoster virus ($n = 10$) and Rubéole ($n = 10$) ont été testés avec le dosage IMMULITE 2000 CMV IgM. 66 de ces 70 échantillons ont donné des résultats non-réactifs. 2 des ces 70 échantillons (1 syphilis et 1 VZV) ont donné des résultats indéterminés et 2 de ces 70 échantillons (1 toxoplasmose et 1 EBV) a donné un résultat positif. Ces 4 échantillons ont aussi été testés avec un

kit disponible dans le commerce, CMV IgM VIDAS, et ont donné 2 résultats équivoques (1 syphilis et 1 toxoplasmose), et 2 résultats confirmés positifs (1 EBV et 1 Varicelle Zona).

Bilirubine : La présence de bilirubine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 200 mg/l.

Hémolyse : La présence d'hémoglobine ne présente aucun effet sur les résultats ni sur la précision du dosage si la concentration ne dépasse pas 522 mg/dl.

Lipémie : La présence de triglycérides jusqu'à une concentration de 3000 mg/dl n'interfère ni sur la précision du dosage, ni sur les résultats.

Autres types d'échantillons : Pour estimer l'effet de l'utilisation de différents type d'échantillons, 40 volontaires ont été prélevés sur tubes secs, héparinés, EDTA et sur tubes en plastique vacutainer SST Becton Dickinson. 10 de ces divers échantillons ont été chargés à plusieurs concentrations avec du sérum contenant des CMV IgM puis dosés avec le protocole IMMULITE 2000 CMV IgM.

(Héparine) = 0,98 (Sérum) – 0,024
r = 0,997

(EDTA) = 1,08 (Sérum) – 0,055
r = 0,988

(SST) = 0,99 (tubes ordinaires) – 0,020
r = 0,996

Moyennes :
0,75 (Sérum)
0,79 (Héparine)
0,77 (SST)
0,74 (EDTA)

Performance clinique : Les études cliniques ont évaluées les performances du test IMMULITE 2000 CMV IgM en comparaison avec le test VIDAS CMV IgM (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). L'étude a inclus un total de 523 échantillons de femmes enceintes, de patients transplantés et de patients présentant des maladies ou des situations pouvant donner des réactions croisées ; des échantillons provenant de demandes de routine de sérologie du CMV ; et des échantillons de panels de séroconversion.

Une analyse plus poussée incluant un immunoblot CMV IgM/IgG et une recherche de virus d'Epstein-Barr (EBV) a été réalisée sur les échantillons initialement (rétrospectivement) identifiés

comme réactifs en CMV IgM. Sur les 116 échantillons testés, 69 ont été identifiés comme des infections primaires à CMV, 13 comme des infections latentes à CMV, 24 comme des infections à EBV primaires, latentes ou réactivées, et 10 ont été considérés comme CMV IgM négatifs.

La concordance globale entre l'IMMULITE 2000 et le VIDAS est présentée dans le Tableau 1. Des comparaisons plus détaillées des résultats IMMULITE 2000 et VIDAS pour les échantillons avec des agents potentiellement source de réactions croisées sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 1

Type échantillon	VIDAS									Totale
	R			I			NR			
	IMMULITE 2000									
	R	I	NR	R	I	NR	R	I	NR	
Femmes enceintes	2	1	0	0	0	2	0	1	152	158
Patients transplantés	29	0	1	1	0	1	0	0	5	37
Totale CMV IgM négatif	0	1	5	1	0	3	0	0	130	140
Infection primaire à CMV	65	1	1	0	0	1	0	0	0	68
Infection latente à CMV	2	1	8	0	0	2	0	0	0	13
panels BBI de séroconversion	5	0	0	0	0	0	0	0	10	15
Totale	103	4	15	2	0	9	0	1	297	431
Réactions croisées (voir Tableau 2)	13	1	7	0	0	8	0	0	63	92
Totale général	116	5	22	2	0	17	0	1	360	523

R = Réactif
I = Indéterminé
NR = Non-réactif

Pour tous les échantillons à l'exclusion des cas de réactions croisées : concordance globale : 92,8% (400/431) ; concordance pour les positifs : 84,4% (103/122) ; concordance pour les négatifs : 99,7% (297/298)

Cas des femmes enceintes : concordance globale : 97,5% (154/158) ; concordance pour les positifs : nombre insuffisant d'échantillons ; concordance pour les négatifs : 99,3% (152/153)

Cas des transplantés : concordance globale : 91,9% (34/37) ; concordance pour les positifs : 96,7% (29/30) ; concordance pour les négatifs : 100% (5/5)

Cas des infections primaires à CMV :
 concordance globale: 95,6% (65/68) ;
 concordance pour les positifs : 97,0% (65/67) ;
 concordance pour les négatifs : nombre
 insuffisant d'échantillons

Tableau 2: Réactions croisées

Maladie, contexte	Totale <i>n</i>	IMMULITE 2000	VIDAS
Facteur rhumatoïde (+)	36	34/36 non-réactif	34/36 non-réactif
Toxoplasmose IgM* (+)	8	7/8 non-réactif	6/8 non-réactif
Infection à EBV primaire, latente ou réactivation*	47	37/49 non-réactif	23/49 non-réactif

*Un patient était positif à la fois pour la
 Toxoplasmose IgM et l'EBV

Assistance technique

Contactez votre distributeur national.

www.siemens.com/diagnostics

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

Italiano

IMMULITE 2000 CMV IgM

Uso: Ad uso diagnostico *in vitro* con i
 Sistemi IMMULITE 2000 — per la
 determinazione qualitativa degli anticorpi
 IgM Anti-citomegalovirus (CMV) in siero
 umano o plasma (EDTA o eparinizzato)
 quale ausilio nella determinazione di
 un'infezione acuta da CMV.

Codice: **L2KCM2** (200 test)

Codice del Test: **CMM**

Colore: **verde scuro**

Riassunto e spiegazione del Test

Il Citomegalovirus (CMV), rientra
 all'interno della famiglia degli Herpes virus
 ed ha diffusione mondiale. Gli esseri
 umani di tutte le età sono suscettibili e
 l'infezione si diffonde attraverso rapporti
 sessuali, esposizione diretta ai fluidi
 corporei infetti, trasfusioni di sangue, ed
 trapianti di organi.^{1,2,5,6} La maggior parte
 delle infezioni sono asintomatiche;
 comunque, le infezioni da CMV possono
 essere gravi nei neonati e negli individui

immunocompromessi.^{6,7} L'infezione può
 essere grave anche in pazienti con difetti
 immunocellulari congeniti o acquisiti,
 inclusi pazienti affetti da cancro, pazienti
 trapiantati ed affetti da AIDS.^{5,6,8}

Il CMV è l'infezione congenita più comune,
 infettando tra lo 0,5 ed il 2,5% dei neonati.
 Il cinque per cento di questi svilupperanno
 la classica malattia citomegalica con
 itterizia, polmonite e malattie del sistema
 nervoso centrale. I neonati infetti possono
 essere asintomatici alla nascita, ma
 possono sviluppare in seguito problemi
 neurologici.^{3,4}

Tra il 40% ed il 100% delle persone
 presentano anticorpi rilevabili,⁹ con un
 tasso più elevato nei paesi in via di
 sviluppo. La presenza di anticorpi IgM è
 un'indice affidabile della presenza di
 un'infezione attiva.

Principio del procedimento

IMMULITE 2000 CMV IgM è un dosaggio
 immunometrico in fase solida, a tre fasi, in
 chemiluminescenza, marcato con enzima.
 La fase solida (sferetta) è coattata con un
 antigene CMV purificato ed inattivato
 (catena AD-169 da lisati di cellule infette).
 La fase liquida è costituita da tre reagenti:
 1) anticorpo policlonale di capra anti IgG
 umane in tampone 2) anticorpo policlonale
 di capra anti IgG umane in tampone e
 3) fosfatasi alcalina (intestino bovino)
 coniugata con un anticorpo policlonale di
 capra anti IgM umane in tampone.

Nel primo ciclo, il campione del paziente e
 l'anticorpo policlonale di capra anti IgG
 umane sono messi in incubazione insieme
 senza sferetta per 30 minuti. Durante
 questo periodo gli anticorpi anti-IgG
 bloccano i IgG dal campione del paziente.

Nel secondo ciclo, il campione pretrattato
 e l'anticorpo policlonale di capra anti IgG
 umane vengono aggiunti alla seconda
 provetta di reazione. Gli anticorpi anti IgG
 bloccano i rimanenti IgG del campione dal
 legarsi all'antigene CMV sulla sferetta.
 Durante questo periodo, gli anticorpi IgM
 specifici anti-citomegalovirus (CMV) nel
 campione si legano all'antigene CMV sulla
 sferetta. Il campione non legato ed il
 reagente vengono quindi eliminati
 attraverso un lavaggio a centrifuga.

Nel terzo ciclo, l'anticorpo anti-IgM umane
 coniugato con l'enzima policlonale di

capra viene aggiunto alla seconda provetta di reazione. L'enzima coniugato si lega all'IgM immobilizzato per formare un complesso di anticorpi tipo "sandwich".

L'enzima coniugato non legato viene eliminato per centrifugazione. Infine, viene aggiunto il substrato chemiluminescente alla provetta di reazione e il segnale generato è proporzionale all'enzima legato.

Cicli d'incubazione: 3 × 30 minuti

Raccolta dei campioni

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

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

I campioni che sono opaci 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 CMV IgM non è stato verificato con tutte le possibili variazioni di tipi di provette. Consultare la sezione riguardante Campioni Alternativi per dettagli sulle provette testate.

Il volume richiesto: 10 µL siero o plasma (EDTA o eparinizzate)

Conservazione: 3 giorni a 2–8°C o –20°C per 6 mesi.¹²

Per i campioni dei pazienti non è necessaria la prediluizione.

Avvertenze e precauzioni

Per uso diagnostico *in vitro*.



ATTENZIONE! POTENZIALE PERICOLO BIOLOGICO

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

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



H319,
H302 + H312,
H412

P280, P264,
P273, P305 +
P351 + P338,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501

Avvertenza! Provoca grave irritazione oculare. Nocivo se ingerito o a contatto con la pelle. Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata. Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Lavare accuratamente le mani dopo l'uso. Non disperdere nell'ambiente. **IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI:** Sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare. **IN CASO DI INGESTIONE:** In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. **IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE:** In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le

disposizioni locali,
regionali e nazionali.
Contiene: tetraacetato di
tetrasodio
etilendiammina, acido
aminocaproico; Porta
Reagente CMV IgM
Contiene: sodio azide;
Calibratore CMV IgM,
Controlli CMV IgM

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

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

Il calibratore ed il controllo forniti con il kit devono essere dissolti completamente dopo la ricostituzione. La mancata omogeneità della soluzione può provocare cattiva riproducibilità dei risultati.

E' stata aggiunta Sodio Azide a concentrazioni inferiori a 0,1 g/dL come conservante. Al momento dell'eliminazione, irrorare con molta acqua per evitare la formazione di azidi metalliche potenzialmente esplosive nelle tubature di piombo e di rame.

La sferetta è coattata con antigene CMV *inattivato*. Tuttavia, si consiglia di essere prudenti durante il dosaggio e l'eliminazione dei rifiuti a causa dell'eventuale presenza del virus.

Sottostrato chemiluminescente: Evitare la contaminazione e l'esposizione alla luce del sole diretta. (Vedere l'inserimento.)

Acqua: Utilizzare solo acqua distillata o deionizzata.

Materiali forniti

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

Contenitore di Sferette CMV IgM (L2CM12)

Con codice a barre. 200 sferette coattate con un antigene CMV purificato ed inattivato (catena AD-169 da lisati di cellule infette). Stabile a 2–8°C fino alla

data di scadenza.

L2KCM2: 1 Confezione

Porta Reagente CMV IgM (L2CMA2)

Con codice a barre. Il Reagente A contiene 17,5 mL di una soluzione tampone con un anticorpo policlonali di capra anti-IgG umane in un tampone. Il Reagente B contiene 11,5 mL di una soluzione tampone con un anticorpo policlonali di capra anti-IgG umane, in un tampone. Il Reagente C contiene 11.5 mL di fosfatasi alcalina (intestino bovino) coniugata con un anticorpo policlonale di capra anti IgM umane in un tampone. Stabile a 2–8°C fino alla data di scadenza.

L2KCM2: 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 CMV IgM (L2CMJ3)

Una fiala contiene il siero umano liofilizzato con IgM reattive al CMV, con conservanti. Ricostituire con **2,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Mescolare agitando delicatamente o capovolgendo la miscela finché il materiale liofilizzato sia completamente dissolto. (Non è necessaria ulteriore diluizione.) Stabile a 2–8°C per 14 giorni dopo la ricostituzione, o per 6 mesi (aliquotato) a –20°C.

L2KCM2: 1 flacone

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

Controlli CMV IgM (LCMC1, LCMC2)

LCMC1: (Controllo negativo): Un flacone contenente siero umano liofilizzato con anticorpi IgM non-reattivi al CMV, con conservanti. **LCMC2: (Controllo positivo):** Un flacone contenente siero umano liofilizzato con anticorpi IgM reattivi al CMV, con conservanti. Ricostituire ogni fiala con **2,0 mL** di acqua distillata o deionizzata. Mescolare agitando delicatamente o invertendo la miscela finché il materiale liofilizzato sia completamente dissolto. Stabile a 2–8°C per 14 giorni dopo la ricostituzione, e per

6 mesi (aliquotato) a -20°C.

L2KCM2 1 set

Per le gamme attuali del rapporto di controllo, fare riferimento all'inserimento informativo del controllo.

Non è necessaria la prediluizione per il Calibratore CMV IgM e per i Controlli CMV IgM.

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

Componenti del Kit Forniti Separatamente

L2SUBM: Substrato Chemiluminescente

L2PWSM: Tampone di lavaggio dell'Ago

L2KPM: Kit di Pulizia dell'Ago

LRXT: Tubi di Reazione (monouso)

Materiali richiesti

Acqua distillata o deionizzata; Provette; controlli

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.

Recommended Adjustment Interval:
2 settimana

Campioni per il controllo di qualità:

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

Per i range del controllo, fare riferimento alla metodica del controllo stesso.

Calcolo del Cutoff e del Rapporto S/CO:

Il Cutoff del dosaggio è stato determinato da campioni rappresentativi per raggiungere una sensibilità ed 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" ed "Il Parametro 1 della Curva" sullo schermo dell'IMMULITE 2000 accessibile dal menu attraverso Data Entry: Kit Entry [Immissione dati: immissione kit]).

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

$$\text{Rapporto S/CO} = \frac{\text{cps Campione o Controllo}}{\text{cps Calibratore Medio} \times P1}$$

Il calcolo ed il report dei risultati qualitativi (reattivi / non reattivi / indeterminato) sono gestiti automaticamente dall'IMMULITE 2000.

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

Interpretazione dei risultati

Il cutoff del dosaggio IMMULITE 2000 CMV IgM 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 individuati nel campione del paziente anticorpi IgM anti-CMV.

Un risultato "**Non reattivo**" (rapporto $< 0,9$) indica che non sono stati individuati nel campione del paziente anticorpi IgM anti-CMV.

Qualsiasi risultato "**Indeterminato**" (rapporto s/co tra 0,9 e $< 1,1$) deve essere testato di nuovo. I campioni che producono un risultato "indeterminato" devono essere testati con un metodo alternativo, o deve essere prelevato un secondo campione – se possibile – entro un periodo ragionevole (p.e. una settimana).

La presenza di anticorpi IgM anti virus della CMV è indicativa dell'esposizione recente al virus.

L'ordine di grandezza dei risultati ottenuti (cps) superiore al valore di cutoff non è indicativo della quantità totale di anticorpi rilevati.

I risultati comunicati dal laboratorio al medico devono includere quanto segue:
"I seguenti risultati sono stati ottenuti con la prova IMMULITE 2000 CMV IgM. I valori ottenuti dai metodi utilizzati nelle prove di altri fabbricanti non possono essere intercambiati."

I valori attesi

Individui con un'infezione attiva da CMV presenteranno livelli rilevabili di anticorpi IgM al presentarsi dei sintomi. I livelli di anticorpi IgM anti CMV diminuiranno conseguentemente fino a diventare non rilevabili dopo diversi mesi.

Limitazioni

I risultati del dosaggio devono essere considerati nel contesto dell'anamnesi e della sintomatologia del paziente e di altre informazioni fornite dal laboratorio.

La presenza di un'infezione primaria, o la riattivazione di un'infezione passata, può anche essere determinate dall'isolamento del virus in una coltura tissutale.^{3,9}

Per la determinazione della sierconversione da *non reattivo* a *reattivo*, è consigliabile prelevare due campioni di siero a distanza di tre o quattro settimane durante la fase acuta e la fase di convalescenza dell'infezione. Il campione della fase acuta deve essere conservato ed analizzato in parallelo con il campione della fase di convalescenza.

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

Può verificarsi un aumento nei livelli di anticorpi anti-CMV in pazienti affetti da morbillo, virus della varicella-zoster (VZV) o virus dell'herpes simplex (HSV) dovuta alla crossreattività antigenica all'interno della famiglia di virus dell'Herpes. E' possibile che pazienti con infezione acuta da EBV (Epstein-Barr Virus) possano mostrare una reattività maggiore verso altri virus, incluso il CMV.

I risultati nei pazienti HIV, in pazienti che subiscono una terapia immunosoppressiva, o in pazienti con malattie che portano alla immunosoppressione devono essere interpretati con prudenza.

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

Gli anticorpi anti-IgG umane sono stati aggiunti ai reagenti per rimuovere le IgG specifiche ed il fattore reumatoide che potrebbero causare risposte erroneamente reattive.

Gli anticorpi eterofili presenti nel siero/plasma umano possono reagire con le immunoglobuline presenti nelle componenti del dosaggio provocando un'interferenza con i dosaggi *in vitro*. [Vedi Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34: 27-33.] Campioni di pazienti routinariamente esposti agli animali o a prodotti derivati da siero di animali possono presentare questo tipo di interferenza causa potenziale di risultati anomali. Questi reagenti sono stati formulati per minimizzare il rischio di interferenze, tuttavia, possono verificarsi interazioni potenziali tra sieri rari e componenti del test. A scopo diagnostico, i risultati ottenuti da questo dosaggio devono sempre essere utilizzati unitamente all'esame clinico, all'anamnesi del paziente e ad altre indagini di laboratorio.

Prestazioni del Dosaggio

Vedi tabelle grafici per i dati *rappresentativi* delle prestazioni del dosaggio. I risultati sono espressi come il rapporto segnale-al-limite. (Se non è notato altrimenti, tutti i risultati sono stati generati nei campioni di siero raccolti in tubi senza barriere di gelatina o additivi che promuovono la coagulazione.)

Precisione: I campioni sono stati elaborati in doppio da 20 giorni, due esecuzioni al giorno, per un totale di 40 esecuzioni e 80 ripetizioni. (Vedere la tabella "Precisione".)

Specificità: E' stato condotto uno studio per valutare se la determinazione degli anticorpi IgM anti-citomegalovirus venga interessata da microrganismi strettamente correlati. I sieri contenenti gli anticorpi anti fattore reumatoide ($n = 10$), sifilide ($n = 10$), *Toxoplasma* ($n = 20$), Epstein-Barr Virus ($n = 10$), varicella zoster virus ($n = 10$) ed Rubella ($n = 10$) sono stati testati con l'IMMULITE 2000 CMV IgM. Sessantasei dei 70 campioni hanno prodotto risultati non reattivi. Due dei 70 campioni (1 sifilide e 1 VZV) hanno prodotto risultati indeterminati, e 2 dei 70 campioni (1 *Toxoplasma* ed 1 EBV) hanno prodotto risultati positivi. Questi 4 campioni sono stati ulteriormente testati utilizzando il VIDAS con un dosaggio per il CMV IgM disponibile in commercio ed hanno prodotto 2 risultati equivoci (1 per la sifilide ed 1 per il *Toxoplasma*), e 2 risultati confermati positivi (1 per l'EBV ed 1 per il VZV).

Bilirubina: La presenza di bilirubina in concentrazioni fino a 200 mg/L non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

Emolisi: La presenza di emoglobina in concentrazioni fino a 522 mg/dL non ha nessun effetto sui risultati entro il range di precisione del dosaggio.

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

Tipo di Campione Alternativo: per determinare l'effetto di Tipi di Campione Alternativi, è stato prelevato del sangue da 40 volontari in provette semplici, eparinizzate, EDTA e Becton Dickinson SST e provette vacutained di plastica. A 10 dei campioni misti sono state aggiunte varie concentrazioni di CMV IgM per ottenere valori lungo tutto il range di calibrazione del dosaggio e quindi dosato con l'IMMULITE 2000 CMV IgM.

(Eparina) = 0,98 (Siero) – 0,024
 $r = 0,997$

(EDTA) = 1,08 (Siero) – 0,055
 $r = 0,988$

(SST) = 0,99 (tubi semplici) – 0,020
 $r = 0,996$

Valore medio:
 0,75 (Siero)
 0,79 (Eparina)
 0,77 (SST)
 0,74 (EDTA)

Prestazioni Cliniche: Le indagini cliniche hanno valutato le prestazioni del dosaggio degli anticorpi IgM anti-CMV IMMULITE 2000 a confronto con gli anticorpi IgM anti-CMV VIDAS (bioMerieux, Marcy d'Etoile, Francia). Lo studio comprendeva un totale di 523 campioni di donne in stato di gravidanza, pazienti di trapianti e pazienti con malattie o condizioni cross-reattive, campioni sottoposti a test sierologici di routine e campioni provenienti da pannelli di sieroconversione.

Un'ulteriore analisi che ha incluso i test immunoblot degli anticorpi IgM/IgG del CMV e del virus di Epstein-Barr (EBV) è stata eseguita su campioni inizialmente (in via retrospettiva) identificati come reagenti agli anticorpi IgM del CMV. Dei 116 campioni testati, 69 sono stati identificati come infezioni primarie da CMV, 13 come infezioni da CMV latenti, 24 come infezioni primarie, latenti o riattivate da EBV, e 10 si sono rivelate come negative agli anticorpi IgM del CMV.

Le concordanze totali raggiunte tra IMMULITE 2000 e VIDAS sono presentate nella Tabella 1. Altri confronti dettagliati tra i risultati IMMULITE 2000 e VIDAS per i campioni con agenti potenzialmente cross-reattivi sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 1

Tipo campione	VIDAS									Totale
	R			I			NR			
	IMMULITE 2000									
R	I	NR	R	I	NR	R	I	NR		
Gravidanza	2	1	0	0	0	2	0	1	152	158
Pazienti di trapianto	29	0	1	1	0	1	0	0	5	37
Totalmente negativi ai IgM anti CMV	0	1	5	1	0	3	0	0	130	140
Infezione primaria da CMV	65	1	1	0	0	1	0	0	0	68
Infezione latente da CMV	2	1	8	0	0	2	0	0	0	13
Pannelli di sieroconversione e BBI	5	0	0	0	0	0	0	0	10	15
Totale	103	4	15	2	0	9	0	1	297	431
Cross-reattivo (vedi Tabella 2)	13	1	7	0	0	8	0	0	63	92
Totale generale	116	5	22	2	0	17	0	1	360	523

R = Reattivi
I = Indeterminato
NR = Non reattivi

Tutti i campioni esclusi i casi cross-reattivi:

Concordanza totale 92,8% (400/431);
Concordanza positiva: 84,4% (103/122);
Concordanza negativa: 99,7% (297/298)

Casi di donne gravide:

Concordanza totale 97,5% (154/158);
Concordanza positiva: numero di campioni insufficiente;
Concordanza negativa 99,3% (152/153)

Casi di trapianti:

Concordanza totale 91,9% (34/37);
Concordanza positiva: 96,7% (29/30);
Concordanza negativa: 100% (5/5)

Casi di infezione primaria da CMV

Concordanza totale 95,6% (65/68);
Concordanza positiva: 97,0% (65/67);
Concordanza negativa: numero di campioni insufficiente

Tabella 2 Cross-reattivi

Stato malattia	Totale <i>n</i>	IMMULITE 2000	VIDAS
Fattore Reumatoide (+)	36	34/36 non reattivi	34/36 non reattivi
IgM* anti- <i>Toxoplasma</i> (+)	8	7/8 non reattivi	6/8 non reattivi
EBV* primario, latente o reattivato	47	37/49 non reattivi	23/49 non reattivi

*Un paziente era positivo sia agli IgM anti-*Toxoplasma* che all'EBV

Assistenza Tecnica

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

www.siemens.com/diagnostics

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

Português

IMMULITE 2000 CMV IgM

Utilização: Para uso em diagnóstico *in vitro* os Analisadores dos Sistemas IMMULITE 2000 — para a detecção qualitativa de anticorpos IgM para o citomegalovirus (CMV) em soro ou plasma

(EDTA ou heparinizado) humano, como auxiliar na determinação de uma infecção aguda por CMV.

Números de catálogo:

L2KCM2 (200 testes)

Código do teste: **CMM** Cor: **Verde escuro**

Sumário e explicação do teste

O Citomegalovirus (CMV), um membro da família dos herpes virus está presente por todo o mundo. Seres humanos de todas as idades são susceptíveis e a infecção propaga-se através de contacto sexual, exposição directa a fluidos corporais infectados, transfusões sanguíneas e transplante de órgãos^{1,2,5,6} A maioria das infecções são assintomáticas; contudo as infecções por CMV podem ser graves em recém nascidos e indivíduos imuno-comprometidos.^{6,7} A infecção pode também ser grave em doentes com defeitos de imunidade celular congénita ou adquirida, incluindo doentes com carcinomas, receptores de órgãos e doentes com SIDA.^{5,6,8}

CMV é a infecção congénita mais comum, infectando entre 0,5 e 2,5% dos recém nascidos. 5% destes desenvolverão doenças clássicas provocadas por CMV como icterícia, pneumonia e desordens do sistema nervoso central. Bebés infectados podem ser assintomáticos à nascença, mas mais tarde desenvolver problemas neurológicos.^{3,4}

Entre 40 e 100% da população tem anticorpos detectáveis,⁹ com uma maior prevalência em países em desenvolvimento. A presença de anticorpos IgM é indicadora de uma infecção activa.

Princípio do Procedimento

O IMMULITE 2000 CMV IgM é um imunoensaio quimioluminescente, marcado por enzima, em fase sólida, em três estágios. A fase sólida (pérola) está recoberta com antígeno CMV inativado, purificado (linhagem AD-169 de lisado de células infectadas). A fase líquida consiste de três reagentes 1) anticorpo policlonal de cabra anti IgG humano em tampão, 2) anticorpo policlonal de cabra anti IgG humano em tampão, 3) fosfatase alcalina (de intestino de bezerro) conjugada ao

anticorpo policlonal anti IgM humano em tampão.

Em um primeiro ciclo, a amostra de paciente e o anticorpo policlonal de cabra anti IgG humano são incubados em conjunto sem a pérola por 30 minutos. Durante este período, os anticorpos anti-IgG bloqueiam o IgG da amostra do paciente.

Em um segundo ciclo, a amostra pré tratada e o anticorpo policlonal de cabra anti IgG humano são transferidos á um segundo tubo de reação. Os anticorpos IgG bloqueiam o IgG remanescente da amostra do paciente de ligar-se ao antígeno CMV da pérola. Durante este período, o IgM específico para o CMV na amostra liga-se ao antígeno CMV da pérola. A amostra e o reagente não ligados são então removidos por uma lavagem por centrifugação.

No terceiro ciclo, a enzima conjugada ao anticorpo policlonal de cabra anti IgM humano é adicionada ao segundo tubo de reação. A enzima conjugada liga-se ao IgM imobilizado para formar o complexo tipo sanduíche. O conjugado enzimático não ligado é removido por lavagem por centrifugação. Finalmente o substrato quimioluminescente é adicionado ao tubo de reação e o sinal gerado é proporcional à enzima ligada.

Ciclos de incubação: 3 × 30 minutos

Colheita

Recomenda-se o uso de uma ultra centrífuga para clarear amostras lipémicas.

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

Amostras que estiverem turvas ou possuírem material em partículas devem ser clarificadas através de centrifugação de 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. IMMULITE 2000 CMV IgM não foram ainda testados com 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 (EDTA ou heparinizados)

Estabilidade: 3 dias a 2–8°C, ou estável por 6 meses a –20°C.¹²

Não é necessária prediluição para amostras de doentes.

Precauções

Para uso de diagnóstico *in vitro*.



PRECAUÇÃO! POTENCIAL RISCO BIOLÓGICO

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

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



H319,
H302 + H312,
H412

P280, P264,
P273, P305 +
P351 + P338,
P301 + P312,
P302 + P312,
P501

Aviso! Provoca irritação ocular grave. Nocivo por ingestão ou contacto com a pele. Nocivo para os organismos aquáticos com efeitos duradouros. Usar luvas de protecção/ vestuário de protecção/ protecção ocular/ protecção facial. Lavar cuidadosamente as mãos após manuseamento. Evitar a libertação para o ambiente. **SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS:** Enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continue a enxaguar. **EM CASO DE INGESTÃO:** Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. **SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE:** Caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. Eliminar o conteúdo e o recipiente em conformidade com todos os regulamentos locais, regionais e nacionais.

Contém: etilenodiamino-tetracetato tetrassódico, ácido aminocapróico; Embalagem de Reagente de CMV IgM

Contém: azida de sódio; Ajuste CMV IgM, Controlos de CMV IgM

Reagentes: Manter a 2–8°C. Eliminar 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.

O(s) Ajuste(s) e Controlo(s) fornecidos com o kit devem estar completamente dissolvidos após a reconstituição. A não homogeneidade da solução pode resultar numa deficiente capacidade de reprodução dos resultados.

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

A esfera é revestida com antigénio de CMV *inactivado*. Contudo, deve-se ter cuidado ao trabalhar, ou rejeitar os materiais que são fornecidos, devido à possível presença residual de vírus.

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

Água: Utilize água destilada ou desionizada.

Materiais Fornecidos

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

Embalagem de pérolas de CMV IgM (L2CM12)

Com código de barras. Contém 200 esferas revestidas com antigénio CMV purificado e inactivado (estirpe AD-169 de lisado de células infectadas). Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KCM2: 1 embalagem

Embalagem de Reagente de CMV IgM (L2CMA2)

Com código de barras. Reagente A contendo 17,5 mL de uma solução tampão com IgG anti-humano policlonal de carneiro. Reagent B contendo 11,5 mL de uma solução tampão com IgG anti-humano policlonal de carneiro. Reagente C contendo 11,5 mL de fosfatase alcalina (intestino bovino) conjugada com anticorpo IgM policlonal anti-humano de carneiro, tamponada. Estável até a data de validade a 2–8°C.

L2KCM2: 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.

Ajuste CMV IgM (L2CMJ3)

Um frasco com soro humano liofilizado com IgM reactivo a CMV, com conservante. Reconstituir com **2,0 mL** de água destilada ou desionizada. Misture por inversão ou movimentos lentos até o material liofilizado dissolver completamente. (Diluição adicional não é necessária.) Estável, após a reconstituição, durante 14 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2KCM2: 1 frasco

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

Controlos de CMV IgM (LCMC1, LCMC2)

LCMC1: (Controlo Negativo): Um frasco com soro humano liofilizado com IgM não reactivo com CMV, com conservante.

LCMC2: (Controlo Positivo): Um frasco com soro humano liofilizado com IgM reactivo com CMV, com conservante. Reconstitua cada frasco com **2,0 mL** de água destilada ou desionizada. Misture por inversão ou movimentos lentos até o material liofilizado dissolver completamente. Estável, após a reconstituição, durante 14 dias a 2–8°C, ou por 6 meses (aliquotado) a –20°C.

L2KCM2: 1 conjunto

Para os valores actuais de proporção de controlo, consulte o folheto incluso de Controlo.

Não é necessária prediluição para Ajustes CMV IgM e Controlos CMV IgM.

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.

Componentes do kit fornecidos separadamente

L2SUBM: Substrato quimioluminescente

L2PWSM: Solução de lavagem

L2KPM: Kit de limpeza do pipetador

LRXT: Tubos de reacção (descartáveis)

Também necessário

Água destilada ou desionizada; tubos de amostra; controlos

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.

Recommended Adjustment Interval:

2 semanas

Amostras de Controlo de Qualidade:

O(s) controlo(s) fornecido(s) com o kit devem ser utilizados como material de controlo de qualidade para monitorizar o desempenho do doseamento.

Consulte o folheto incluso para os valores da razão do controlo sobre o Cutoff.

Calculo do Cutoff e da razão

Amostra/CO: 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:

$$\text{Razão S/CO} = \frac{\text{cps da amostra ou control}}{\text{cps Média ajuste} \times P1}$$

Os cálculos qualitativos (reativo / não reativo / indeterminados) são efectuados automaticamente pelo IMMULITE 2000.

O resultado da amostra é “indeterminado” se os cps da amostra estiverem no intervalo de $\pm 10\%$ do valor do cutoff. O resultado é “reativo” se os cps da amostra forem superiores ao intervalo em que se considera indeterminado, e “não reativo” se forem inferiores.

Interpretação dos resultados

O cutoff do ensaio IMMULITE 2000 CMV IgM foi determinado com amostras de doentes reactivos e não-activos, mediante uma análise ROC tendo em conta uma consideração equilibrada da sensibilidade e da especificidade.

Um resultado “**Reativo**” (razão de $\geq 1,1$) indica que anticorpos IgM anti CMV foram detectados na amostra do paciente.

Um resultado “**Não reativo**” (razão de $< 0,9$) indica que anticorpos IgM anti CMV não foram detectados na amostra do paciente.

Qualquer razão s/co entre 0,9 e 1,1) deve ser testado novamente. Amostras que voltem a apresentar um resultado “**indeterminado**” devem ser examinadas por um método alternativo, ou uma segunda amostra deve ser colhida, se possível, dentro de um período razoável de tempo (por exemplo, uma semana).

A presença de anticorpos IgM para o vírus da CMV é uma indicação de exposição recente ao vírus.

A magnitude dos resultados medidos (cps) acima do Cutoff não é indicativa da quantia total dos anticorpos detectados.

Os resultados enviados pelo laboratório ao médico devem incluir: “Os seguintes resultados foram obtidos com o doseamento de IMMULITE 2000 CMV IgM. Os valores obtidos de métodos de doseamentos de outros fabricantes não podem ser usados em permutação.”

Valores de Referência

Individuos com infecção activa por CMV devem exibir níveis detectáveis de anticorpo IgM aquando do início dos sintomas. Os níveis de anticorpos IgM para o CMV irão decrescendo e serão indetectáveis após alguns meses.

Limitações

Os resultados dos testes devem ser avaliados dentro do contexto da história clínica do doente, sintomatologia e outros resultados laboratoriais.

A presença de uma infecção primária, ou reactivação de uma infecção anterior, pode também ser determinada pelo isolamento do vírus em cultura celular.^{3,9}

Para a determinação da sero-conversão (de não reativo a reativo), devem ser colhidas duas amostras de soro com 3 ou 4 semanas de intervalo durante as fases aguda e de convalescença da infecção. A amostra da fase aguda deve ser armazenada e testada em paralelo com a amostra de convalescença.

As amostras que contém anticorpos anti-nucleares ou outros anticorpos anticeleulares podem ter resultados falso reativo.

Um aumento no nível de anticorpos de CMV pode ocorrer em pacientes com sarampo, vírus da varicela-zoster (VZV), ou vírus da herpes simplex (HSV) devido à reactividade cruzada antigénica dentro da família de herpesvírus. Pacientes com infecção EBV aguda (Epstein-Barr Virus) podem mostrar maior reactividade a outros vírus, incluindo CMV.

Os resultados em doentes de HIV, em doentes em terapia imunossupressora, ou em doentes com outras doenças que levam à imunossupressão, devem ser interpretados com cuidado.

As características do desempenho deste doseamento não foram estabelecidas para uso com amostras neonatais, sangue do cordão, ou doentes de pré-transplante.

Anticorpos para IgG humana foram adicionados aos reagentes para remover IgG específico e factores reumatóides que podem causar respostas falsamente reativas.

Os anticorpos heterófilicos no soro/plasma humano podem reagir com as imunoglobulinas presentes no ensaio, causando interferência com os imunoensaios *in vitro*. [Ver Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34:27-33.] Amostras de doentes expostas em rotina a produtos ou soros de animais podem demonstrar este tipo

de interferência, potencial causador de resultados anómalos. Estes reagentes foram formulados para minimizar o risco de interferência, contudo podem ocorrer potenciais interações entre soros (raros) e componentes do teste. Para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser sempre analisados em combinação com o exame clínico, história de medicação do doente e outros achados que possam correlacionar.

Características do Ensaio

Consulte Tabelas e Gráficos para dados representativos do desempenho do doseamento. Os resultados são expressos numa proporção de sinal-para-interruptor. (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".)

Especificidade: Foi realizado um estudo para avaliar até que ponto o doseamento de anticorpos de citomegalovirus IgM é afectado por microorganismos relacionados. Soro contendo anticorpos para o factor reumatóide ($n = 10$), sífilis ($n = 10$), *Toxoplasma* ($n = 20$), Epstein-Barr Virus ($n = 10$), varicela zoster virus ($n = 10$) e Rubéola ($n = 10$) foram testados com IMMULITE 2000 CMV IgM. Sessenta e seis de 70 amostras deram resultados não reactivos. Duas de 70 amostras (1 sífilis e 1 VZV) deram resultados indeterminados, e 2 de 70 (1 *Toxoplasma* e 1 EBV) deram resultados positivos. Estas 4 amostras foram testadas com o ensaio de CMV IgM do sistema VIDAS, dando 2 resultados equívocos (1 sífilis e 1 *Toxoplasma*), e confirmando 2 resultados positivos (1 EBV e 1 VZV).

Bilirrubina: A presença de bilirrubina em concentrações até 200 mg/L não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

Hemólise: A presença de hemoglobina em concentrações até 522 mg/dL não tem efeito em resultados, dentro da precisão do ensaio.

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

Tipo de amostra alternativa: Para testar o efeito de tipos de amostras alternativas, foi colhido sangue de 40 voluntários em tubos secos, em tubos com heparina, EDTA e tubos de plástico vacutainer da Becton Dickinson SST. A 10 destas amostras foram adicionados vários níveis de anticorpos CMV IgM para se obterem valores ao longo da gama de calibração do ensaio e testados com o IMMULITE 2000 CMV IgM.

(Heparina) = 0,98 (Soro) – 0,024
 $r = 0,997$

(EDTA) = 1,08 (Soro) – 0,055
 $r = 0,988$

(SST) = 0,99 (tubos simples) – 0,020
 $r = 0,996$

Médias:

0,75 (Soro)
0,79 (Heparina)
0,77 (SST)
0,74 (EDTA)

Desempenho clínico: Investigações clínicas avaliaram a performance do ensaio IMMULITE 2000 CMV IgM em comparação ao VIDAS CMV IgM (BioMerieux, Marcy d'Etoile, França). O estudo incluiu um total de 523 amostras de mulheres grávidas, pacientes transplantados, e pacientes com doenças de reações cruzadas em potencial ou condições; amostras submetidas para sorologia de rotina de teste de CMV, e amostras de painéis de soroconversão.

Análises posteriores incluindo o imunoblot, e teste do vírus Epstein Barr (EBV) foram realizadas em amostras inicialmente (retrospectivamente) identificadas como reativas ao CMV IgM. das 116 amostras testadas, 69 foram identificadas como infecção primária de CMV, 13 como infecção latente de CMV, 24 como primária, latente ou reativa à infecção de EBV, e 10 foram avaliadas como negativas ao CMV IgM.

A concordância de avaliação global entre IMMULITE 2000 e VIDAS está apresentada na Tabela 1. Maiores detalhes da comparação entre os resultados de IMMULITE 2000 e VIDAS para amostras com agentes de potencial para reações cruzadas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 1

	VIDAS									Total
	R			I			NR			
	IMMULITE 2000									
Tipo de Amostra	R	I	NR	R	I	NR	R	I	NR	Total
Gravidez	2	1	0	0	0	2	0	1	152	158
Pacientes transplantados	29	0	1	1	0	1	0	0	5	37
Total CMV IgM negativo	0	1	5	1	0	3	0	0	130	140
Infecção primária por CMV	65	1	1	0	0	1	0	0	0	68
Infecção latente por CMV	2	1	8	0	0	2	0	0	0	13
Painéis de soroconversão BBI	5	0	0	0	0	0	0	0	10	15
Total	103	4	15	2	0	9	0	1	297	431
Reações cruzadas (ver Tabela 2)	13	1	7	0	0	8	0	0	63	92
Global	116	5	22	2	0	17	0	1	360	523

R = Reactivo
I = Indeterminado
NR = Não reactivo

Todas as amostras excluindo casos de reações cruzadas: Concordância Total: 92,8% (400/431); Concordância Positiva: 84,4% (103/122); Concordância Negativa: 99,7% (297/298)

Casos de Grávidas:
Concordância Total: 97,5% (154/158);
Concordância Positiva: número insuficiente de amostras;
Concordância Negativa: 99,3% (152/153)

Casos de transplantes:
Concordância Total: 91,9% (34/37);
Concordância Positiva: 96,7% (29/30);
Concordância Negativa: 100% (5/5)

Casos de CMV primário:
Concordância Total: 95,6% (65/68);
Concordância Positiva: 97,0% (65/67);
Concordância Negativa: número insuficiente de amostras

Tabela 2: Reações Cruzadas

Estado da Doença	Total n	IMMULITE 2000	VIDAS
Fator Reumatóide (+)	36	34/36 não reactivo	34/36 não reactivo
<i>Toxoplasma</i> IgM* (+)	8	7/8 não reactivo	6/8 não reactivo
EBV Primário, latente ou reativado *	47	37/49 não reactivo	23/49 não reactivo

* Um paciente estava positivo para ambos *Toxoplasma* IgM e EBV

Assistência Técnica

Por favor contacte o seu Distribuidor Nacional.

www.siemens.com/diagnostics

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

IMMULITE is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2019 Siemens Healthcare Diagnostics. All rights reserved.

Made in: UK



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



2019-06-12

PIL2KCM – 19

cc#EU23606, cc#EU23606A

Understanding the Symbols

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

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

Symbol Definition



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



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



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



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



Symbol Definition

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



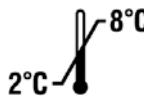
En: CE Mark with identification number of notified body
De: CE-Kennzeichen mit Identifikationsnummer der benannten Stelle
Es: Marca CE con número de identificación del organismo notificado
Fr: Marque CE avec numéro d'identification du corps notifié
It: Marchio CE con numero identificativo dell'ente notificato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



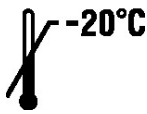
En: Consult instructions for use
De: Bedienungshinweise beachten
Es: Consulte las instrucciones de uso
Fr: Consulter le mode d'emploi
It: Consultare le istruzioni per l'uso
Pt: Consulte as instruções de utilização



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



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

**Symbol Definition**

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



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



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



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



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



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

**Symbol Definition**

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

2008-01

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



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



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



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



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



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



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

Symbol Definition

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

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

REAG WEDGE En: Reagent Wedge
De: Reagenzbehälter

REAG WEDGE A En: Vial de reactivo
Fr: Cartouche à réactif

REAG WEDGE B It: Porta Reagente
Pt: Embalagem de Reagente

REAG WEDGE D

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

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

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

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

Symbol Definition

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

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

CONTROL 1

CONTROL 2

CONTROL 3

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

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

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

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

Symbol Definition

PRE A

En: Pretreatment Solution

PRE B

De: Vorbehandlungs-lösung

Es: Solución de Pretratamiento

Fr: Solution de prétraitement

It: Soluzione di pretrattamento

Pt: Solução de Pré-tratamento

DITHIOTHREITOL

En: Dithiothreitol Solution

De: Dithiothreitol-Lösung

Es: Solución de Ditiotreitolo

Fr: Solution de Dithiothreitol

It: Soluzione di Ditiotreitolo

Pt: Solução de Ditiotreitolo

BORATE-KCN BUF

En: Borate-KCN Buffer Solution

De: Borat-KCN-Puffer

Es: Solución Tampón Borato-KCN

Fr: Solution tampon Borate-Cyanure de Potassium

It: Soluzione Tampone Borato-KCN

Pt: Solução Tamponizada de Borato-KCN