

**VERWENDUNGSZWECK**

Das ZEUS **AtheNA Multi-Lyte**® Epstein Barr Virus (EBV) IgG Plus Testsystem ist für den qualitativen Nachweis von IgG-Antikörpern gegen drei separate EBV-Antigene (EBV-VCA gp-125, die gesamten EBV-EA und die rekombinanten EBNA-1) in humanem Serum unter Verwendung des AtheNA Multi-Lyte® Systems bestimmt. Das Test System ist für den Gebrauch als Hilfsmittel bei der Labordiagnose von EBV-assoziierten infektiösen Mononukleososen sowie zur Erlangung epidemiologischer Auskünfte zu der durch das Epstein-Barr-Virus verursachten Krankheit bestimmt. Leistungseigenschaften des Tests für immungeschwächte oder immunsuppressive Patienten, Nabelschnurblut, neonatale Proben oder Kinder wurden bisher nicht beurteilt. Leistungseigenschaften des Tests für die Diagnose des Nasopharynx-Karzinoms, des Burkitt-Lymphoms und anderer EBV-assoziierten Lymphome wurden bisher nicht beurteilt. Dieser Test ist nur für In-vitro-Diagnosen bestimmt.

**BEDEUTUNG UND HINTERGRUND**

Das Epstein-Barr-Virus ist ein allgegenwärtiges menschliches Virus, das infektiöse Mononukleose (IM), eine selbstbegrenzende lymphoproliferative Krankheit, hervorruft (1). Bis zum Erwachsenenalter ist praktisch jeder infiziert worden und hat Immunität gegen das Virus entwickelt. In unterentwickelten Ländern findet die Serokonversion gegen das Virus in der frühen Kindheit statt und ist für gewöhnlich asymptomatisch (2). In wohlhabenderen Ländern verzögern sich die Erstinfektionen mit dem EBV oft bis zur Pubertät oder später und treten bei etwa 50 % dieser Altersgruppe als IM zutage (3 - 5).

Nach der Serokonversion, ganz gleich ob symptomatisch oder nicht, ruft das EBV eine chronische, latente Infektion in den B-Lymphozyten hervor, die wahrscheinlich das ganze Leben andauert (6). Das EBV repliziert sich in oropharyngealen epithelialen Zellen und ist im Speichel der meisten Patienten mit IM anwesend (7). Außerdem scheiden 10-20 % der gesunden Menschen, die EBV-Antikörper-positiv sind, das Virus in ihren oralen Absonderungen aus (6, 7, 8). Die Reaktivierung des latenten Zustandes eines Virusträgers, durch eine erhöhte Ausscheidung von Viren belegt, wird durch Immunsuppression, Schwangerschaft, Mangelernährung oder Krankheit verstärkt (8, 9). Chronische EBV-Infektionen, ob latent oder aktiv, gehen selten mit Krankheit einher.

Der Paul-Bunnell-Davidsohn-Test für heterophile Antikörper ist in höchstem Maße spezifisch für IM (10). Allerdings bilden 10-15 % der Erwachsenen und höhere Prozentsätze bei Kindern und Säuglingen mit Erstinfektionen mit dem EBV keine heterophilen Antikörper (11). Es werden EBV-spezifische serologische Tests benötigt, um Erstinfektionen mit dem EBV, die heterophil-negativ sind, von mononukleoseartigen Krankheiten, die von anderen Agenzien hervorgerufen werden, wie z. B. das Cytomegalovirus, Adenovirus, und *Toxoplasma gondii*, zu unterscheiden (4).

Antikörpertiter gegen spezifische EBV-Antigene entsprechen verschiedenen Stadien der IM (4, 10 - 12). Sowohl die IgM- als auch die IgG-Antikörper gegen das Virus-Capsid-Antigen (VCA) erreichen ihren Höhepunkt drei bis vier Wochen nach der Erstinfektion mit dem EBV. Die anti-VCA-IgM gehen schnell zurück und sind für gewöhnlich nach 12 Wochen nicht mehr nachweisbar. Die Anti-VCA-IgG-Titer gehen nach einem Höhepunkt langsam zurück, bleiben aber auf unbegrenzte Zeit bestehen. Antikörper gegen das EBV Nukleäre Antigen (EBNA) bilden sich 1 Monat bis 6 Monate nach der Infektion und bleiben wie das anti-VCA auf unbegrenzte Zeit bestehen (11, 12). Antikörper gegen EBNA sind ein Hinweis dafür, dass die Infektion schon weiter zurückliegt (11).

Frühe Antigene (EA) gegen das EBV bestehen aus zwei Bestandteilen, diffuse (D) und beschränkte – „restricted“ - (R) (In diesem Test sind EA-D und EA-R ungefähr gleich verteilt). Die Ausdrücke D und R spiegeln die verschiedenen Muster der Immunfluoreszenz-Färbung wider, die die beiden Komponenten aufweisen (13, 14). In 85 % der Patienten treten Antikörper gegen das EA vorübergehend bis zu drei Monate lang während der akuten Phase der IM auf (15, 16). Die Antikörperreaktion auf das EA bei IM-Patienten erfolgt für gewöhnlich auf die D-Komponente, während die stille Serokonversion gegen den EBV bei Kindern zur Bildung von Antikörpern gegen die R-Komponente führt (5, 11).

**PRINZIP DES TESTS**

Das ZEUS **AtheNA Multi-Lyte** EBV IgG Plus Testsystem ist für den Nachweis von Antikörpern der IgG-Klasse gegen eine Vielzahl von EBV-Antigenen in humanen Seren bestimmt. Das Testverfahren umfasst zwei Inkubationsschritte:

- Die (ordnungsgemäß verdünnten) Testseren werden in einem Gefäß, das eine Multiplex-Mischung der Bead-Suspension enthält, inkubiert. Die Bead-Suspension enthält eine Mischung aus unterscheidbaren Sets von Polystyrol-Mikrosphären (Beads), wobei drei dieser Bead-Sets mit den drei EBV-Antigenen (EBV-VCA, EBNA-1 und EBV-EA) konjugiert sind. Wenn bestimmte Antikörper in den Seren des Patienten vorkommen, werden diese bei einem oder mehreren Bead-Sets an das immobilisierte Antigen gebunden. Die Beads werden gespült, um nicht-reaktive Serumproteine zu entfernen.
- Phycoerythrin-konjugiertes Ziegen-Anti-Human-IgG wird in das Gefäß hinzu gegeben, und die Platte wird inkubiert. Das Konjugat reagiert mit dem in der festen Phase in Schritt 1 immobilisierten IgG-Antikörper. Dann wird die Beadsuspension mit dem **AtheNA Multi-Lyte** Instrument analysiert. Das/die Bead-Set(s) wird/werden klassifiziert (identifiziert), und die Reporter-molekülmenge (PE-Konjugat) wird für jedes Bead-Set bestimmt. Unter Verwendung der *Intra-Well Calibration Technology*® werden die inneren Kalibrations-Bead-Sets verwendet, um die Roh-Fluoreszenz in Ergebnisse (Einheiten) umzuwandeln.

**KOMPONENTEN DES TESTSYSTEMS**

**Gelieferte Materialien:**

Jedes Testsystem enthält die folgenden Komponenten in ausreichenden Mengen, um die auf der Verpackung angegebene Anzahl von Tests durchzuführen. **HINWEIS: Folgende Komponenten enthalten <0,1 % (Gtrmm-Vol.-%) Natriumazid als Konservierungsmittel:** Bead-Suspension, Kontrollen, Konjugat und SAVE Diluent®.

SOLN	BEAD	
		1. Bead-Suspension: Enthält separate unterscheidbare 5,6 Mikron Polystyrol-Beads, die mit den folgenden Antigenen konjugiert sind: affinitätsgereinigtes EBV-VCA gp125, rekombinantes EA und rekombinantes EBNA-1. Die Bead-Suspension enthält ebenfalls ein Bead-Set, das zum Nachweis von nicht-spezifischen Antikörpern in der Patientenprobe (falls vorhanden) bestimmt ist, sowie vier getrennte Bead-Sets, die für die Test-Kalibration verwendet werden. Eine gelbe Flasche mit 5,5 ml Inhalt. Gebrauchsfertig.
CONJ		2. Konjugat: Phycoerythrin-konjugiertes Ziegen-Anti-Human-IgG (γ ketten-spezifisch). Eine gelbe Flasche mit 15 ml Inhalt. Gebrauchsfertig.
CONTROL	+	3. Positiv-Kontrollflüssigkeit (humanes Serum): Eine Ampulle mit roter Verschlusskappe und 0,2 ml Inhalt.
CONTROL	-	4. Negativ-Kontrollflüssigkeit (humanes Serum): Eine Ampulle mit grüner Verschlusskappe und 0,2 ml Inhalt.
DIL	SPE	5. SAVE Diluent®: Eine Flasche mit grüner Verschlusskappe mit 50 ml Phosphat-gepuffertes Kochsalzlösung. Gebrauchsfertig. <b>HINWEIS: Das SAVE Diluent® ändert beim Mischen mit Serum seine Farbe.</b>
WASHBUF	10X	6. Waschpuffer-Konzentrat (10X): Verdünnung: 1 Teil Konzentrat mit 9 Teilen deionisiertem oder destilliertem Wasser. Eine Flasche mit durchsichtiger Verschlusskappe mit 50 ml der 10-fach konzentrierten Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung.

**HINWEISE:**

- Die folgenden Komponenten sind nicht abhängig von der Testsystem-Chargennummer und können alle mit dem ZEUS AtheNA Multi-Lyte Testsystem eingesetzt werden: **Waschpuffer und SAVE Diluent®**
- Das Testsystem enthält außerdem:
  - Komponentendatenetikett mit chargenspezifischen Informationen im Testsystem-Karton.
  - Kalibrations-CD mit chargenspezifischen Kit-Kalibrationswerten, die für die Probenanalyse und die Test-Qualitätskontrolle erforderlich sind, sowie Packungsbeilage.
  - Eine 96-Mulden-Verdünnungsplatte.
  - Eine 96-Mulden-Filtrationsplatte.

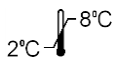
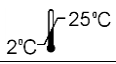
## VORSICHTSMASSNAHMEN

1. Zum Gebrauch bei der *In-vitro* Diagnostik.
2. Bei der Handhabung von Laborreagenzien normale Vorsichtsmaßnahmen einhalten. Bei Kontakt mit den Augen sofort mit reichlich Wasser spülen und ärztlichen Rat einholen. Ordnungsgemäße Schutzkleidung, Schutzhandschuhe sowie Augen-/Gesichtsschutz tragen. Dämpfe nicht einatmen. Entsorgung der Abfälle unter Einhaltung aller örtlichen, Landes- und Bundesgesetze.
3. Die **AtheNA Multi-Lyte** Bead-Suspension enthält keine lebensfähigen Organismen. Trotzdem sollte das Reagenz als potentieller biologischer Gefahrenstoff angesehen und entsprechend gehandhabt werden.
4. Die Kontrollflüssigkeiten sind **potenzielle biologische Gefahrenstoffe**. Die Quellenmaterialien dieser Produkte wurden mit anerkannten Testmethoden negativ auf HIV-1-Antigen, HBsAg und auf Antikörper gegen HCV und HIV getestet. Keine Testmethode kann jedoch eine komplette Gewähr dafür liefern, dass keine infektiösen Agenten vorhanden sind, und deshalb sind diese Produkte gemäß Biosicherheitsstufe 2 zu behandeln, wie für alle potenziell infektiösen humanen Serum- oder Blutproben im Handbuch „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ der Centers for Disease Control/National Institutes of Health in der aktuellen Ausgabe sowie dem „Standard for Bloodborne Pathogens“ von OSHA (17, 18) empfohlen.
5. Einhalten der angegebenen Inkubationszeit und Temperatur ist entscheidend für richtige Ergebnisse. **Bevor mit dem Test begonnen wird, müssen alle Reagenzien Raumtemperatur (20 - 25°C) erreicht haben.** Bewahren Sie nicht benutzte Reagenzien unverzüglich nach Gebrauch wieder an einem gekühlten Aufbewahrungsort auf.
6. Unschgemäßes Waschen kann falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse erzeugen. Sicherstellen, dass Waschmittelreste auf ein Minimum reduziert werden (z.B. durch Trocknen mit Papier oder Aspiration), bevor Konjugat zugefügt wird. Die Mulden zwischen den Inkubationen nicht austrocknen lassen.
7. Das SAve Diluent®, die Bead-Suspension, die Kontrollen und das Konjugat enthalten Natriumazid in einer Konzentration von <0,1 % (w/v). Natriumazid bildet Blei- und Kupferazide in Laborabflussrohren, die bei Rohrleitungsschlägen Explosionen verursachen können. Waschbecken nach dem Ausgießen von natriumazidhaltigen Lösungen gründlich ausspülen, um Explosionen zu verhindern.
8. Das Waschpufferkonzentrat ist ein REIZMITTEL. Es wirkt reizend auf Augen, Atmungssystem und Haut.
9. Verdünnung oder Verpanschung der Reagenzien kann falsche Ergebnisse erzeugen.
10. Keine Reagenzien aus anderen Quellen oder von anderen Herstellern verwenden.
11. Niemals mit dem Mund pipettieren. Kontakt der Reagenzien und Patientenproben mit der Haut und den Schleimhäuten vermeiden.
12. Mikrobielle Kontamination der Reagenzien vermeiden. Es kann zu fehlerhaften Ergebnissen kommen.
13. Querkontamination von Reagenzien und/oder Proben kann fehlerhafte Ergebnisse erzeugen.
14. Spritzen oder Erzeugung von Aerosolen vermeiden.
15. Reagenzien während der Lagerung oder bei der Inkubation keinem starken Licht aussetzen. Die Bead-Suspension und das Konjugat sind lichtempfindliche Reagenzien. Beide wurden in Lichtschutzbehältern verpackt. Eine normale Exposition, die während der Durchführung des Tests erfolgt, beeinflusst das Testergebnis nicht. Diese Reagenzien nicht unnötig starken Quellen sichtbaren Lichts aussetzen.
16. Die Waschlösung in einem Entsorgungsbassin sammeln. Die verbrauchte Lösung mit einem Desinfektionsmittel behandeln (z. B. 10 %iges Haushaltsbleichmittel - 0,5 % Natriumhypochlorit). Es ist zu vermeiden, die Reagenzien bleichenden Dämpfen auszusetzen.
17. Vorsicht: Flüssigkeitsabfälle mit saurem pH vor Zufügen in die Bleichlösung neutralisieren.
18. Konjugat nicht mit Behältern oder Instrumenten in Kontakt kommen lassen, die vorher eine Lösung mit Natriumazid als Konservierungsmittel enthalten haben könnten. Rückstände von Natriumazid können die Enzymaktivität des Konjugats unterbinden.
19. Keines der reaktiven Reagenzien bleichmittelhaltigen Lösungen oder strengen Gerüchen von bleichmittelhaltigen Lösungen aussetzen. Spuren von Bleichmittel (Natriumhypochlorit) können die biologische Aktivität vieler reaktiver Reagenzien in diesem Testsystem unterbinden.

## NICHT ENTHALTENE NOTWENDIGE MATERIALIEN

1. Pipetten mit Fähigkeit zu präziser Abgabe von 10 bis 200 µl.
2. Multikanal-Pipette mit Fähigkeit zu präziser Abgabe von 10 bis 200 µl.
3. Reagenzreservoirs für Multikanal-Pipetten.
4. Serologische Pipetten.
5. Einweg-Pipettenspitzen.
6. Papierhandtücher.
7. Labor-Stoppuhr zur Überwachung der Inkubationsschritte.
8. Entsorgungsbassin und Desinfektionsmittel (z. B. 10 %iges Haushaltsbleichmittel - 0,5 % Natriumhypochlorit).
9. **AtheNA Multi-Lyte** System (Luminex® Instrument) mit Sheath Fluid (Produktnummer 40-50000).
10. Destilliertes oder deionisiertes Wasser.
11. Vortexmischer.
12. Kleiner Badsonikator.
13. Plattenschüttler zum Betrieb bei einer Geschwindigkeit von 800 UPM (optional für Mischvorgang).
14. Vakuum-Sauger und Vakuum-Röhrenkollektor zum Waschen der Mikrosphären.

## AUFBEWAHRUNG

	Bead-Suspension: Zur Analyse der zu testenden Präparate nur die benötigte Menge der Lösung entnehmen, und den unbenutzten Teil wieder an den Aufbewahrungsort bringen. Konjugat: NICHT EINFRIEREN. Ungeöffnetes Testsystem, Positivkontrolle, Negativkontrolle, SAve Diluent®
	Waschpuffer (1X): 20 - 25°C bis zu 7 Tage, 30 Tage zwischen 2 - 8°C. Waschpuffer (10X): 2 - 25°C

## PROBENAHME

1. Es wird von ZEUS Scientific empfohlen, dass die Probenahme durch den Benutzer in Übereinstimmung mit dem aktuellen CLSI-Dokument M29: Protection of Laboratory Workers from Infectious Disease (aktuelle Ausgabe) erfolgt.
2. Keine bekannte Testmethode kann vollständige Sicherheit geben, dass durch humane Blutproben keine Infektionen übertragen werden. Deshalb müssen alle Blutderivate als potenziell infektiös behandelt werden.
3. Für diesen Test nur frisch entnommene und richtig gekühlte Sera verwenden, die mit zugelassenen aseptischen Venenpunkturnverfahren gewonnen wurden. Nicht verwenden, wenn Antikoagulanzen oder Konservierungsmittel zugefügt sind. Verwendung von hämolysierten, lipemischen oder bakteriell kontaminierten Sera vermeiden.
4. Bewahren Sie die Probe bei Raumtemperatur nicht länger als 8 Stunden auf. Erfolgt der Test nicht innerhalb von 8 Stunden, können Sera zwischen 2 und 8 °C bis zu 48 Stunden lang aufbewahrt werden. Wird eine noch längere Testverzögerung vorausgesehen, Testsera bei -20 °C oder darunter aufbewahren. Mehrfaches Einfrieren/Auftauen vermeiden. Das kann zum Verlust der Antikörper-Aktivität führen und fehlerhafte Ergebnisse bewirken. Jedes individuelle Labor ist dafür verantwortlich, alle verfügbaren Referenzen und/oder eigenen Studien zur Bestimmung seiner laboreigenen Stabilitätskriterien heranzuziehen (21).

## TESTVERFAHREN

1. Die verschiedenen Komponenten aus der Aufbewahrung holen und auf Zimmertemperatur (20–25 °C) erwärmen lassen.
2. Gesamtanzahl der zu testenden Kontrollen und Proben bestimmen. Es ist erforderlich, bei jedem Durchlauf die Negativ- und Positivkontrolle durchzuführen. Die Negativkontrolle sollte in Mulde A1 und die Positivkontrolle in Mulde B1 getestet werden. Für jede Kontrolle und Probe wird zur Bearbeitung eine Mikro-Mulde benötigt.
  - a. Zur Optimierung der Lesezeiten muss die Bead-Suspension direkt vor Gebrauch gründlich gemischt werden. Die effektivste Möglichkeit zur Resuspension ist es, die Suspension zuerst ca. 30 Sekunden lang im Vortex-Mischer zu schütteln und sie dann ca. 30 Sekunden lang einer Sonikation in einem kleinen Badsonikator zu unterziehen.
  - b. Für ein genaues Testergebnis ist es wichtig, die Inhaltsstoffe des Tests gründlich zu mischen. Zu einer geeigneten Mischmethode gehört das Mischen der Platte auf einem Plattenschüttler für etwa 30 Sekunden bei einer Geschwindigkeit von etwa 800 UPM oder die Einführung eines Pipettierers zu ungefähr ½ des auf der Platte befindlichen Volumens und wiederholtes Ansaugen und Ausstoßen (Ein- und Auspumpen) des Muldeninhalts mindestens je 5 Mal.

BEISPIEL PLATTENEINSTELLUNG		
	1	2
A	Negativkontrolle	usw.
B	Positivkontrolle	
C	Patient 1	
D	Patient 2	
E	Patient 3	
F	Patient 4	
G	Patient 5	
H	Patient 6	

3. Herstellung einer 1:21 Verdünnung (z. B. 10 µl Serum + 200 µl SAVE Diluent®) von Negativkontrolle, Positivkontrolle und jedem Patientenserum. **HINWEIS: Das SAVE Diluent® zeigt eine Farbänderung, wodurch bestätigt wird, dass die Probe mit dem Verdünnungsmittel kombiniert worden ist.** Für ein genaues Testergebnis ist es wichtig, die Probenverdünnungen gründlich gemäß 2b oben zu mischen.
4. Nach Festlegung der Gesamtzahl der zu bearbeitenden Mulden, verwenden Sie eine Multikanal- oder eine Wiederholpipette, um 50 µL der Bead-Suspension in jede der Mulden der Filtrationsplatte zu geben.
5. Übertragen Sie 10 µL jeder verdünnten Probe (1:21) und Kontrolle von der Verdünnungsplatte auf die Filtrationsplatte. Für ein genaues Testergebnis ist es wichtig, die Probenverdünnung und die Bead-Suspension gründlich gemäß 2b oben zu mischen.
6. Platte bei Zimmertemperatur (20-25 °C) 30 ± 10 Minuten lang inkubieren.
7. Nach der Inkubation die Beads durch Vakuumfiltration unter Verwendung des mitgelieferten Waschpuffers spülen. Der Waschpuffer muss dafür auf 1-fache Konzentration verdünnt werden.
  - a. Filtrationsplatte auf den Vakuum-Röhrenkollektor aufsetzen, und die Lösung unter Zurücklassen der Beads entfernen.
  - b. Vakuum abstellen und 200 µL des 1-fach konzentrierten Waschpuffers hinzufügen.
  - c. Stellen Sie das Vakuum ein und entfernen Sie die Lösung.
  - d. Schritte 7b und 7c insgesamt dreimal wiederholen, um dreimal zu spülen.
8. Nach der letzten Wäsche den Boden der Filterplatte leicht abtupfen und die Platte 3 bis 5 Minuten lang an der Luft trocknen lassen, bevor zum nächsten Schritt übergegangen wird.
9. 150 µl Konjugat in jede Mulde hinzufügen, und zwar genauso schnell und in derselben Reihenfolge wie die Proben. Für ein genaues Testergebnis ist es wichtig, das Konjugat und die Bead-Suspension gründlich gemäß 2b oben zu mischen. Als Alternative kann während des Mischens des Konjugats die Mischung in leere Mulden einer Polystyrol-Reaktionsplatte übertragen werden.
10. Platte bei Zimmertemperatur (20-25 °C) 30 ± 10 Minuten lang inkubieren.
11. Stellen Sie das **AtheNA Multi-Lyte** Instrument für die Analyse der Reaktionen ein, indem Sie die EBV IgG Plus Schablone auswählen. Einzelheiten bezüglich der Benutzung des **AtheNA Multi-Lyte** Instruments sind im Bedienungshandbuch zu finden. Die Ergebnisse können von der Filterplatte oder einer Reaktionsplatte abgelesen werden. **HINWEIS: Für eine genaue Analyse der Probe ist es wichtig, dass das Instrument gemäß den Anweisungen des Herstellers aufgebaut, kalibriert und gewartet wird.** Bevor die Testergebnisse abgelesen werden, bitte im Handbuch des Instruments die Anweisungen zur Vorbereitung des Instruments lesen.
12. Das Ablesen von der Platte sollte innerhalb von 60 Minuten nach Beendigung der Konjugat-Inkubation erfolgen. Die Platte kann vor dem Ablesen nach freier Entscheidung etwa 15 Sekunden lang geschüttelt werden. Dieser optionale Schritt reduziert möglicherweise den zum Ablesen der Platte erforderlichen Zeitaufwand.

Schritt	Kurze Beschreibung des Testverfahrens
1	Verdünnen der Proben 1:21 in SAVE Diluent®. Gut mischen.
2	50 µL der Bead-Suspension und 10 µL der verdünnten Probe zusammen in eine leere Mulde geben. Gut mischen.
3	Bei Zimmertemperatur 30 ± 10 Minuten lang inkubieren.
4	Mikrosphären dreimal mit 200 µL des 1-fach konzentrierten Waschpuffers spülen.
5	Boden der Platte leicht abtupfen und 3 - 5 Minuten an der Luft trocknen lassen.
6	150 µL des Konjugats in jede Mulde hinzugeben. Gut mischen.
7	Auf eine Reaktionsplatte übertragen (optional).
8	Bei Zimmertemperatur 30 ± 10 Minuten lang inkubieren.
9	Platte schütteln (optional).
10	Ergebnisse innerhalb von 60 Minuten ablesen.

## QUALITÄTSSICHERUNG

1. Bei jeder Durchführung des Tests ist es notwendig, die Negativkontrolle (in Mulde A1) und die Positivkontrolle (in Mulde B1) durchzuführen.
2. Die Aussagekraft des Durchlaufs hängt von der Durchführung der Positiv- und Negativkontrollen ab. Diese Kriterien werden automatisch durch die *Intra-Well Calibration Technology* analysiert.
  - a. Die Negativ- und die Positivkontrolle müssen beide negativ auf das nicht-spezifische oder Kontroll-Antigen-Bead sein.
  - b. Die Negativkontrolle muss negativ für jeden einzelnen in der Bead-Suspension enthaltenen Analyten ausfallen.
  - c. Die Positivkontrolle muss für alle drei in der Beadsuspension enthaltenen Analyten positiv ausfallen. Diese Spannweiten sind Charge-spezifisch und sind innerhalb der Kalibrations-CD kodiert. Die PC-Spannweiten können angezeigt werden, indem auf die Schaltfläche „Kontrollgrafiken“ der **AtheNA Multi-Lyte** Software gedrückt wird und dann auf „Kontrolle Ober-/Untergrenzen“.
  - d. Sollte irgendeines der oben genannten Kriterien nicht zutreffen, wird der gesamte Durchlauf als ungültig angesehen und muss wiederholt werden. **Keinen Bericht für die Patientenergebnisse erstellen.**
3. Die Aussagekraft der Proben basiert auf den Merkmalen der Kalibrations-Beads und ihrer Wechselwirkungen mit den Patientenseren. Verschiedene Parameter werden automatisch durch die *Intra-Well Calibration Technology* überwacht. Sollte sich herausstellen, dass irgendeines der Kriterien außerhalb der Spezifikation liegt, werden die Patientenergebnisse als ungültig angesehen und müssen wiederholt werden. In einem solchen Fall wird im Datenbericht die entsprechende,

ungültig gemachte Probe sowie ein Fehler-Code angegeben. Ist eine Probe wiederholt ungültig, muss sie mit Hilfe einer alternativen Methode getestet werden, da sie mit dem **AtheNA Multi-Lyte®** Plus Testsystem nicht kompatibel ist.

4. Zusätzliche Testkontrollen können in Übereinstimmung mit Richtlinien oder Vorschriften von örtlichen oder staatlichen Stellen oder anerkannten Organisationen durchgeführt werden. Externe Kontrollen müssen repräsentativ sein für normales Humanserum, da das **AtheNA Multi-Lyte** Kalibrationsystem teilweise auf den Merkmalen der Serumprobe basiert. Wenn die Formulierung der Probe künstlich ist (kein humanes Serum), können fehlerhafte Ergebnisse auftreten.
5. In den Guten Laborpraktiken wird empfohlen, Positiv- und Negativkontrollen zu verwenden, um die Funktionstüchtigkeit von Reagenzien und eine ordnungsgemäße Durchführung des Testverfahrens zu gewährleisten. Anforderungen an die Qualitätskontrolle sind in Übereinstimmung mit örtlichen, Landes- und/oder Bundesvorschriften oder Zulassungsbestimmungen und den im Labor des Benutzers üblichen Verfahren zur Qualitätskontrolle zu erfüllen. Dem Benutzer wird empfohlen, zwecks Information über geeignete Praktiken zur Qualitätskontrolle die CLSI EP12-A und 42 des CFR (Vorschriftenkodex der USA) § 493.1256 zu Rate zu ziehen (20).

## INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

### 1. Berechnungen

- a. Test-Kalibration: Beim ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus Testsystem wird die Intra-Well Calibration Technology verwendet. Die *Intra-Well Calibration Technology* beinhaltet eine Mehrpunkt-Standardkurve innerhalb der Bead-Suspension. Mit der Intra-Well Calibration Technology wird jede Mulde des Tests ohne Eingreifen des Benutzers intern kalibriert. Die Standardkurve ist so gestaltet, dass sie sich auf der Grundlage der einmaligen Merkmale des Patienten- oder Kontrollserums selbst anpasst. Kalibrierwerte werden den internen Standards von ZEUS zugewiesen, sind chargenspezifisch und innerhalb der chargenspezifischen Kalibrations-CD kodiert.
- b. Cutoff-Werte der Analyten: Jeder Analyt des ZEUS **AtheNA Multi-Lyte** EBV IgG Plus Testsystems hat einen zugewiesenen Cutoff-Wert. Cutoff-Werte werden von ZEUS für jede Testsystem-Charge bestimmt und innerhalb der chargenspezifischen Kalibrations-CD kodiert.
- c. Durch die *Intra-Well Calibration Technology* werden alle Berechnungen während der Verwendung des AtheNA Multi-Lyte Systems automatisch durchgeführt. Die *Intra-Well Calibration Technology* führt eine Regressionsanalyse der internen Standards aus und gleicht dann die berechneten Einheitswerte auf der Grundlage eines zusätzlichen Standards und der Merkmale der Serumprobe an.

### 2. Auswertung

- a. **Festlegung der Cutoff-Werte:** Die Cut-Off-Bestimmung für jeden Test wurde mit Hilfe einer negativen Bevölkerung für jeden Marker vorgenommen. Die AtheNA Multi-Lyte Ergebnisse wurden für diese Bevölkerung bestimmt, und das Cut Off wurde auf etwa den Durchschnitt plus dreimal die Standardabweichung festgesetzt. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Prüfung hat der Hersteller die folgenden Richtlinien für die Interpretierung von Patientenproben festgelegt.

#### b. Interpretierung der EBV-Analyten:

Einheitswert	Ergebnis	Auswertung
< 100 AU/ml	Negativ	Ein AtheNA Multi-Lyte Ergebnis von < 100 AU/mL für jeden beliebigen der drei EBV-Marker zeigt an, dass keine nachweisbaren IgG-Antikörper gegen diesen bestimmten Marker vorhanden sind und sollte als nicht-reaktiv für IgG-Antikörper auf diesen Marker berichtet werden. Wenn alle drei Marker negativ ausfallen und eine Epstein-Barr-Virus-Exposition vermutet wird, sollte nicht weniger als eine oder zwei Wochen später eine zweite Probe entnommen und untersucht werden.
100 – 120 AU/ml	Mehrdeutig	Proben mit <b>AtheNA Multi-Lyte</b> Ergebnissen in der mehrdeutigen Spannweite (100 bis 120 AU/mL) für jeden beliebigen der drei Marker sollten durch ein alternatives serologisches Verfahren getestet werden, wie zum Beispiel den indirekten Fluoreszenz-Antikörper-Test (IFA) der Zeus Scientific, Inc. oder andere ELISA Testverfahren. Alternativ dazu sollte eine zweite frisch entnommene Untersuchungsprobe entnommen und untersucht werden.
> 120 AU/mL	Positiv	Ein <b>AtheNA Multi-Lyte</b> Ergebnis von > 120 AU/mL für jeden beliebigen der drei EBV-Marker zeigt an, dass die Probe für IgG-Antikörper gegen diesen Marker positiv ist. Ein positives Testergebnis berechtigt zu der Annahme, dass eine Infektion mit dem EBV gegenwärtig vorliegt oder früher stattgefunden hat und sollte als reaktiv für IgG-Antikörper auf den/die Marker berichtet werden. Zur Bestätigung des serologischen Stadiums, aktiv-akute, frühere oder indetermierte Infektion, sollten für die EBV-assoziierte infektiöse Mononukleose andere EBV-Serologie-Tests, wie zum Beispiel EBV VCA IgM, durchgeführt werden.

- c. Konsultieren Sie die Tabelle unten in der die typische Reaktivität auf die verschiedenen EBV—Marker entsprechend der Krankheitsphase (EBV-seronegativ, akute Infektion, frühere Infektion oder indetermierte Infektion) angegeben ist. Wenn die Aktivität des NSC- (nicht-spezifischen Kontroll-) –Beads zu hoch ist, annulliert die *Intra-Well Calibration Technology* die bestimmte Probe. Proben, die ungültig sind, sollten erneut getestet werden. Proben, die wiederholt ungültig sind, sollten mit Hilfe eines alternativen Verfahrens, wie zum Beispiel des ZEUS IFA oder ZEUS ELISA Testverfahren erneut getestet werden. Der über dem Cut - Off liegende numerische Wert des Endergebnisses für jeden beliebigen der drei EBV-Marker deutet nicht auf die Menge vorhandener anti-EBV IgG Antikörper hin.

EBV-Klassifizierung	Heterophil	VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG	EBV EA IgG <sup>1</sup>
Seronegativ	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv
	Nicht verfügbar	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv
Akute Infektion	Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Reaktiv
	Reaktiv	Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Reaktiv
	Nicht-Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Reaktiv
	Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht verfügbar
	Reaktiv	Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht verfügbar
Frühere Infektion	Nicht-Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Nicht verfügbar
	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv
	Nicht verfügbar	Nicht-Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv
	Nicht-Reaktiv	Nicht-Reaktiv	Reaktiv	Reaktiv	Nicht verfügbar
Unbestimmt	Kombinationen, die nicht in den drei oben aufgeführten Kategorien enthalten sind.				

<sup>1</sup> Das für das AtheNA Multi-Lyte Verfahren verwendete EA Antigen enthält etwa gleiche Anteile an EA-D und EA-R. Das anti-EA-D weist einen vorübergehenden Anstieg während der akuten Infektion auf, der nach 3 – 6 Monaten nicht mehr nachweisbar ist. Das anti-EA-R erscheint erst nach dem EA-D und kann noch 2 Jahre danach oder noch länger anwesend sein.

## GRENZEN DES TESTVERFAHRENS

1. Das ZEUS **AtheNA Multi-Lyte** EBV IgG Plus Testsystem ist eine Diagnosehilfe und nicht selbstständig diagnostisch. Die Testergebnisse sollten in Verbindung mit der klinischen Bewertung und den Ergebnissen anderer Diagnoseverfahren interpretiert werden.
2. Hämolytierte, ikterische oder lipemische Proben können die Ergebnisse dieses Tests beeinträchtigen. Zusätzliche Proben mit abnormen IgG-Konzentrationen können die Ergebnisse dieses Tests beeinträchtigen. Die Verwendung derartiger Proben sollte vermieden werden.

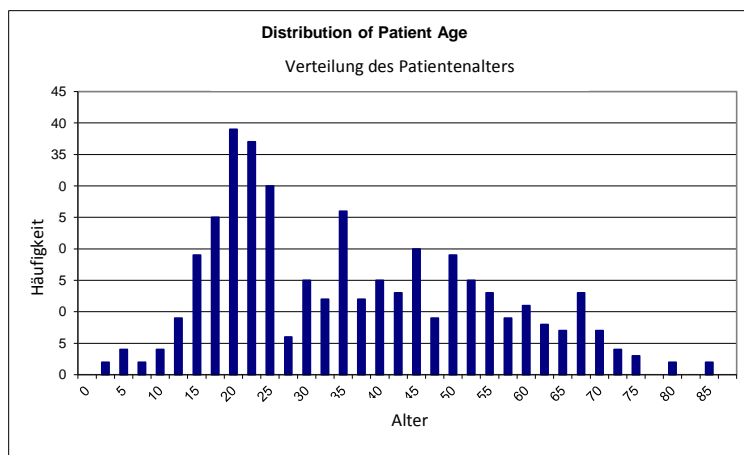
- Die Leistungseigenschaften dieses Gerätes sind mit keinen anderen EBV-assoziierten Krankheiten als der infektiösen Mononukleose aufgestellt worden.
- Die Untersuchung sollte nicht als Screening-Verfahren zum Feststellen der allgemeinen Bevölkerung durchgeführt werden. Der prognostische Wert eines positiven oder negativen Ergebnisses hängt vom Vorherrschen von Analyten in einer gegebenen Patientenprobengruppe ab. Die Untersuchung sollte nur dann vorgenommen werden, wenn klinische Anzeichen auf die Diagnose einer EBV-assoziierten infektiösen Mononukleose hindeuten.
- Testergebnisse für anti-VCA sollten in Verbindung mit der klinischen Beurteilung und den Ergebnissen von Antikörpertests für andere EBV-Antigene, z. B. EBNA, EA und IgG VCA, interpretiert werden.
- Die Testergebnisse von Proben von immunsuppressiven Patienten sind möglicherweise schwer zu interpretieren.
- Die Leistungseigenschaften dieses Gerätes sind für keine anderen Grundsubstanzen als Serum aufgestellt worden.
- Die Leistungseigenschaften dieses Gerätes sind nicht mit Proben, die heterophile Antikörper enthalten, von denen bekannt ist, dass sie in verschiedenen Immunoassays falsche positive Ergebnisse bewirken, aufgestellt worden.

### ERWARTETE ERGEBNISSE (REFERENZWERTE)

Für die klinische Studie für das Produkt wurden insgesamt 693 prospektiv entnommene Proben und 70 retrospektiv entnommene Proben, also insgesamt 763 Proben verwendet. Neben den von ZEUS getesteten Proben sind in drei weiteren Einrichtungen Proben untersucht worden: an einem Universitätsklinikum im Osten der USA und in zwei Krankenhäusern im Nordosten der USA. Von den 693 getesteten prospektiven Proben haben 412 Proben (bei ZEUS und im Universitätsklinikum getestet) die Demografien der Patientenproben aufgenommen (die beiden Krankenhäuser haben keine Demografien in ihre Testergebnisse aufgenommen), siehe Tabelle 1. Das Histogramm (Abbildung 1) zeigt die Altersverteilung aller 412 Proben, während die anderen Tabellen die geschlechtliche Verteilung der Proben darstellen. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse für die weiblichen und männlichen Patientenproben für jeden der drei Tests.

**Tabelle 1: Demografie der Patientenproben**

	Anzahl der Proben	Durchschnitt	Mittelwert	Minimum	Maximum
Weibliche Proben	243	34,8	32,0	1	84
Männliche Proben	169	35,8	33,0	1	83



**Abbildung 1: Altersverteilung**

**Tabelle 2: Statistische Ergebnisse pro Test**

	Weibliche Proben			Männliche Proben		
	VCA G	EBNA	EA	VCA G	EBNA	EA
Durchschnitt (AU/ml)	352,6	626,5	150	353,5	611,6	145,3
Mittelwert (AU/ml)	365	747	116	324,5	729	115,5
Minimum (AU/ml)	17	7	17	22	7	13
Maximum (AU/ml)	847	1050	632	830	1065	604

#### EBV VCA IgG Ergebnisse:

In der weiblichen Gruppe waren 81,1 % (167/206) positiv, 18,0 % (37/206) negativ, 1,0 % (2/206) mehrdeutig, und 0 % (0/206) erbrachten ungültige Ergebnisse. In der männlichen Gruppe waren 78,7 % (107/136) positiv, 19,9 % (27/136) negativ, 1,5 % (2/136) mehrdeutig, und 0 % (0/136) erbrachten ungültige Ergebnisse. In Bezug auf die gesamte Bevölkerung von 763 getesteten Proben waren 606/763 (79,4 %) positiv, 148/763 (19,4 %) negativ, 8/763 (1,0 %) mehrdeutig, und 1/763 (0,1 %) war ungültig.

#### EBNA IgG Ergebnisse:

In der weiblichen Gruppe waren 86,4 % (178/206) positiv, 12,1 % (25/206) negativ, 1,5 % (3/206) mehrdeutig, und 0 % (0/206) erbrachten ungültige Ergebnisse. In der männlichen Gruppe waren 86,8 % (118/136) positiv, 13,2 % (18/136) negativ, 0 % (0/136) mehrdeutig, und 0 % (0/136) erbrachten ungültige Ergebnisse. In Bezug auf die gesamte Bevölkerung von 763 getesteten Proben waren 547/763 (71,7 %) positiv, 211/763 (27,7 %) negativ, 4/763 (0,5 %) mehrdeutig, und 1/763 (0,1 %) war ungültig.

#### EBV EA IgG Ergebnisse:

In der weiblichen Gruppe waren 49,5 % (102/206) positiv, 46,6 % (96/206) negativ, 3,9 % (8/206) mehrdeutig, und 0 % (0/206) erbrachten ungültige Ergebnisse. In der männlichen Gruppe waren 49,3% (67/136) positiv, 45,6% (62/136) negativ, 5,1% (7/136) mehrdeutig, und 0 % (0/136) erbrachten ungültige Ergebnisse. In Bezug auf die gesamte Bevölkerung von 763 getesteten Proben waren 283/763 (37,1%) positiv, 452/763 (59,2%) negativ, 27/763 (3,5%) mehrdeutig, und 1/763 (0,1 %) war ungültig.

### LEISTUNGSSCHARAKTERISTIKA

#### 1. Vergleichsstudie

Zur Einschätzung der Leistung des ZEUS **AtheNA Multi-Lyte** EBV IgG Plus Testsystems hinsichtlich der krankheitsmäßigen Klassifizierung der Proben, wie sie durch andere serologische EBV Reagenzien bestimmt worden ist, wurde eine Vergleichsstudie an mehreren Einrichtungen durchgeführt. Die Proben wurden unter Verwendung eines Latex Agglutinationsassays zum Zwecke der Klassifizierung in Krankheitsphasen mit Hilfe von ELISA Referenz-Assays für EBV VCA IgG, EBNA IgG, EBV VCA IgM und für heterophile Antikörper getestet. Die ELISA EBV EA IgG Ergebnisse wurden zu Zwecken der Klassifizierung der Proben in Krankheitsphasen nicht in Betracht gezogen. Insgesamt wurden 763 Proben untersucht. Von den 763 getesteten Proben waren 693 prospektive Proben und 70 retrospektive Proben. Die retrospektive Gruppe wurde ausgewählt, da klinische Informationen vermuten ließen, dass sie repräsentativ für akute Fälle einer infektiösen Mononukleose waren. Auf der Grundlage der Ergebnisse der ELISA-Tests mit dreifacher Referenz und des heterophilen Tests wurden die Proben in eine von 4 Gruppen eingeteilt, wie in Tabelle 3 gezeigt.

**Tabelle 3: Probengruppen nach Klassifizierung hinsichtlich der Krankheitsphase**

EBV-Klassifizierung	Prospektive Proben	Retrospektive Proben	Heterophil	VCA IgG	VCA IgM	EBNA-1 IgG
Akute Infektion	28	50	+	+	+	-
			+	-	+	-
			-	+	+	-
Keine Infektion	95	1	-	-	-	-
			n.v.	-	-	-
Frühere Infektion	480	3	-	+	-	+
			n.v.	+	-	+
Unbestimmt	90	16	+	+	+	+
			+	+	-	+
			-	-	+	+
			-	+	+	+
			-	+	-	-
			-	-	+	-
			-	-	-	+
			n.v.	+	-	-
Insgesamt:	693	70	+ = Reaktiv	- = Nicht-reaktiv	n.v. = nicht verfügbar	

**HINWEIS:** Wenn das Ergebnis eines Referenztests mehrdeutig war, wurde es als nicht-reaktiv (-) angesehen.

Vergleichsdaten aus den prospektiven akuten, nicht infektiösen, früheren infektiösen und unbestimmten Probengruppen (n= 693) erscheinen in Tabellen 4 - 6.

**Tabelle 4: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG Plus Test verglichen mit vergleichbarem EBV-VCA IgG ELISA Test**

ELISA	Negativ				Mehrdeutig				Positiv				Gesamt N
	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	
Akut	9	1	0	0	1	0	0	0	16	0	0	1	28
Keine Infektion	2	92	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95
Frühere Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	441	35	4	0	480
Unbestimmt	15	12	0	0	0	0	0	0	57	5	1	0	90
Insgesamt	26	105	1	0	1	0	0	0	514	40	5	1	693

<sup>1</sup> Mehrdeutige Ergebnisse nach wiederholter Untersuchung.

**Tabelle 5: AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus Test verglichen mit vergleichbarem EBNA IgG ELISA Test**

ELISA	Negativ				Mehrdeutig				Positiv				Gesamt N
	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	
Akut	4	23	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	28
Keine Infektion	4	90	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95
Frühere Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	472	6	2	0	480
Unbestimmt	20	24	1	0	0	0	0	0	41	4	0	0	90
Insgesamt	28	137	2	1	0	0	0	0	513	10	2	0	693

<sup>1</sup> Mehrdeutige Ergebnisse nach wiederholter Untersuchung.

**Tabelle 6: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG Plus Test verglichen mit vergleichbarem EBV-EA IgG ELISA Test**

ELISA	Negativ				Mehrdeutig				Positiv				Gesamt N
	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	
Akut	3	19	0	1	0	1	0	0	1	3	0	0	28
Keine Infektion	2	93	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95
Frühere Infektion	137	213	24	0	8	0	0	0	95	3	0	0	480
Unbestimmt	15	59	1	0	0	0	0	0	13	2	0	0	90
Insgesamt	157	384	25	1	8	1	0	0	109	8	0	0	693

<sup>1</sup> Mehrdeutige Ergebnisse nach wiederholter Untersuchung.

Vergleichsdaten aus den retrospektiven erwarteten akuten, nicht infektiösen, früheren infektiösen und unbestimmten Probengruppen (n= 70) erscheinen in Tabellen 7 - 9.

**Tabelle 7: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG Plus Test verglichen mit vergleichbarem EBV-VCA IgG ELISA Test**

ELISA	Negativ				Mehrdeutig				Positiv				Gesamt N
	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	
Akut	12	1	1	0	1	1	0	0	34	0	0	0	50
Keine Infektion	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Frühere Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Unbestimmt	7	1	0	0	1	0	0	0	6	0	1	0	16
Insgesamt	20	2	1	0	2	1	0	0	43	0	1	0	70

<sup>1</sup> Mehrdeutige Ergebnisse nach wiederholter Untersuchung.

**Tabelle 8: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus Test verglichen mit vergleichbarem EBNA IgG ELISA Test**

ELISA	Negativ				Mehrdeutig				Positiv				Gesamt N
	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehrdeutig <sup>1</sup>	Ungültig	
Akut	2	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50
Keine Infektion	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Frühere Infektion	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
Unbestimmt	0	4	0	0	0	0	0	0	1	11	0	0	16
Insgesamt	2	53	0	0	0	0	0	0	4	11	0	0	70

<sup>1</sup> Mehrdeutige Ergebnisse nach wiederholter Untersuchung.

**Tabelle 9: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG Plus Test verglichen mit vergleichbarem EBV-EA IgG ELISA Test**

ELISA	Negativ				Mehrdeutig				Positiv				Gesamt N	
	AtheNA	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehr-deutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehr-deutig <sup>1</sup>	Ungültig	Reaktiv	Nicht-reaktiv	Mehr-deutig <sup>1</sup>		Ungültig
Akut		1	25	0	0	1	3	1	0	4	14	1	0	50
Keine Infektion		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Frühere Infektion		1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3
Unbestimmt		0	10	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	16
Insgesamt		2	37	0	0	1	3	1	0	6	19	1	0	70

<sup>1</sup> Mehrdeutige Ergebnisse nach wiederholter Untersuchung.

Zu Zwecken der Berechnung der prozentualen Übereinstimmung wurden die mehrdeutigen ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus Ergebnisse der entgegengesetzten klinischen Interpretation als die des Vergleichstestergebnisses zugeordnet. Ebenso wurden die mehrdeutigen Ergebnisse des Vergleichstests der entgegengesetzten klinischen Interpretation als die des ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus-Ergebnisses zugeordnet. Die prozentuale Übereinstimmung zwischen den ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Tests und den EBV IgG ELISA Vergleichstests sind in den Tabellen 10 - 15 zusammengefasst.

**Tabelle 10: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG Plus Test verglichen mit EBV-VCA IgG ELISA Referenztest - Prospektive Proben**

EBV-Klassifizierung	Negative Übereinstimmung in % (x/n) <sup>b</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall	Positive Übereinstimmung in % (x/n) <sup>a</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall
Akut	9,1 (1/11)	0 – 26,1	94,1 (16/17)	82,9 – 100
Keine Infektion	97,9 (92/94)	95,0 - 100	n.v.c	n.v.
Frühere Infektion	n.v.	n.v.	91,9 (441/480)	89,4 - 94,3
Unbestimmt	44,4 (12/27)	25,7 - 63,2	90,5 (57/63)	83,2 - 97,7
Insgesamt	78,9 (105/133)	72,0 - 85,9	91,8 (514/560)	89,5 - 94,1

- a x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG Plus-Ergebnisse, die als positiv bestätigt sind in Übereinstimmung mit den als positiv bestätigten EBV-VCA IgG-Referenzergebnissen; n = die gesamte Anzahl an EBV-VCA IgG-Referenzergebnissen, die als positiv bestätigt sind.
- b x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG-Ergebnisse, die nicht-reaktiv sind in Übereinstimmung mit den Referenz-EBV-VCA IgG ; n = die gesamte Anzahl an EBV-VCA IgG-Referenzergebnissen, die nicht-reaktiv sind.
- c Übereinstimmung bei 0/0 Proben. In solchen Fällen konnten die prozentuale Übereinstimmung und die 95 % Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

**Tabelle 11: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus Test verglichen mit EBNA IgG ELISA Referenztest - Prospektive Proben**

EBV-Klassifizierung	Negative Übereinstimmung in % (x/n) <sup>b</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall	Positive Übereinstimmung in % (x/n) <sup>a</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall
Akut	85,2 (23/27)	71,8 – 98,6	n.v.c	n.v.
Keine Infektion	95,7 (90/94)	91,7 - 99,8	n.v.	n.v.
Frühere Infektion	n.v.	n.v.	98,3 (472/480)	97,2 - 99,5
Unbestimmt	53,3 (24/45)	38,8 - 67,9	91,1 (41/45)	82,8 - 99,4
Insgesamt	77,0 (137/178)	70,8 - 83,2	97,7 (513/525)	96,4 - 99,0

- x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus-Ergebnisse, die als positiv bestätigt sind in Übereinstimmung mit den als positiv bestätigten EBNA IgG-Referenzergebnissen; n = die gesamte Anzahl an EBNA IgG-Referenzergebnissen, die als positiv bestätigt sind.
- x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus-Ergebnisse, die nicht-reaktiv sind in Übereinstimmung mit den Referenz-EBNA IgG ; n = die gesamte Anzahl an EBNA IgG-Referenzergebnissen, die nicht-reaktiv sind.
- c Übereinstimmung bei 0/0 Proben. In solchen Fällen konnten die prozentuale Übereinstimmung und die 95 % Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

**Tabelle 12: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG Plus Test verglichen mit EBV-EA IgG ELISA Referenztest - Prospektive Proben**

EBV-Klassifizierung	Negative Übereinstimmung in % (x/n) <sup>b</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall	Positive Übereinstimmung in % (x/n) <sup>a</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall
Akut	79,2 (19/24)	62,9 – 95,4	25,0 (1/4)	0 – 67,4
Keine Infektion	97,9 (93/95)	95,0 – 100	n.v.c	n.v.
Frühere Infektion	55,8 (213/382)	50,8 - 60,7	96,9 (95/98)	93,5 – 100
Unbestimmt	78,7 (59/75)	69,4 - 87,9	86,7 (13/15)	69,5 – 100
Insgesamt	66,7 (384/576)	62,8 - 70,5	93,2 (109/117)	88,6 - 97,7

- a x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG Plus-Ergebnisse, die als positiv bestätigt sind in Übereinstimmung mit den als positiv bestätigten EBV-EA IgG-Referenzergebnissen; n = die gesamte Anzahl an EBV-EA IgG-Referenzergebnissen, die als positiv bestätigt sind.
- b x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG-Ergebnisse, die nicht-reaktiv sind in Übereinstimmung mit den Referenz-EBV-EA IgG ; n = die gesamte Anzahl an EBV-EA IgG-Referenzergebnissen, die nicht-reaktiv sind.
- c Übereinstimmung bei 0/0 Proben. In solchen Fällen konnten die prozentuale Übereinstimmung und die 95 % Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

**Tabelle 13: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG Plus Test verglichen mit EBV-VCA IgG ELISA Referenztest - Retrospektive Proben (akut erwartet)**

EBV-Klassifizierung	Negative Übereinstimmung in % (x/n) <sup>b</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall	Positive Übereinstimmung in % (x/n) <sup>a</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall
Akut	6,3 (1/16)	0 – 18,1	100 (34/34)	100 – 100
Keine Infektion	0,0 (0/1)	0 – 0	n.v.c	n.v.
Frühere Infektion	n.v.	n.v.	100 (3/3)	100 – 100
Unbestimmt	11,1 (1/9)	0 - 31,6	85,7 (6/7)	59,8 – 100
Insgesamt	7,7 (2/26)	0 - 17,9	97,7 (43/44)	93,3 – 100

- a x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG Plus-Ergebnisse, die als positiv bestätigt sind in Übereinstimmung mit den als positiv bestätigten EBV-VCA IgG-Referenzergebnissen; n = die gesamte Anzahl an EBV-VCA IgG-Referenzergebnissen, die als positiv bestätigt sind.
- b x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-VCA IgG-Ergebnisse, die nicht-reaktiv sind in Übereinstimmung mit den Referenz-EBV-VCA IgG ; n = die gesamte Anzahl an EBV-VCA IgG-Referenzergebnissen, die nicht-reaktiv sind.
- c Übereinstimmung bei 0/0 Proben. In solchen Fällen konnten die prozentuale Übereinstimmung und die 95 % Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

**Tabelle 14: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus Test verglichen mit EBNA IgG ELISA Referenztest - Retrospektive Proben (akut erwartet)**

EBV-Klassifizierung	Negative Übereinstimmung in % (x/n) <sup>b</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall	Positive Übereinstimmung in % (x/n) <sup>a</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall
Akut	96,0 (48/50)	90,6 – 100	n.v.c	n.v.
Keine Infektion	100 (1/1)	100 - 100	n.v.	n.v.
Frühere Infektion	n.v.	n.v.	100 (3/3)	100 – 100
Unbestimmt	100 (4/4)	100 - 100	8,3 (1/12)	0 - 24,0
Insgesamt	96,4 (53/55)	91,4 - 100	26,7 (4/15)	4,3 - 49,0

- x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus-Ergebnisse, die als positiv bestätigt sind in Übereinstimmung mit den als positiv bestätigten EBNA IgG-Referenzergebnissen; n = die gesamte Anzahl an EBNA IgG-Referenzergebnissen, die als positiv bestätigt sind.
- x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBNA IgG Plus-Ergebnisse, die nicht-reaktiv sind in Übereinstimmung mit den Referenz-EBNA IgG ; n = die gesamte Anzahl an EBNA IgG-Referenzergebnissen, die nicht-reaktiv sind.
- c Übereinstimmung bei 0/0 Proben. In solchen Fällen konnten die prozentuale Übereinstimmung und die 95 % Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

**Tabelle 15: ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG Plus Test verglichen mit EBV-EA IgG ELISA Referenztest - Retrospektive Proben (akut erwartet)**

EBV-Klassifizierung	Negative Übereinstimmung in % (x/n) <sup>b</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall	Positive Übereinstimmung in % (x/n) <sup>a</sup>	95 % Exaktes Konfidenzintervall
Akut	80,6 % (25/31)	66,7 % – 94,6 %	21,1 % (4/19)	2,7 % – 39,4 %
Keine Infektion	100 % (1/1)	100 % – 100 %	n.v.c	n.v.
Frühere Infektion	50,0 % (1/2)	0 % – 100 %	100 % (1/1)	100% – 100 %
Unbestimmt	100 % (10/10)	100% – 100 %	16,7 % (1/6)	0 % – 46,5%
Insgesamt	84,1% (37/44)	73,3% – 94,9%	23,1% (6/26)	6,9% – 39,3%

- a x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG Plus-Ergebnisse, die als positiv bestätigt sind in Übereinstimmung mit den als positiv bestätigten EBV-EA IgG-Referenzergebnissen; n = die gesamte Anzahl an EBV-EA IgG-Referenzergebnissen, die als positiv bestätigt sind.
- b x = die Anzahl der ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV-EA IgG-Ergebnisse, die nicht-reaktiv sind in Übereinstimmung mit den Referenz-EBV-EA IgG ; n = die gesamte Anzahl an EBV-EA IgG-Referenzergebnissen, die nicht-reaktiv sind.
- c Übereinstimmung bei 0/0 Proben. In solchen Fällen konnten die prozentuale Übereinstimmung und die 95 % Konfidenzintervalle nicht berechnet werden.

**2. Präzision**

Die Präzision wurde an allen drei klinischen Einrichtungen bewertet. Um sowohl die Intra-Test - als auch die Inter-Test – Reproduzierbarkeit messen zu können, wurden sechs Proben untersucht. An jedem Testtag wurde jede Probe zweimal verdünnt und dann für vier Replikate geladen, so dass insgesamt acht Mulden mit jeder der sechs Proben bestückt wurden. Dieses Protokoll wurde drei Tage lang durchgeführt. Dann wurden diese Ergebnisse verwendet, um durchschnittliche U/mL Werte, Standardabweichungen und % CV (Variationskoeffizient) zu berechnen. An jeder Einrichtung wurden die Proben so ausgewählt, dass einige von ihnen im Ergebnis eindeutig negativ waren, einige eindeutig positiv, und einige wurden ausgewählt, die schwach positiv waren oder die sich in der Nähe der Cutoff-Grenze des Tests bewegten. Eine Zusammenfassung dieser Untersuchung ist in Tabelle 16 gezeigt.

**Tabelle 16: Präzisionstests**

		EBV-VCA							EBNA					EBV-EA						
		Prob enreihe 1	Proben reihe 2	Proben reihe 3	Proben reihe 4	Proben reihe 5	Proben reihe 6	Proben reihe 7	Proben reihe 8	Proben reihe 9	Proben reihe 10	Proben reihe 11	Proben reihe 12	Proben reihe 13	Proben reihe 14	Proben reihe 15	Proben reihe 16	Proben reihe 17	Proben reihe 18	
Prüfz.1	Durchschnitt	603	481	80	96	43	44	941	1041	110	43	32	23	785	433	100	141	78	61	
	Innerhalb Tag 1	StD	20,12	16,88	13,15	11,09	3,62	4,62	55,26	39,14	8,85	5,42	2,38	2,93	48,68	23,55	6,65	6,25	5,62	7,78
		% CV	3,4	3,5	14,6	10,7	8,0	10,4	6,0	3,8	7,9	11,4	7,1	11,9	6,3	5,4	6,5	4,4	6,8	12,0
	Innerhalb Tag 2	StD	28,17	27,84	4,77	7,61	2,83	4,14	48,13	30,75	18,41	3,65	6,00	2,72	47,35	37,22	3,82	14,79	6,95	8,94
		% CV	4,7	5,9	5,9	8,3	6,8	9,3	5,2	2,9	16,1	9,6	9,3	11,6	6,0	8,9	3,9	10,1	9,1	14,6
	Innerhalb Tag 3	StD	50,64	44,12	5,96	7,44	3,29	5,68	53,18	76,73	7,38	5,15	2,38	2,45	86,79	38,29	11,97	8,68	11,20	12,08
		% CV	8,3	9,1	8,5	8,1	7,8	13,0	5,4	7,5	7,2	12,1	7,6	11,4	10,9	8,6	12,0	6,5	14,9	21,3
	Zwischen Tagen	StD	35,01	30,73	11,76	10,47	3,55	4,66	57,99	52,53	12,94	6,00	2,62	2,88	62,19	34,38	7,95	11,40	8,46	9,94
		% CV	5,8	6,4	14,7	10,9	8,2	10,5	6,2	5,0	11,8	14,0	8,1	12,4	7,9	7,9	7,9	8,1	10,8	16,3
	Prüfz.2	Durchschnitt	559	470	77	88	32	34	905	1000	99	42	18	10	687	425	119	119	35	21
Innerhalb Tag 1		StD	22,23	13,77	5,78	4,89	2,56	3,96	30,25	32,93	6,58	5,13	1,39	1,46	20,68	15,72	4,72	4,24	4,75	3,78
		% CV	4,1	3,1	8,4	6,3	8,1	12,5	3,4	3,4	7,6	15,3	7,2	17,9	3,0	4,0	4,3	3,9	14,1	18,5
Innerhalb Tag 2		StD	28,30	12,24	3,36	7,02	2,60	2,07	12,96	24,48	2,20	4,32	1,85	2,07	35,62	24,87	4,72	5,70	3,29	3,78
		% CV	4,7	5,9	5,9	8,3	6,8	9,3	1,4	2,5	2,0	10,0	12,0	21,8	5,2	6,2	4,3	4,7	11,5	18,0
Innerhalb Tag 3		StD	28,79	28,19	3,62	4,84	2,39	2,00	26,95	28,53	4,57	2,98	1,49	2,07	42,69	20,44	7,45	11,44	6,25	4,12
		% CV	5,0	5,6	4,3	5,0	6,9	5,1	2,9	2,7	4,4	6,0	7,5	16,4	6,2	4,3	5,5	9,1	14,6	18,0
Zwischen Tagen		StD	29,97	33,14	7,55	9,62	3,13	4,49	31,76	59,45	10,35	7,84	2,51	2,64	32,78	40,73	13,37	10,22	7,60	3,88
		% CV	5,4	7,1	9,8	10,9	9,8	13,2	3,5	5,9	10,4	18,7	13,8	26,1	4,8	9,6	11,2	8,6	21,7	18,1
Prüfz.3		Durchschnitt	584	499	94	143	33	36	931	1046	111	32	17	10	677	457	107	130	31	22
	Innerhalb Tag 1	StD	27,63	43,55	5,59	7,70	2,67	3,23	20,77	45,47	9,05	5,55	5,37	3,14	26,82	20,59	6,32	5,70	8,67	6,97
		% CV	4,3	7,7	5,3	6,2	7,1	7,8	2,2	4,2	6,5	18,5	27,9	24,4	3,6	3,9	6,6	3,8	20,5	24,5
	Innerhalb Tag 2	StD	14,48	20,07	6,30	9,57	2,83	4,16	32,04	27,07	8,10	2,60	3,16	2,98	18,56	19,33	8,5	4,49	6,73	9,13
		% CV	2,6	4,3	7,3	6,4	9,3	12,3	3,4	2,6	8,4	7,7	20,5	31,3	2,8	4,6	7,8	3,8	25,2	40,8
	Innerhalb Tag 3	StD	22,82	17,20	7,69	10,34	2,73	2,97	27,81	43,14	5,42	4,17	2,66	2,49	39,96	16,10	11,08	7,48	5,96	5,76
		% CV	4,1	3,7	8,5	6,6	8,8	9,4	3,1	4,2	5,5	13,3	15,9	32,2	6,4	3,8	9,6	6,2	23,7	34,9
	Zwischen Tagen	StD	48,55	54,35	10,32	15,98	4,18	5,32	34,56	45,33	21,08	4,39	4,08	3,51	55,59	54,87	12,01	16,52	10,52	8,68
		% CV	8,3	10,9	11,0	11,2	12,7	15,0	3,7	4,3	19,0	13,9	23,8	34,9	8,2	12,0	11,2	12,7	33,5	38,6
	Zwischen Standorten	StD	42,18	41,99	12,37	27,38	6,21	6,55	45,14	55,95	16,11	8,00	7,60	6,88	70,85	45,63	13,70	15,73	23,07	20,10
% CV		7,2	8,7	14,8	25,1	17,2	17,3	4,9	5,4	15,1	20,6	33,8	47,7	9,9	10,4	12,6	12,1	47,9	57,5	

**3. Kreuzreaktivität**

Zur Untersuchung einer potentiellen Kreuzreaktivität mit anderen IgG-Antikörpern wurden sechs Proben ausgewählt, die für alle EBV-Marker positiv waren und für heterophile und autoimmune Antikörper negativ. Sie reagierten positiv auf verschiedene Marker infektiöser Krankheiten, Zytomegalovirus (1), Herpes Simplex Virus 1 (3), Herpes Simplex Virus 2 (3), Masern- (5), Mumps- (6), Röteln- (6), Toxoplasmose- (1), und Varicella Zoster Virus (5). Als diese Proben mit dem ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus Testsystem getestet wurden, waren sie negativ für die untersuchten EBV-Marker. Spezifische Untersuchungen zur Interferenz oder Kreuzreaktivität mit heterophilen und autoimmunen Antikörpern sind nicht durchgeführt worden.



#### 4. Potenzielle Störsubstanzen

Zur Feststellung potenzieller Auswirkungen von Störsubstanzen, die in Serumproben enthalten sein können, ist eine Studie durchgeführt worden. Die potenziellen Störsubstanzen wurden den Serumproben in den in Tabelle 17 angegebenen Mengen zugefügt.

**Tabelle 17: Störsubstanzen**

Substanz	Geringer Zusatz	Hoher Zusatz
Bilirubin	1,9 mg/dl	3,8 mg/dl
Human-Albumin	5,5 g/dl	11 g/dl
Human IgG	1,8 g/dl	3,6 g/dl
Cholesterin	200 mg/dl	400 mg/dl
Triglyzeride	150 mg/dl	300 mg/dl
Hämoglobin	18 g/dl	360 g/dl
Intralipide	3,5 mg/ml	7 mg/mL

Es ist zu berücksichtigen, dass die geringen und die hohen Zusatzmengen zusätzlich zum Baseline-Spiegel dieser Stoffe zu sehen sind, die im ursprünglichen Serum bereits vorhanden gewesen sein können. Die Mengen im ursprünglichen Serum sind nicht festgestellt worden. Bei dieser Studie wurden für jedes der drei Tests drei EBV IgG – positive Seren in Anwesenheit von jeder der oben aufgeführten Substanzen bewertet. Zwei der ausgewählten Seren waren eindeutig positiv, und eine der ausgewählten Proben war schwach positiv. Die Ergebnisse der Kontrollproben und der Seren mit geringem und hohem Zusatz sind in Tabelle 18 aufgeführt.

**Tabelle 18: Probenergebnisse bei Störsubstanzen**

Test	Proben-Nr.		Substanz - Zusatzmenge														
			Kontrolle - n.v.	Bilirubin - gering	Bilirubin - hoch	Albumin - gering	Albumin - hoch	IgG - gering	IgG - hoch	Cholesterin – gering	Cholesterin – hoch	Triglyceride - gering	Triglyceride - hoch	Hämoglobin - gering	Hämoglobin - hoch	Intralipid - gering	Intralipid - hoch
ZEUS AtheNA EBV IgG Plus	1	Ergebnis	711	653	727	631	681	626	705	617	627	581	590	650	641	634	601
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		91,8	102,3	88,7	95,8	88,0	99,2	86,8	88,2	81,7	83,0	91,4	90,2	89,2	84,5
	2	Ergebnis	581	622	563	578	644	570	597	521	484	534	484	468	544	480	461
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		107,1	96,9	99,5	110,8	98,1	102,8	89,7	83,3	91,9	83,3	806	93,6	82,6	79,3
	3	Ergebnis	282	287	242	179	174	546	532	220	173	265	194	199	182	199	213
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		101,8	85,8	63,5	61,7	193,6	188,7	78,0	61,3	94,0	68,8	70,6	64,5	70,6	75,5
ZEUS AtheNA EBNA IgG Plus	1	Ergebnis	994	925	962	931	907	939	945	883	926	861	923	863	909	922	861
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		93,1	96,8	93,7	91,2	94,5	95,1	88,8	93,2	86,6	92,9	86,8	91,4	92,8	86,6
	2	Ergebnis	859	890	780	799	891	955	1003	734	689	809	682	728	756	715	686
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		103,6	90,8	93,0	103,7	111,2	116,8	85,4	80,2	94,2	79,4	84,7	88,0	83,2	79,9
	3	Ergebnis	353	380	310	241	226	1034	1007	287	253	342	301	258	242	250	272
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		107,6	87,8	68,3	64,0	292,9	285,3	81,3	71,7	96,9	85,3	73,1	68,6	70,8	77,1
ZEUS AtheNA EBV-EA IgG Plus	1	Ergebnis	377	337	339	347	432	300	411	297	278	261	266	257	329	290	286
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		89,4	89,9	92,0	90,7	79,6	109,0	78,8	73,7	69,2	70,6	68,2	87,3	76,9	75,9
	2	Ergebnis	268	258	225	245	281	278	310	229	185	241	175	170	233	175	186
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		96,3	84,0	91,4	104,9	103,7	115,7	85,4	69,0	89,9	65,3	63,4	86,9	65,3	69,4
	3	Ergebnis	115	102	86	78	57	228	257	75	56	78	74	61	66	83	70
		% Positive Anzeichen-Wiederherstellung		88,7	74,8	67,8	49,6	198,3	223,5	65,2	48,7	67,8	64,3	53,0	57,4	72,2	60,9

Alle getesteten Substanzen wiesen bei Verwendung des ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus Testsystems einen gewissen Störungsgrad mit den Proben auf. Die Wiederherstellung eines positiven Anzeichens für die gering positive Probe 3 reichte von 48,7 % bis 292,9 %, in Abhängigkeit vom Test, der Identität des Interferenten und dem getesteten Spiegel (siehe oben).

Die ungewöhnlich hohen Ergebnisse für die humanen Proben mit IgG-Zusatz sind wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Human-IgG, dem der Zusatz zugefügt wurde, EBV-positiv war. Hämolytierte, ikterische, lipemische oder andere Proben, die erhöhte IgG- oder Cholesterinspiegel aufweisen, sollten nicht mit Hilfe des ZEUS AtheNA Multi-Lyte EBV IgG Plus Testsystem untersucht werden. Proben mit erhöhten Spiegeln dieser Störsubstanzen können falsche positive oder falsche negative Ergebnisse hervorrufen, soweit die in der obigen Studie vorgelegte begrenzte Datenmenge einen Nachweis dafür erbringen mag oder auch nicht.

## LITERATUR

1. Rapp CE, and Heweston JF: Infectious mononucleosis and the Epstein-Barr virus. Am. J. Dis. Child. 132:78, 1978.
2. Biggar RJ, Henle W, Fleisher G, Bocker J, Lennette ET, and Henle G: Primary Epstein-Barr virus infections in African infants. I: Decline of maternal antibodies and time of infection. Int. J. Cancer. 22:239, 1978.
3. Fry J: Infectious mononucleosis: Some new observations from a 15 year study. J. Fam. Prac. 10:1087, 1980.
4. Lennette ET: Epstein-Barr virus. In: Manual of Clinical Microbiology, 4th edition. Lennette ET, Balows A, Hausler WJ, Shadomy HJ, eds. Washington DC, American Society for Microbiology, p. 326, 1987.
5. Fleisher G, Henle W, Henle G, Lennette ET, and Biggar RJ: Primary infection with Epstein-Barr virus in infants in the United States: Clinical and Serological Observations. J. Infect. Dis. 139:553, 1979.
6. Merlin TL: Chronic mononucleosis: Pitfalls in the laboratory diagnosis. Hum. Path. 17:2, 1986.
7. Sixbey JW, Nedrud JG, Raab-Traub N, Hanes RA, Pagano JS: Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. New Eng. J. Med. 310:1225, 1984.
8. Chang RS, Lewis JP, Reynolds RD, Sullivan MJ, Neuman J: Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr virus by patients with lymphoproliferative disorders and by recipients of renal homografts. Ann. Intern. Med. 88:34, 1978.
9. Jones JF, Ray G, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucus DO: Evidence of active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illness. Elevated anti-early antigen antibodies. Ann. Intern. Med. 102:1, 1985.
10. Evans AS, Neiderman JC, Cenabre LC, West B, and Richards VA: A prospective evaluation of heterophile and Epstein-Barr virus-specific IgM antibody tests in clinical and subclinical infectious mononucleosis: Specificity and sensitivity of the tests and persistence of antibody. J. Infect. Dis. 132:546, 1975.
11. Henle W, Henle GE, and Horowitz CA: Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis. Hum. Path. 5:551, 1974.
12. Lennette ET, and Henle W: Epstein-Barr virus infections: Clinical and serological features. Lab Management. p. 23, June, 1987.
13. Reedman BM, and Klein G: Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV) associated complement-fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines. Int. J. Cancer 11:499, 1973.
14. Henle G, Henle W, and Horowitz CA: Antibodies to Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen in infectious mononucleosis. J. Infect. Dis. 130:231, 1974.
15. Horowitz CA, Henle W, Henle G, Rudnick H, and Lutts E: Long-term serological follow-up of patients for Epstein-Barr virus after recovery from infectious mononucleosis. J. Infect. Dis. 151:1150, 1985.
16. Horowitz CA, Henle W, Henle G, and Schmitz H: Clinical evaluation of patients with infectious mononucleosis and development of antibodies to the R component of the Epstein-Barr virus-induced early antigen complex. Am. J. Med. 58:330, 1975.
17. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 4th Ed., 1999.
18. U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration; Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens, Final Rule. Fed.Register 56:64175-64182, 1991.
19. Protection of Laboratory Workers from Instrument Biohazards and Infectious Disease Transmitted by Blood, Body Fluids and Tissues; Approved Guideline. NCCLS/CLSI Document M29, Vol.17(12), 1997.
20. CLSI. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance: Approved Guideline. CLSI document EP-12-A (ISBN 1-56238-468-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
21. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guidelines — 4<sup>th</sup> Edition (2010). CLSI Document GP44-A4 (ISBN 1-56238-724-3). Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087.



**ZEUS Scientific, Inc.**

200 Evans Way, Branchburg, New Jersey, 08876, USA

Gebührenfrei (USA): 1-800-286-2111, Option 2

International: +1 908-526-3744

Fax: +1 908-526-2058

Website: [www.zeusscientific.com](http://www.zeusscientific.com)

AtheNA Multi-Lyte und SAVe Diluent® sind Marken von ZEUS Scientific, Inc.

Für Kundenservice in den USA wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Vertriebspartner.

Für technischen Support in den USA wenden Sie sich bitte telefonisch an ZEUS Scientific oder senden eine E-Mail [ansupport@zeusscientific.com](mailto:ansupport@zeusscientific.com).

Für Kundenservice und technischen Support außerhalb der USA wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Vertriebspartner.

©2017 ZEUS Scientific, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

