

ASPERGILLUS GALACTOMANNAN AG VIRCLIA® MONOTEST

REF

VCM073



24

CE₀₁₂₃

Für die *In-vitro*-Diagnostik

ZWECKBESTIMMUNG

Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) zum Nachweis von *Aspergillus*-Galactomannan-Antigen in Serum- und Plasmaproben sowie Proben aus humaner bronchoalveolärer Lavage.

Das Gerät ist für den Einsatz in der Allgemeinbevölkerung bei Verdacht auf Infektion mit dem Mikroorganismus bestimmt.

Bei diesem Test handelt es sich um einen automatischen, qualitativen Test zur Diagnosehilfe.

EINLEITUNG

Aspergillose ist die Bezeichnung für alle Krankheiten, die durch die Pilze der Gattung *Aspergillus* verursacht werden. Dazu gehören allergische, oberflächliche, saprophytische und invasive Erkrankungen. Die invasive Aspergillose (IA) ist eine nennenswerte lebensbedrohliche Infektion bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere bei verlängerter Neutropenie, allogener Stammzelltransplantation (HCST) und solider Organtransplantation (SOT). Bei immunkompetenten Wirten ist eine *Aspergillus*-Infektion an der chronisch pulmonalen Aspergillose (Patienten mit zugrunde liegender struktureller Lungenerkrankung), der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose und der allergischen Sinusitis beteiligt. Die am häufigsten isolierten Arten bei invasiven Erkrankungen sind *A. fumigatus*, gefolgt von *A. flavus*, *A. terreus* und *A. niger*. *Aspergillus* spp. findet man in der Umgebung (Wasser, Luft, Erde, zersetzendem Pflanzenmaterial, Hausstaub, Baumaterialien, Lebensmittel). Die Übertragung erfolgt durch das Einatmen luftgetragener Konidien. Eingeatmete Konidien lösen bei immunkompetenten Empfängern sowohl angeborene als auch erworbene Immunreaktionen aus.

Die mykologische Diagnose ist eine Herausforderung, da Kulturen der bronchoalveolären Lavage (BAL) eine niedrige Sensitivität haben. Demzufolge wurden Pilz-Biomarker wie Galactomannan (GM) oder Beta-D-Glucan und auch molekulare Diagnostiktests zur Diagnose von IA entwickelt. Der Nachweis von GM im Blut und in BAL ist eine bewährte und eingehend untersuchte Methode zur Diagnose der invasiven Aspergillose. GM in Serum und BAL wird zur Diagnose von IA bei Erwachsenen und Kindern bestimmter Patienten-Untergruppen empfohlen (hämatologische Malignität, HSCT), aber nicht für Untersuchungen bei SOT-Empfängern oder Patienten mit chronischer Granulomatose. Ein GM-Nachweis wird nicht für die routinemäßige Blutuntersuchung von Patienten empfohlen, die eine schimmelaktive antimykotische Therapie oder Prophylaxe erhalten, kann aber bei Bronchoskopie-Proben dieser Patienten angewandt werden. GM-Serienmessungen können auch für die Weiterbetreuung von Patienten genutzt werden.

GM ist ein Heteropolysaccharid aus einer nicht-immunogenen Mannan-Hauptkette und immunreaktiven Galactofuransyl-Nebenketten, das hauptsächlich in der Zellwand schimmelartiger Pilze zu finden ist, vor allem bei *Aspergillus* spp. und *Penicillium* spp., aber auch bei anderen Pilzarten. Da es in zahlreichen Mikroorganismen vorhanden ist, wurde über falschpositive Ergebnisse in Verbindung mit der Verabreichung bestimmter Antibiotika und mit anderen Pilzinfektionen berichtet, wie *Fusarium* spp. oder *Histoplasma capsulatum*. Andere in der Literatur genannten Ursachen falschpositiver Ergebnisse wurden mit lebensmittelbedingten Reaktionen, Laborkontamination oder für bronchoalveoläre Lavage verwendeten Flüssigkeiten (wie Plasmalyte) in Verbindung gebracht.

Auf Chemilumineszenz basierende Nachweismethoden finden aufgrund ihres niedrigen Hintergrundes, ihrer Linearität und ihres weiten dynamischen Bereichs große Beachtung. Bei Kopplung mit Enzymimmunoassays ermöglicht die vom Enzym ausgehende Signalverstärkung die Schaffung eines CLIA-Tests

(Chemilumineszenz-ImmunoAssay) mit kürzeren Inkubationszeiten, während die Empfindlichkeit erhalten oder gar verbessert wird.

PRÜFGRUNDSATZ

Die CLIA-Methode basiert auf dem Einfangen der Antigene in der Probe gegen die auf der Oberfläche von Polystyrol adsorbierten Antikörper. Nicht gebundene Antigene werden durch Waschen entfernt. Dann reagieren die Peroxidase-markierten Antikörper mit dem gebundenen Antigen und das ungebundene Konjugat wird durch Waschen entfernt; Das gebundene Konjugat wurde unter Verwendung einer Chemilumineszenzsubstratlösung gebildet. Dies erzeugt eine "Helligkeitstyp"-Lumineszenz, die mit einem Luminometer abgelesen werden kann.

MITGELIEFERTER MATERIALIEN

[1] VIRCLIA® ASPERGILLUS GALACTOMANNAN AG MONODOSE: 24 Monodosen bestehend aus 3 Reaktionsvertiefungen und 5 Reagenzvertiefungen mit folgender Zusammensetzung:

Vertiefungen A, B, C: Reaktionsvertiefungen; Vertiefungen beschichtet mit Anti-Galactomannan monoklonalen Antikörpern. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung D: Konjugat: Orange; enthält Anti-Galactomannan monoklonale Antikörper / Peroxidase-markiert und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan als Konservierungsmittel. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung E: Kalibrator: durchsichtig; Pufferlösung mit einer durchschnittlichen Galactomannan-Antigen-Konzentration und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan als Konservierungsmittel enthält. Enthält inaktiviertes Antigen. Enthält Material tierischen Ursprungs.

Vertiefung F: Negative Kontrolle: durchsichtig; Pufferlösung mit einer niedrigen Galactomannan-Antigen-Konzentration die 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 5-Brom-5-nitro-1,3-dioxan als Konservierungsmittel enthält. Enthält inaktiviertes Antigen.

Vertiefung G: Substratkomponente B: durchsichtig; enthält Peroxid.

Vertiefung H: Substratkomponente A: durchsichtig; enthält Luminol.

[2] VIRCLIA® SAMPLE SOLUTION GMN: 10 ml Probenbehandlungslösung: durchsichtig; Phosphatpuffer mit EDTA und Natriumazid als Konservierungsmittel. Gebrauchsfertig.

Spezielle Materialien, die benötigt, aber nicht mitgeliefert werden:

-VIRCLIA® AUXILIARY REAGENTS (REF: VCMAR).

-Automatischer CLIA-Prozessor (VirClia® LOTUS, VirClia® (TB)).

-PräzisionsMikropipetten.

-Polypropylenröhrchen mit Schraubverschluss.

-Heizblock/kochendes Wasserbad (siehe „Probenbehandlung“).

-Zentrifuge (siehe „Probenbehandlung“).

LAGERUNGS- UND HANDHABUNGSBEDINGUNGEN

Bei 2-8°C lagern. Reagenzien nicht nach Ablauf des Verfallsdatums einsetzen. Das Verfallsdatum der Reagenzien ist nur gültig bei Lagerung in gut verschlossenem Zustand bei 2-8°C.

HALTBARKEIT NACH ANBRUCH

VIRCLIA® MONODOSE: Nach dem Entfernen aus der Primärverpackung innerhalb der folgenden 12 Stunden verwenden.

VIRCLIA® SAMPLE SOLUTION GMN: Siehe Verfallsdatum auf der Packung (bei 2-8°C).

Die Substratkomponente A ist lichtempfindlich. Vor Lichteinstrahlung schützen. Die Substratlösungen sollten nicht mit Säure, brennbaren Materialien und starken Oxidations- oder Reduktionsmitteln in Kontakt kommen. Stellen Sie

sicher, dass keine metallischen Teile mit dem Substrat in Kontakt kommen, ohne dass deren Kompatibilität zuvor getestet wurde.

VIRCELL, S.L. ist nicht verantwortlich für Fehler, die durch eine falsche Handhabung der Reagenzien dieses Kits verursacht wurden.

WARNUNGEN UND VORSICHTSHINWEISE

1. Einsatz ausschließlich für *in-vitro* diagnostische Zwecke. Nur für den professionellen Einsatz.
2. Das Produkt sollte auf Personal begrenzt werden, das in der Technik geschult wurde.
3. Dem Anwender des Tests wird empfohlen, diese Gebrauchsanleitung vor der Testdurchführung sorgfältig zu lesen und die einzelnen Schritte nachzuvollziehen. Die strikte Einhaltung der Gebrauchsanleitung ist notwendig.
4. Verwenden Sie nur die in dieser Broschüre beschriebenen Protokolle. Wenn die Bedingungen nicht den Angaben entsprechen, sind die Ergebnisse möglicherweise falsch.
5. EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich.
6. Tragen Sie beim Umgang mit Proben und Reagenzien persönliche Schutzausrüstung. Waschen Sie Ihre Hände beim Umgang mit Proben und Reagenzien gründlich. Alle Verfahren müssen in Übereinstimmung mit den genehmigten Sicherheitsstandards durchgeführt werden.
7. Für jeden Testschritt neue Pipettenspitzen verwenden. Nur sauberes, vorzugsweise Einweg-Material verwenden.
8. Nicht mit dem Mund pipettieren.
9. Keine beschädigten Kits verwenden.
10. Verwenden Sie das Kit nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr.
11. Wenn der Test oder seine Elemente im Kühlschrank aufbewahrt werden, müssen sie vor der Verwendung Raumtemperatur haben.
12. Lassen Sie die Reagenzien nicht länger als unbedingt erforderlich auf einer anderen Temperatur als empfohlen.
13. Halten Sie Behälter für Proben und Reagenzien geschlossen, wenn diese nicht bearbeitet werden.
14. Vermeiden Sie die Verwendung von Proben, die wiederholten Gefrier-Auftau-Zyklen ausgesetzt sind.
15. Verwenden unter aseptischen Bedingungen, um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden.
16. Das Reagenz in diesem Kit könnte Substanzen tierischen Ursprungs und/oder humanen Ursprungs und/oder inaktiviertes Antigen enthalten (siehe „Mitgelieferte Materialien“). Obwohl Material menschlichen Ursprungs auf Hepatitis B-Oberflächenantigen (HBsAg), Hepatitis C-Antikörper und Human Immunodeficiency Virus-Antikörper getestet und für negativ befunden wurde, sollten alle Patientenmaterialien und -proben als potenziell infektiös gehandhabt werden und unter Verwendung von Sicherheitslaborverfahren beseitigt werden. Keine aktuelle Methode kann eine vollständige Garantie dafür bieten, dass diese oder andere infektiöse Erreger nicht vorhanden sind. Nicht verwendete Reagenzien und Abfälle gemäß den behördlichen Vorschriften entsorgen.
17. Nur Kit-Bestandteile verwenden. Reagenzien aus Kits unterschiedlicher Chargennummer oder von anderen Herstellern dürfen nicht verwendet werden. Nur Bestandteile des VIRCLIA® AUXILIARY REAGENTS Hilfsreagenzien-Kits sind mit allen VIRCLIA®-Referenznummern und -Chargen kompatibel.
18. Verwenden Sie dieses Produkt nicht zusammen mit automatisierten Prozessoren, es sei denn sie wurden zuvor für diesen Zweck validiert.
19. Das Kit enthält Natriumazid (Konzentration <0,05%) (siehe „Mitgelieferte Materialien“). Kontakt mit Säuren und Schwermetallen vermeiden. Für weitere Informationen steht ein Sicherheitsdatenblatt zur Verfügung.
20. Die Probenbehandlung ist wesentlich für die korrekte Durchführung des Tests. Befolgen Sie die unten beschriebenen Anweisungen und verwenden Sie nur angemessen gewartete und zu diesem Zweck kalibrierte Heizgeräte.
21. Um die Möglichkeit einer Kontamination mit *Aspergillus*-Sporen aus der Umgebung zu minimieren, ist beim Umgang mit flüssigen Reagenzien und Proben besondere Vorsicht geboten, da eine mikrobielle Kontamination zu falsch positiven Ergebnissen führen kann.
22. Alle im Zusammenhang mit dem Produkt auftretenden schwerwiegenden Vorfälle sind dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden.

Sicherheitsvorkehrungen.

Beachten Sie die folgenden Sicherheitshinweise: Für weitere Informationen steht ein Sicherheitsdatenblatt zur Verfügung.

Mitgelieferte Materialien	Gefährliche Inhaltsstoffe:	Gefahrenhinweise (CLP):
[1] VIRCLIA® ASPERGILLUS GALACTOMANNAN AG MONODOSE	2-Methyl-2H-isothiazol-3-on CAS-Nr: 2682-20-4 EG-Nr: 220-239-6	H317 – Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Gefahrenhinweise (CLP):	H317 – Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
-------------------------	---

Gefahrenpiktogramme (CLP):	GHS07 Gesundheitsgefahr/ Die Ozonschicht schädigend
----------------------------	--



CLP Signalwort:	Achtung
-----------------	---------

Sicherheitshinweise (CLP):	P261 – Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P272 – Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280 – Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. P302+P352 – Bei Berührung mit der Haut: Mit viel Wasser waschen. P321 – Sonderbehandlung (siehe ergänzende Erste-Hilfe-Anweisungen auf diesem Etikett). P333+P313 – Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
----------------------------	---

BEDINGUNGEN FÜR DIE ENTNAHME, BEHANDLUNG UND AUFBEREITUNG DER PROBE

Serum/Plasma

Blut sollte unter aseptischen Bedingungen durch Venenpunktion und von qualifiziertem Personal entnommen werden. Die Anwendung steriler oder keimfreier Verfahren schützt die Probenintegrität und verhindert mikrobielle Kontamination. Serum-/Plasma-Proben sind bei 2–8 °C zu kühlen; falls der Test nicht innerhalb von 5 Tagen durchgeführt werden kann, sind sie bei –90 bis –70 °C einzufrieren. Proben sollten nicht wiederholt gefroren und aufgetaut werden. Serum- und Plasmaproben können gleichermaßen verwendet werden. Empfohlene Leitlinien: Separated Serum or Plasma. p. 5.5.1.1.1. GP44-A4_Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, 4th ed. CLSI. (Separiertes Serum oder Plasma. p. 5.5.1.1.1. GP44-A4_Verfahren für die Handhabung und Verarbeitung von Blutproben für gängige Labortests, 4. CLSI).

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Entnehmen Sie BAL-Proben nach den üblichen Laborverfahren. Die Anwendung steriler oder keimfreier Verfahren schützt die Probenintegrität und verhindert mikrobielle Kontamination. BAL-Proben sind bei 2–8 °C zu kühlen; falls der Test nicht innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden kann, sind sie bei –90 bis –70 °C einzufrieren. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden. BAL-Proben müssen vor der Prüfung sorgfältig gemischt werden. Empfohlene Leitlinien: Bronchoalveolar Lavage (BAL). p.4.2.12. MM13_Collection, Transport, Preparation and Storage of Specimens for Molecular Methods, 2nd ed. CLSI. (Bronchoalveoläre Lavage (BAL). p.4.2.12. MM13_Entnahme, Transport, Vorbereitung und Lagerung von Proben für molekulare Methoden, 2. CLSI).

Lipämische, hämolytische oder kontaminierte Seren nicht testen. Seren, die grobe Partikel enthalten oder trüb sind, sollten vor dem Einsatz zentrifugiert werden.

PRODUKTVORBEHANDLUNG

Alle gelieferten Reagenzien sind gebrauchsfertig.

Nur die im VIRCLIA® AUXILIARY REAGENTS-Kit enthaltene Waschlösung VIRCLIA® WASHING SOLUTION muss im Voraus zubereitet werden. Geben Sie 50 ml der VIRCLIA® WASHING SOLUTION (20x) zu 1 Liter Aqua dest. Sollten sich während der Lagerung des Waschpuffer-Konzentrates Salzkristalle

gebildet haben, Lösung vor dem Verdünnen auf 37°C erwärmen, bis sich die Kristalle aufgelöst haben. Verdünnte Lösung bei 2-8°C lagern.

TESTVERFAHREN

Probenbehandlung

1. Pipettieren Sie A µl (Siehe Tabelle 1) jeder Serum-/Plasma- oder BAL-Probe in ein 2-ml-Polypropylenröhrchen mit Schraubverschluss.
2. Fügen Sie jedem Röhrchen B µl (Siehe Tabelle 1) VIRCLIA® SAMPLE SOLUTION GMN [2] hinzu und mischen Sie sorgfältig.

	300 µl	390 µl	400 µl	450 µl	500 µl	510 µl	550 µl	600 µl
A								
B	100 µl	130 µl	133 µl	150 µl	167 µl	170 µl	183 µl	200 µl

Tabelle 1

Wählen Sie die Volumina aus, um nach der Zentrifugation mindestens 200 µl Überstand für eine optimale Aspiration in automatisierten Instrumenten gewinnen zu können.

3. Erhitzen Sie die fest verschlossenen Röhrchen 6 Minuten in einem Heizblock bei 120 °C. Das Röhrchen muss genau in die Öffnung des Blocks passen.

ODER

Erhitzen Sie die fest verschlossenen Röhrchen 3 Minuten bei 100 °C in einem kochenden Wasserbad h.

⚠ Überprüfen Sie, dass der Block bzw. Das Wasserbad die angegebene Temperatur erreicht hat, bevor Sie die Röhrchen hineingeben. Verwenden Sie einen externen Temperatursensor oder führen Sie ein regelmäßiges Kalibrierungsprogramm durch, um sicherzustellen, dass die Temperatur den Spezifikationen entspricht.

4. Nehmen Sie die heißen Röhrchen vorsichtig aus dem Block bzw. Dem Wasserbad und zentrifugieren Sie 10 Minuten mit 10000 xg.
5. Saugen Sie vorsichtig den Überstand ab, ohne den Rückstand zu berühren oder zu suspendieren, und füllen Sie in ein neues sauberes Teströhrchen um. Nach der Vorbereitung kann der Überstand bei 2-8°C bis zu 48 Stunden vor der Prüfung aufbewahrt werden. Falls eine zweite Prüfung erforderlich ist, muss ein anderes Aliquot der Probe für die Prüfung behandelt werden.

Verfahren

1. Lassen Sie die VIRCLIA® WASHING SOLUTION (gemäß den Anweisungen verdünnt) vor Gebrauch (etwa 1 Stunde) auf Zimmertemperatur aufwärmen.
2. Stecken Sie das Teströhrchen mit dem Überstand der behandelten Probe in das Probenröhrchen-Rack und gehen Sie nach dem Bedienungshandbuch des automatisierten Prozessors vor.

INTERNE QUALITÄTSKONTROLLE

Jede Charge wird einer internen Qualitätskontrolle unterzogen, bevor einer Freigabe unter Spezifikationen zugestimmt wird, die strenger als die für den Anwender sind. Die endgültigen Ergebnisse der Qualitätskontrolle jedes einzelnen Artikels sind erhältlich.

Das Kontrollmaterial ist auf intern validierte Referenztafeln rückführbar.

TEST-VALIDIERUNG FÜR ANWENDER

Jede Monodosis beinhaltet einen Kalibrator (Vertiefung A) und ein Verdünnungsmittel des als negative Kontrolle verwendeten Kalibrators (Vertiefung C). Dadurch können Test und Kit validiert werden.

Die Gerätesoftware bestätigt die für die Kontrollen erhaltenen Daten und zeigt diese im Ergebnisbericht an. Befolgen Sie die Bedienungsanleitung des automatisierten Prozessors. Bei einer Abweichung der Kontrollwerte von den Sollwerten können die Ergebnisse nicht validiert werden.

BERECHNUNGEN UND ERGEBNISAUSWERTUNG

Index=(Proben RLU/Kalibrator RLU)

Index	Interpretation
<0,16	Negativ
0,16-0,20	Grenzwertig
>0,20	Positiv

Proben mit negativen Ergebnissen gelten als Proben, die kein Galactomannan enthalten bzw. eine Galactomannan-Konzentration, die unter dem Nachweisgrenzwert des Kits liegt. Bei einem negativen Ergebnis ist eine wiederholte Prüfung empfehlenswert, wenn eine Aspergillose vermutet wird.

Proben mit grenzwertigem Ergebnis müssen erneut getestet werden und/oder eine neue Probe sollte als Bestätigung herangezogen werden.

Von Proben mit positiven Ergebnissen wird angenommen, dass sie Galactomannan enthalten. Bei einem positiven Ergebnis sollte ein neues Aliquot derselben Probe noch einmal getestet werden.

Eine regelmäßige Untersuchung (zweimal die Woche) der Serumproben von Hochrisikopatienten wird empfohlen, um die Sensitivität des Tests zu erhöhen.

VERWENDUNGSBESCHRÄNKUNGEN

1. Der Kit ist für die Untersuchung von humanem Serum/Plasma oder BAL gedacht. Der Erfolg bei anderen Probenarten wurde nicht untersucht.
2. Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hängt von einer geeigneten Probengewinnung, Transport, Lagerung und Verarbeitungsverfahren ab.
3. Die Durchführung dieses Tests wurde nicht bei Patienten ohne klinische Anzeichen und ohne Symptome einer Infektion untersucht.
4. Positive Testergebnisse schließen Koinfektionen durch andere Erreger nicht aus.
5. Die Ergebnisse der Proben sollten in Verbindung mit klinischen Bewertungen und anderen Diagnoseverfahren genutzt werden, wie beispielsweise Mikroorganismenkulturen, histologischen Untersuchungen und radiografischen Nachweisen.
6. Er kann eine Erregerisolierung nicht ersetzen. Dieser Test gibt keinen Aufschluss über die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen in der Probe.
7. Ein negatives Testergebnis könnte entstehen, wenn die Antigenkonzentration in einer Probe unter der Nachweisgrenze des Tests liegt oder wenn die Probe unsachgemäß entnommen, transportiert oder aufbewahrt wurde. Ein negatives Ergebnis schließt eine Infektion nicht aus. Um die Sensitivität des Tests zu erhöhen, wird eine regelmäßige Untersuchung empfohlen.
8. Eine mikrobielle Kontamination der Proben oder Reagenzien könnte zu falschpositiven Ergebnissen führen.
9. Positive Ergebnisse bei BAL-Proben von immunkompetenten Patienten sollten mit Vorsicht interpretiert werden.
10. Ergebnisse, die eng an Cutoff-Index-Werten liegen, sollten mit Vorsicht interpretiert werden. Die Verwendung von Ergebnissen aus zwei aufeinanderfolgenden positiven Messungen verbessert den positiven prädiktiven Wert.
11. Probenahmeverfahren und Definitionen für positive Ergebnisse könnten den Erfolg von GM-Assays beeinflussen.
12. Ein GM-Nachweis wird nicht für die routinemäßige Blutuntersuchung von Patienten empfohlen, die eine schimmelaktive antimykotische Therapie oder Prophylaxe erhalten, kann aber bei Bronchoskopie-Proben dieser Patienten angewandt werden.
13. Falschpositive GM-Nachweise wurden in Proben von Neugeborenen gemeldet.
14. Ein GM-Nachweis wird nicht für Untersuchungen bei SOT-Empfängern oder Patienten mit chronischer Granulomatose empfohlen.
15. GM oder kreuzreagierende GM-Epitope wurden bei anderen Pilzgattungen (einschließlich Penicilliose, Fusariose, Histoplasmose, Kryptokokkose und Blastomykose) und anderen Mikroorganismen (*Bifidobacterium*) gefunden.
16. Es wurden mehrere Ursachen falschpositiver Reaktionen bei Assays zum GM-Nachweis gemeldet. Dazu gehören Antibiotika-Behandlungen (Piperacillin/Tazobactam und Amoxicillin-Clavulanate), Ernährungsfaktoren oder Flüssigkeiten, die für die bronchoalveoläre Lavage verwendet werden. Bei einem positiven Ergebnis ohne andere klinische Anzeichen empfiehlt sich die Untersuchung der Produkte, die der Patient einnimmt. Dabei ist auf die Herkunft der Rohstoffe zu achten, vor allem im Zusammenhang mit Fermentationsprozessen durch pilzähnliche Mikroorganismen.
17. Bei Hämatologiepatienten, insbesondere bei Empfängern allogener Stammzelltransplantate mit höherer Vortestwahrscheinlichkeit kann eine Verringerung des Grenzwerts auf einen Index von $\geq 0,1$ den Vorhersagewert des Assays verbessern.
18. Positive und negative prädiktive Werte hängen stark von der Prävalenz ab. Falschnegative Testergebnisse sind wahrscheinlicher, wenn die Krankheit weit verbreitet ist. Falschpositive Ergebnisse sind wahrscheinlicher bei niedriger Prävalenz.
19. Die angegebenen Testergebnisse entsprechen komparativen Studien mit kommerziellen prädikativen Produkten in einer definierten Bevölkerungsstichprobe. Es können kleine Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungen oder verschiedenen prädikativen Produkten bestehen.
20. Eine Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung ist auf EUDAMED erhältlich oder kann unter der E-Mail-Adresse customerservice@vircell.com angefordert werden.

**LEISTUNGSMERKMALE
SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT
TEST 1**

Humans-erumproben (n=289), Humanplasma-proben (n=23) und bronchoalveoläre Lavageproben (n=206) wurden mit einem kommerziellen ELISA-Kit analysiert. Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe Nr	518	
Sensitivität (%)	89	
	95% CI	83-93
Spezifität (%)	92	
	95% CI	88-95
PPV (%)	88	
NPV (%)	92	
LR+/LR-	10,79/0,12	

CI: Konfidenzintervall
PPV: Positiver prädiktiver Wert
NPV: Negativer prädiktiver Wert
LR+: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

TEST 2

Humans-erumproben (n=249), bronchoalveoläre Lavageproben (n=78) und Perikardproben (n=1) wurden mit einem kommerziellen ELISA-Kit analysiert. Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe Nr	328	
Sensitivität (%)	96	
	95% CI	89-99
Spezifität (%)	89	
	95% CI	84-93
PPV (%)	74	
NPV (%)	99	
LR+/LR-	8,88/0,04	

CI: Konfidenzintervall
PPV: Positiver prädiktiver Wert
NPV: Negativer prädiktiver Wert
LR+: Positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis
LR-: Negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis

GENAUIGKEIT

VIRCLIA® (TB)

Es wurden 4 Proben untersucht. 2 Replikate von jeder Probe wurden in 2 verschiedenen Instrumenten für 20 Tage analysiert. Es wurden die Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs, die Genauigkeit zwischen den Durchläufen, die Genauigkeit zwischen den Tagen und die Genauigkeit zwischen den Labors ermittelt.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe	Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs %CV	Genauigkeit zwischen den Durchläufen %CV	Genauigkeit zwischen den Tagen %CV	Genauigkeit zwischen den Labors %CV
Positive Probe	4,7	2,1	0,9	5,3
Kalibrator	7,6	5,2	3,3	9,2
Negative Probe	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation
Negativkontrolle	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation

CV: Variationskoeffizient

VIRCLIA® LOTUS

Es wurden 4 Proben untersucht. 2 Replikate von jeder Probe wurden in 2 verschiedenen Instrumenten für 20 Tage analysiert. Es wurden die Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs, die Genauigkeit zwischen den Durchläufen, die

Genauigkeit zwischen den Tagen und die Genauigkeit zwischen den Labors ermittelt.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Probe	Genauigkeit innerhalb eines Durchlaufs %CV	Genauigkeit zwischen den Durchläufen %CV	Genauigkeit zwischen den Tagen %CV	Genauigkeit zwischen den Labors %CV
Positive Probe	4,7	7,8	4,5	9,1
Kalibrator	8,4	3,5	16,5	18,8
Negative Probe	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation
Negativkontrolle	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation	Keine Änderung in der Interpretation

CV: Variationskoeffizient

INTERFERENZEN

Es wurde eine Studie durchgeführt, um die Wirkung potenzieller Störsubstanzen zu bewerten.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

Serum

Antinukleären Antikörpern (ANA) / Rheumafaktor (RF)		
Störsubstanzen	Probe Nr	Positive Nr
ANA	5	0
RF	8	0

Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

Störsubstanzen	Probe Nr	Positive Nr
HAMA	4	0

Endogene / Exogene Stoffe

Störsubstanzen	Probe Nr	Maximale zusätzliche Konzentration ohne Störungen
Albumin	3	60 g/L
Bilirubin	3	6 g/L
Cholesterin	3	5,8 g/L
γ-Globulin	3	60 g/L
Hämoglobin	3	8,5 g/L
Tributyryn	3	5,5 g/L
Amoxicillin	3	100 µg/ml
Amoxicillin-Clavulanat	3	100 µg/ml
Cyclophosphamid	3	100 µg/ml
Piperacillin	3	600 µg/ml
Tazobactam	3	600 µg/ml

Antikoagulanzen

Störsubstanzen	Probe Nr	Maximale zusätzliche Konzentration ohne Störungen
Zitrat	3	0,13 mol/L
EDTA	3	2 mg/mL
Heparin	3	30 IU/mL

BAL

Störsubstanzen	Probe Nr	Maximale zusätzliche Konzentration ohne Störungen
Amoxicillin	3	100 µg/ml
Amoxicillin clavulanate	3	100 µg/ml
Cyclophosphamide	3	100 µg/ml
Hemoglobin	3	0,006%
Lidocaine	3	5%
Mucin	3	0,005%
Piperacillin	3	600 µg/ml
Tazobactam	3	600 µg/ml

KREUZREAKTIVITÄT

Auch wurde eine Studie durchgeführt, um die Wirkung potenziell kreuzreaktiver Mikroorganismen zu bewerten.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

TEST 1

Mikroorganismen	Probe Nr	Positive Nr
Zytomegalie-Virus IgG	8	0
Zytomegalie-Virus IgM	6	1
Hepatitis C-Virus	9	0
Hepatitis E-Virus	8	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgG	8	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> IgM	6	0
Röteln-Virus IgG	8	0
Röteln-Virus IgM	5	0
<i>Toxoplasma gondii</i> IgG	8	0
<i>Toxoplasma gondii</i> IgM	7	0
<i>Treponema pallidum</i> IgG	7	0
<i>Treponema pallidum</i> IgM	8	0
INSGESAMT	88	1

TEST 2

Mikroorganismen	Probe Nr	Positive Nr
<i>Actinomyces elegans</i> (DSM 1174) 1 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Candida albicans</i> (NCPF 3153) 6,25 x 10 ⁵ CFU/ml	1	0
<i>Candida auris</i> (DSM 21092) 5 x 10 ⁷ CFU/ml	1	0
<i>Candida dubliniensis</i> (DSM 13268) 3,8 x 10 ⁶ CFU/ml	1	0
<i>Candida glabrata</i> (DSM 12226) 2,7 x 10 ⁷ CFU/ml	1	0
<i>Candida krusei</i> (<i>Isaatchenka orientalis</i>) (DSM 6128) 1 x 10 ⁷ CFU/ml	1	0
<i>Candida lusitanae</i> (<i>Clavispora lusitanae</i>) (CECT 11458) 1 x 10 ⁷ CFU/ml	1	0
<i>Candida parapsilosis</i> (DSM 5784) 1,7 x 10 ⁷ CFU/ml	1	0
<i>Candida tropicalis</i> (DSM 11953) 2 x 10 ⁷ CFU/ml	1	0
<i>Cladosporium</i> spp. (DSM 832) 1,22 x 10 ¹⁰ CFU/ml	1	1
<i>Coccidioides immitis</i> (NCPF 4006) 1,25 x 10 ² CFU/ml	1	1
<i>Cryptococcus neoformans</i> (ATCC 90112) 3,5 x 10 ⁶ CFU/ml	1	0
<i>Cunninghamella elegans</i> (CECT 2123) 7 x 10 ³ CFU/ml	1	0
<i>Fusarium dimerum</i> (<i>Bisfusarium dimerum</i>) (CBS 116523) 4,38 x 10 ³ CFU/ml	1	0
<i>Fusarium falciforme</i> (<i>Neocosmospora falciformis</i>) (CECT 2199) 1,9 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Fusarium oxysporum</i> (DSM 841) 9,38 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Fusarium proliferatum</i> (DSM 840) 6,25 x 10 ³ CFU/ml	1	0
<i>Fusarium solani</i> (DSM 10696) 8,75 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Histoplasma capsulatum</i> (NCPF 4120) 1,56 x 10 ⁸ CFU/ml	1	1
<i>Mucor circinelloides</i> (DSM 1191) 2,8 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Mucor indicus</i> (DSM 2185) 1,8 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Mucor plumbeus</i> (CECT 20422) 2,5 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Paecilomyces variotii</i> (CECT 20360) 1,95 x 10 ¹ CFU/ml	1	1
<i>Paecilomyces variotii</i> (DSM 1961) 2,54 x 10 ³ CFU/ml	1	0
<i>Penicillium citrinum</i> (CECT 2274) 1,46 x 10 ¹ CFU/ml	1	1
<i>Penicillium digitatum</i> (CECT 2954) 4,59 x 10 ⁰ CFU/ml	1	1
<i>Penicillium expansum</i> (CECT 2278) 5,86 x 10 ¹ CFU/ml	1	1
<i>Penicillium glabrum</i> (CECT 20826) 2,15 x 10 ¹ CFU/ml	1	1
<i>Penicillium olsonii</i> (DSM 16515) 4,39 x 10 ¹ CFU/ml	1	1
<i>Rhizomucor miehei</i> (CECT 2749) 1,3 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Rhizomucor pusillus</i> (DSM 1331) 2 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Rhizopus arrhizus</i> (CECT 2339) 1 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0

Mikroorganismen	Probe Nr	Positive Nr
<i>Rhizopus microsporus</i> (CECT 20169) 1 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Rhizopus oryzae</i> (DSM 906) 1,3 x 10 ⁴ CFU/ml	1	0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (CECT 1171) 5 x 10 ⁶ CFU/ml	1	0
<i>Scedosporium boydii</i> (CECT 21169) 4 x 10 ³ CFU/ml	1	0
<i>Trichoderma virens</i> (DSM 1963) 5,63 x 10 ² CFU/ml	1	0
<i>Trichophyton interdigitale</i> (CECT 2901) 4,88 x 10 ³ CFU/ml	1	0
INSGESAMT	38	9

CUT-OFF-AUSWAHL

Der Cut-off-Wert wurde mittels einer ROC-Analyse bestimmt, um die optimale Unterscheidung zwischen negativen und positiven Proben zu erhalten und dabei das beste Gleichgewicht von Sensitivität und Spezifität zu erlangen.

KORRELATION (AUTOMATISIERTE VERARBEITER)

Ein Assay wurde unter den gleichen Bedingungen mit den verfügbaren automatisierten Systemen VIRCLIA® (TB) und VIRCLIA® LOTUS durchgeführt. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient (Product Moment Correlation Coefficient (PMCC)) wurde berechnet.

Die Ergebnisse lauteten wie folgt:

PMCC = 0,90

ANALYTISCHE INKLUSIVITÄT

Die analytische Inklusivität des Kits wurde anhand der folgenden Stämme untersucht:








Stamm	Konzentration
<i>Aspergillus alliaceus</i> DSM813	1,86 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus brasiliensis</i> CECT 2575	5,86 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus calidoustus</i> DSM 111011	2,39 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus candidus</i> DSM 814	1,76 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus citrinoterreus</i> CBS 138921	9,77 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus clavatus</i> DSM 816	2,44 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus felis</i> CECT 20860	3,91 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus flavus</i> DMS 1959	9,77 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i> CCUG 74258	1,46 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i> CCUG 74259	5,86 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i> CECT 20190	4,39 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i> CECT 20228	2,34 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i> CECT 20366	4,88 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus fumigatus</i> CECT 20827	3,91 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus glaucus</i> DSM 16660	1,95 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus hortae</i> CBS 124230	2,93 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus lentulus</i> CBS 117885	3,91 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus nidulans</i> CECT 21165	3,32 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus niger</i> DMS 1957	2,44 x 10 ³ CFU/ml
<i>Aspergillus niveus</i> CBS 115.27	1,81 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus nomius</i> CBS 260.88	6,35 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus ochraceus</i> CECT 2093T	2,44 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus sydowii</i> DSM 102059	3,17 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus terreus</i> DMS 1958	1,22 x 10 ² CFU/ml
<i>Aspergillus tubingensis</i> CECT 2089	4,49 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus udagawae</i> DSM 63359	2,93 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus unguis</i> DSM 827	3,91 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus ustus</i> DSM 1349	7,81 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus versicolor</i> DSM 63292	1,95 x 10 ¹ CFU/ml
<i>Aspergillus viridinutans</i> CBS 121595	8,79 x 10 ⁰ CFU/ml
<i>Aspergillus wentii</i> DSM 3701	4,88 x 10 ¹ CFU/ml

Alle aufgeführten Stämme wurden in der angegebenen Konzentration nachgewiesen.

BENUTZTE ETIKETTEN-SYMBOLLE



Für die *In-vitro* Diagnostik

	Verwendbar bis (Verfallsdatum)
	Bei x-y°C lagern
	Inhalt ausreichend für <n> Bestimmungen
	Chargen-Nummer
	Bestell-Nummer
	Siehe Gebrauchsanweisung oder elektronische Gebrauchsanweisung
	Hersteller

LITERATUR

- Albert E, Alcaraz MJ, Giménez E, Clari MÁ, Torres I, Colomina J, Olea B, Tormo M, Piñana JL, Oltra R, et al. Comparative performance of the Platelia Aspergillus Antigen and Aspergillus Galactomannan antigen Virclia Monotest immunoassays in serum and lower respiratory tract specimens: a "real-life" experience. *Microbiol Spectr.* 2024;12:e03910-23. doi:10.1128/spectrum.03910-23.
- Buil JB, Huygens S, Dunbar A, Schauwvlieghe A, Reynders M, Langerak D, van Dijk K, Bruns A, Haas P-J, Postma DF, et al. Retrospective Multicenter Evaluation of the VirClia Galactomannan Antigen Assay for the Diagnosis of Pulmonary Aspergillus with Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples from Patients with Hematological Disease. *J Clin Microbiol.* 2023;61(5):e0004423. doi:10.1128/jcm.00044-23.
- Calero AL, Alonso R, Gadea I, Vega MDM, García MM, Muñoz P, Machado M, Bouza E, García-Rodríguez J. Comparison of the Performance of Two Galactomannan Detection Tests: Platelia Aspergillus Ag and Aspergillus Galactomannan Ag Virclia Monotest. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e02626-21. doi:10.1128/spectrum.02626-21.
- CLSI. Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline- Fourth Edition. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
- CLSI. 2020. MM13_Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2nd ed.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1367-76. doi:10.1093/cid/ciz1008.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660.
- de Repentigny L, Boushira M, Ste-Marie L, Bosisio G. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay in experimental invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 1987 May;25(5):863-7. doi: 10.1128/jcm.25.5.863-867.1987.
- Dib RW, Hachem RY, Chaftari AM, Ghaly F, Jiang Y, Raad I. Treating invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy: diagnostic-driven approach versus empiric therapies. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec 13;18(1):656. doi: 10.1186/s12879-018-3584-9.
- Küpper C, Erb TM, Träger J, Meintker L, Valenza G, Bogdan C, Held J. The Aspergillus galactomannan Ag VIRCLIA® Monotest and the söna Aspergillus galactomannan lateral flow assay show comparable performance for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycoses.* 2024;67:e13782. doi:10.1111/myc.13782.
- Lo Cascio G, Lepera V, Sorrentino A, Caleca D, Gigante P, Tocci G, Bazaj A, Mancini A, Bolzoni M, Cattadori E, et al. Evaluation of a New Automated Mono-

- Test for the Detection of Aspergillus Galactomannan: Comparison of Aspergillus Galactomannan Ag VirCLIA® Mono-Test with Platelia™ Aspergillus Ag ELISA Assay. *J Fungi.* 2024;10:793. doi:10.3390/jof10110793.
- Latgé JP, Kobayashi H, Debeauvais JP, Diaquin M, Sarfati J, Wieruszkeski JM, et al. Chemical and immunological characterization of the extracellular galactomannan of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun.* 1994 Dec;62(12):5424-33. doi: 10.1128/iai.62.12.5424-5433.1994.
 - Lehmann PF, Reiss E. Invasive aspergillosis: antiserum for circulating antigen produced after immunization with serum from infected rabbits. *Infect Immun.* 1978 May;20(2):570-2. doi: 10.1128/iai.20.2.570-572.1978.
 - Patterson TF, Donnelly JP. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: non-culture-based methodologies. *J Fungi (Basel).* 2019 Jan 17;5(1):9. doi: 10.3390/jof5010009.
 - Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
 - Troncoso CR, Sepúlveda FC, Sepúlveda PE, Guzmán UC, Morales GM, Tapia PC. Evaluation of the Aspergillus galactomannan ag VircliaR monotest test as an alternative to platelia Aspergillus EIA kit. *Rev Chilena Infectol.* 2022;39:248-53. doi:10.4067/s0716-10182022000200248.
 - Urabe N, Sakamoto S, Sano G, Suzuki J, Hebisawa A, Nakamura Y, et al. Usefulness of two Aspergillus PCR assays and Aspergillus galactomannan and β-d-glucan testing of bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2017 Jun;55(6):1738-46. doi: 10.1128/JCM.02497-16.
 - Ullmann AJ, Aguado JM, Arikian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
 - Velan B, Halmann M. Chemiluminescence immunoassay: a new sensitive method for determination of antigens. *Immunochemistry.* 1978 May;15(5):331-3. doi: 10.1016/0161-5890(78)90094-9.
 - Verweij PE, Mennink-Kersten MASH. Issues with galactomannan testing. *Med Mycol.* 2006 Sep 1;44(Suppl 1):S179-83. doi: 10.1080/13693780600904918.
 - Whitehead TP, Kricka LJ, Carter TJ, Thorpe GH. Analytical luminescence: its potential in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 1979 Sep;25(9):1531-46.
 - Zhao L, Yuan H, Ji W, He Y. Chemiluminescence immunoassay. *Trends Analyt Chem.* 2009;28(4):404-15.

Versionsnummer: L-VCM073-DE-05

Datum: 2026/01/14

Vorhergehende Version: L-VCM073-DE-04

Aktualisierungen: Generelle Überarbeitung-Verordnung (EU) 2017/746 - Umsetzung der eIFU – Verordnung (EU) 2025/1234