

RICKETTSIA TYPHI IFA IgM

Für die *In vitro* diagnostik

PRITYM: Kit für die indirekte Antikörper-Immunfluoreszenz (IFA) zur Bestimmung von *Rickettsia typhi* IgM-Antikörpern in humanem Serum/Plasma.

EINLEITUNG:

Die für die Menschen pathogenen Rickettsien werden je nach den klinischen Merkmalen der Krankheit in drei große Gruppen eingeteilt: die Knopffleckfieber-Gruppe (*Rickettsia rickettsii*, *R. akari*, *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. australis*, *R. japonica*), die Typhus-Gruppe (*R. prowazekii*, *R. typhi*) und die Buschfleckfieber-Gruppe (*Orientia tsutsugamushi*). Fast alle pathogenen Rickettsien werden durch Ektoparasiten wie Flöhe, Läuse, Milben und Zecken übertragen.

Die meisten Symptome, die mit akuten Infektionen durch Rickettsien verbunden sind, sind unspezifisch (Fieber, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein) und bedürfen spezifischerer Tests um eine genaue Diagnose zu stellen. Viele der durch Zecken übertragenen Rickettsiosen werden von einem makulopapulösen, vesikulären oder petechialen Ausschlag oder einem Schorf an der Einstichstelle der Zecke begleitet. Murines Fleckfieber ist eine durch *R. typhi* hervorgerufene zoonotische Krankheit, die durch einen Nagetier-Floh-Zyklus in der Natur verbleibt. Obwohl sie als eine selbstbeschränkte Fieberkrankheit auftritt, kann sie tödlich verlaufen.

Die Mikroimmunfluoreszenz ist die Technik, die am häufigsten zur Diagnose der Rickettsiosen eingesetzt wird, und ermöglicht eine einfache und frühzeitige Diagnose. Sie vermag jedoch nicht, zwischen Rickettsieninfektionen derselben klinischen Gruppe zu unterscheiden. Aufgrund der Schwierigkeiten, die bei der Kultivierung dieser intrazellulären Mikroorganismen auftreten, werden die Nukleinsäure-Amplifikationstests zur direkten Diagnose der Rickettsiosen

PRINZIP DES TESTS:

Die Methode der indirekten Immunfluoreszenz basiert auf der Reaktion der Antikörper der Probe mit dem an die Oberfläche des Objektträgers gebundenen Antigen. In der Probe vorhandene spezifische Antikörper reagieren mit dem Antigen, nicht-bindende Immunglobuline werden im Waschprozess beseitigt. Im nächsten Schritt reagiert der Antigen-Antikörper-Komplex mit Fluorescein-markiertem Antihumanglobulin und wird durch Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht.

EIGENSCHAFTEN DES KITS:

Alle Reagenzien mit Ausnahme von PBS werden gebrauchsfertig geliefert. Die Kit-Bestandteile sind zur leichteren eindeutigen Identifizierung mit einer Nummer versehen. Im Versuchsverfahren werden die Nummern der in jedem Abschnitt zu verwendenden Reagenzien angegeben.

BESTANDTEILE DES KITS:

- 1** VIRCELL RICKETTSIA TYPHI SLIDE: 10 Objektträger zu je 10 Feldern mit *R. typhi*, Strain 18, in Vero-Zellen gewachsen, mit Formaldehyd behandelt und mit Aceton fixiert. Bei 0,5% in Dottersack suspendiert, um die Haftung des Antigens zu verbessern und die Bakterienaggregation zu verhindern.
- 2** VIRCELL PBS: 1 Ampulle zur Zubereitung von 1 l PBS pH 7,2.

3 VIRCELL RICKETTSIA TYPHI IgM POSITIVE CONTROL: 200 µl positives Testserum für IgM (enthält Natriumazid).

4 VIRCELL RICKETTSIA TYPHI NEGATIVE CONTROL: 200 µl negative Testserum (enthält Natriumazid).

5M VIRCELL ANTI-HUMAN IgM FITC CONJUGATE: 2 Ampullen mit 1,1 ml Fluorescein-markiertem Anti-Human-IgM-Konjugat in Phosphatpuffer mit Eiweißstabilisator, Evans-Blau und Natriumazid.

6 VIRCELL MOUNTING MEDIUM: 3 ml Eindeckmedium: gepuffertes Glycerol (enthält Natriumazid).

7 VIRCELL ANTI HUMAN IgG GLOBULIN (SORBENT): 2 Ampullen 1,5 ml Sorbent (Antihuman-IgG-Ziegenserum, enthält Natriumazid).

Bei 2-8°C lagern, Verfallsdatum überprüfen

Zusätzlich benötigte Materialien, die nicht im Kit enthalten sind:

Geeignete Präzisionspipetten.

Inkubator/temperierbares Bad.

Destilliertes Wasser.

24x60 mm großes Objektdeckglas.

Fluoreszenzmikroskop und nach Herstellerempfehlungen geeignete Filter

Feuchte Kammer

LAGERBEDINGUNGEN:

Das Kit ist bei der angegebenen Temperatur bis zum Verfallsdatum stabil. Verwenden Sie die Komponenten des Kits nicht mehr nach Ablauf des Verfalldatums. Das angegebene Verfalldatum gilt immer dann, wenn die Komponenten geschlossen bei der angegebenen Temperatur gelagert werden.

LAGERUNG DER ANGEBROCHENEN REAGENZIEN:

Reagenz	Stabilität
Rekonstituierte PBS	4 Monate bei 2-8°C, stets innerhalb des Verfalldatums
VIRCELL SLIDE	Nach dem Öffnen am gleichen Tag verwenden
Übrige Bestandteile	Datumsangabe auf Verpackung bei 2-8°C

STABILITÄT UND HANDHABUNG DER REAGENZIEN:

Alle Reagenzien zur Vermeidung mikrobiischer Verunreinigungen unter aseptischen Bedingungen verwenden. Nur zur Testdurchführung erforderliche Menge an Sorbent, Kontrollen, PBS und Konjugat benutzen. Restliche Lösung niemals in die Ampullen zurückgeben. Die PBS muss nach erfolgter Zubereitung bei 2-8°C gelagert und darf bei Trübung nicht verwendet werden.

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



EMPFEHLUNGEN UND VORSICHTSMAßNAHMEN:

1. Einsatz ausschließlich für *in-vitro* diagnostische Zwecke. Nur für den professionellen Einsatz.
2. Nur Kit-Bestandteile verwenden. Reagenzien aus Kits unterschiedlicher Chargennummer oder von anderen Herstellern dürfen nicht verwendet werden. Nur PBS, Objektträger, Sorbent und Eindeckmedium sind zu gleichwertigen Substanzen anderer Artikelnummern und Chargen von IFA VIRCELL kompatibel. Die übrigen Bestandteile sind unter verschiedenen Kits kompatibel, wenn deren Chargennummer übereinstimmt.
3. Für jeden Testschritt neue Pipettenspitzen verwenden. Nur sauberes, vorzugsweise Einweg-Material verwenden.
4. Keine beschädigten Kits verwenden.
5. Nicht mit dem Mund pipettieren.
6. Sorbent, Konjugat und Kontrollen dieses Kits enthalten Material tierischen Ursprungs. Die Kontrollen enthalten zudem Substanzen humanen Ursprungs. Obwohl die Humanserum-Kontrollen dieses Kits auf Hepatitis B Oberflächen Antigen (HBsAg), Hepatitis C Antikörper und Human Immunodeficiency Virus Antikörper getestet und für negativ befunden wurden, sollten Kontrollseren und Patientenproben als potentiell infektiös angesehen und entsprechend behandelt werden. Die Vertiefungen der Titerplatte sind mit inaktiviertem Antigen von *R. typhi* beschichtet. Trotzdem sollten auch sie als potentiell infektiös angesehen und mit der nötigen Vorsicht behandelt werden. Gegenwärtig kann keine Methode eine vollständige Abwesenheit von infektiösen Bestandteilen versichern. Alle Materialien sollten wie potentiell infektiöse Stoffe entsorgt werden. Beachten Sie die örtlichen Bestimmungen für die Entsorgung von klinischem Material.
7. Aufgrund des Natriumazidgehalts (Konzentration < 0,1%) ist der Kontakt von Konjugat, Sorbent, Eindeckmedium und Kontrollen mit Säuren und Schwermetallen zu vermeiden.
8. Aufgrund des Glycerolgehalts ist der Kontakt des Eindeckmediums mit Säuren zu vermeiden. Keinen hohen Temperaturen aussetzen.
9. Evans-Blau (Konzentration < 0,1%) ist krebserregend. Haut- und Augenkontakt vermeiden. Betroffene Fläche bei Kontakt mit Wasser abwaschen und einen Arzt rufen.
10. Nur die in diesem Prospekt beschriebenen Protokolle benutzen. Entsprechen die in diesem Test eingesetzten Inkubationsintervalle oder -temperaturen nicht den Angaben, können die Ergebnisse fehlerhaft sein.
11. Die Kreuzverunreinigung durch Serum verschiedener Patienten auf einem Objektträger kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Zur Vorbeugung erforderliche Vorkehrungen treffen.
12. Die Optik des Mikroskops, die Wartung und die Art der Lichtquelle können die Fluoreszenzqualität beeinträchtigen.
13. Reagenzien nicht länger als unbedingt erforderlich Raumtemperatur aussetzen.
14. Jeder Objektträger ist nur einmal zu benutzen. Er darf weder geteilt, noch dürfen unbenutzte Felder wiederverwendet werden.
15. Das Kit enthält Glaselemente, die bei Bruch zu Körperverletzungen führen können. Vorsichtig damit umgehen.
16. Prüfen, dass die Sorbentzugabe zur Probe zu einer mit bloßem Auge festzustellenden Immunpräzipitation führt.

PROBENGEWINNUNG UND HANDHABUNG:

Das Blut muss unter aseptischen Bedingungen durch Venenpunktionstechniken von erfahrenem Personal entnommen werden. Zur Vermeidung von

Probenverunreinigungen wird der Einsatz aseptischer oder steriler Techniken empfohlen. Die Sera sind bei 2-8°C gekühlt zu lagern, wenn sie innerhalb der sieben auf die Entnahme folgenden Tage verarbeitet werden. Verzögert sich die Verarbeitung, sind sie bei -20°C einzufrieren, wobei unnötiges Einfrieren und Auftauen vermieden werden sollte, da dies zu einer Verringerung des Immunglobulintiters und insbesondere von IgM führen könnte. Keine hyperlipämischen oder verunreinigten Sera verwenden. Partikel aufweisende Sera können durch Zentrifugieren geklärt werden.

TESTVORBEREITUNG:

Das einzige vor der Testdurchführung vorzubereitende Reagenz ist die PBS. Hierfür den Inhalt von Ampulle 2 auf 1 Liter destilliertes Wasser zugeben und bis zur vollständigen Auflösung schütteln. Nach erfolgter Zubereitung bei 2-8°C aufbewahren.

TESTDURCHFÜHRUNG:

1. Reagenzien und Objektträger vor deren Öffnung auf Raumtemperatur bringen.
2. 1/2 Verdünnung der Sera vornehmen, hierfür 25 µl Serum in 25 µl PBS 2 geben. Die Testsera 3 und 4 dürfen nicht verdünnt werden.
3. Verdünnte Sera mit Anti-Human-IgG-Sorbent 7 behandeln, hierfür 5 µl der Sera auf 25 µl Sorbent geben und kräftig schütteln. Behandelte Sera mit können einfach so benutzen oder können abschleudern, um die Serumpräzipitation zu klären, die den Test nicht beeinflusst. Die Testsera 3 und 4 dürfen weder verdünnt noch mit Sorbent behandelt werden.

⚠ Aus den untenstehenden Verfahren das entsprechende auswählen, je nach dem ob a) in Einzelbestimmung oder b) mit einer Verdünnungsreihe gearbeitet wird:

(a) Einzelbestimmung:

4a. Eine 1/192 Verdünnung herstellen, indem 10 µl des wie in den Schritten 2 und 3 beschrieben behandeltem Serum in 150 µl PBS 2 pipettiert werden. Die Kontrollseren 3 und 4 dürfen nicht verdünnt werden.

5a. Es werden je 20 µl der 1/192 Verdünnung in die entsprechenden Vertiefungen auf dem Objektträger 1 gegeben. Mit den Kontrollseren 3 und 4 wird ebenso verfahren.

(b) Verdünnungsreihe:

4b. 1/24, 1/48, 1/96 und 1/192 Verdünnungen der Seren herstellen, indem je 25 µl der wie in Schritt 2 und 3 beschrieben behandelten Seren in 25 µl PBS 2 pipettiert werden, dann zweifache Verdünnungen mit jeweils 25 µl PBS bis zur 1/192 fachen Verdünnung herstellen. Die Kontrollseren 3 und 4 dürfen nicht verdünnt werden.

5b. Es werden je 20 µl der 1/24, 1/48, 1/96 und 1/192 Verdünnung in die jeweiligen Vertiefungen auf dem Objektträger 1 gegeben. Mit den Kontrollseren 3 und 4 wird ebenso verfahren.

6. 90 Minuten lang bei 37°C in feuchter Kammer inkubieren.

7. Objektträger 1 kurz mit PBS 2 spülen (vermeiden, PBS direkt auf die Felder zu schütten). Objektträger 10 Minuten lang in PBS tauchen. Leicht mit destilliertem Wasser spülen.

8. Objektträger 1 abtrocknen lassen.

9. Auf jedes Feld 20 µl Anti-Human-IgM-Lösung 5M zugeben. (Erfordert keine Verdünnung).

10. 30 Minuten lang bei 37°C in feuchter Kammer inkubieren.

11. Schritte 7 und 8 wiederholen.



12. Auf jedes Feld einen kleinen Tropfen Eindeckmedium **6** zugeben und Deckglas aufsetzen.

13. So schnell wie möglich bei 400x Vergrößerung unter dem Fluoreszenzmikroskop untersuchen. Andernfalls bis zur Betrachtung höchstens 24 Stunden lang bei 2-8°C dunkel lagern.

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.

Dem Kontrollmaterial liegen als Referenz nachweislich intern geprüfte Serumplatten zugrunde.

TEST-VALIDIERUNG FÜR ANWENDER:

Der Serumtiter ergibt sich aus der höchsten Verdünnung, bei der eine positive Reaktion festzustellen ist.

Positive Kontrolle: Fluoreszenz mit coco-bazillärer Morphologie, apfelgrün.

Negative Kontrolle: Fehlende Fluoreszenz

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE:

Der Serumtiter ergibt sich aus der höchsten Verdünnung, bei der eine positive Reaktion festzustellen ist.

Die Reaktion ist positiv, wenn Fluoreszenz mit coco-bazillärer Morphologie, apfelgrün festgestellt wird.

Die Reaktion ist negativ, wenn fehlende Fluoreszenz festgestellt wird.

Von den in der Beilage definierten Fluoreszenzmustern abweichende Ergebnisse dürfen nicht als positiv interpretiert werden.

Das Verhalten von IgG- und IgM-Antikörpern bei Primär- und Reinfektionen ist unterschiedlich. Bei einer Primärinfektion treten IgG und IgM in fast allen Fällen auf (IgM erscheint vor IgG). Bei einer Reinfektion treten in allen Fällen keine IgM-Antikörper auf und die IgG-Erkennung ist die einzige Möglichkeit der Diagnose. Eine IgM-positive Antwort sollte zusammen mit dem IgG-Nachweis und der Symptomatik beurteilt werden, da Kreuzreaktionen des Liposaccharids von *R. typhi* mit anderen Mikroorganismen beschrieben worden sind. Es ist daher empfehlenswert, Versuche mit gepaarten Serumproben (im Abstand von 10 bis 21 Tagen entnommen) durchzuführen. Als diagnostisch wird ein Unterschied von zwei Titern zwischen beiden gepaarten Proben angesehen. Wenn nur eine Serumprobe zur Verfügung steht, können nur hohe Titer ($\geq 1/192$) als vermeintlicher Beweis einer rezenten Infektion angesehen werden, und diese muss durch zusätzliche Tests und eine sorgfältige Beurteilung der klinischen Symptome bestätigt werden.

Sie können ab dem siebten Tag des Erscheinens der Symptome nachgewiesen werden.

EINSCHRÄNKUNGEN:

1. Der Kit ist für die Untersuchung von humanem Serum/Plasma.

2. Der Benutzer dieses Kits sollte die Packungsbeilage sorgfältig lesen und verstehen. Zur Erzielung zuverlässiger Ergebnisse muss streng das Protokoll befolgt werden. Dies bezieht sich insbesondere auf die richtige Pipettierung von Proben und Reagenzien, Waschen und Inkubationszeiten.

3. Die Probenergebnisse sind in Verbindung mit klinischer Beurteilung und sonstigen Diagnoseverfahren zu bewerten.

4. Dieser Test zeigt nicht den Infektionsort. Er kann eine Erregerisolierung nicht ersetzen.

5. Wenn kein signifikantes Ansteigen des Antikörper-Niveaus vorhanden ist, bedeutet dies nicht, dass eine Infektion ausgeschlossen werden kann.

6. Sehr früh im Verlauf einer Infektion genommene Proben können eventuell keine erkennbaren IgG-Anteile enthalten. In diesen Fällen wird die Durchführung eines Versuchs zur IgM-Bestimmung oder eine zweite Probenahme nach Ablauf von 14 bis 21 Tagen empfohlen, die dann zur Bestimmung einer Serokonversion parallel zur Originalprobe zu testen ist.

7. Bei der Erkennung von IgG bei Neugeborenen erzielte Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da Mutter-IgG vor der Geburt passiv von der Mutter auf den Fetus übertragen wird. Bei Kindern unter sechs Monaten ist die IgM-Bestimmung der bessere Infektionsindikator.

8. Für die Diagnose einer Infektion sollten niemals nur die Ergebnisse der Antikörperbestimmung einer einzigen Probe herangezogen werden. Eine paarweise Testung der Proben (akut und latent) sollte erfolgen, um eine Serokonversion oder einen signifikanten Titeranstieg nachzuweisen. Dies ist besonders wichtig, da Kreuzreaktionen zwischen der IgM-Antwort gegenüber des LPS von *Rickettsia* und anderen Bakterien (*Proteus*, *Legionella*) beschrieben worden sind.

9. Manche Sera können Antikörper aufweisen, die mit Ei-Antigenen reagieren und führen zu einer Bodenfluoreszenz auf dem zur Fixierung des Antigens an den Objektträger benutzten Dottersack. In diesen Fällen können diese Seren nicht mit der Immunfluoreszenztechnik analysiert werden.

10. 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.

LEISTUNGSDATEN:

• SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT:

Gegenüber von der indirekten Antikörper-Immunfluoreszenz einer anderen Handelsfirma wurden 118-Serum/-Plasma-Proben mit RICKETTSIA TYPHI IFA IgM getestet und dabei folgende Ergebnisse erzielt:

	PROBE NR	SENSITIVITÄT	SPEZIFITÄT
IgM	118	95%	100%

Die Sera, die keine spezifische Reaktion aufwiesen, wurden aus den Endberechnungen ausgeschlossen.

• INTRA-ASSAY GENAUIGKEIT:

Es wurde 3 (2 positive und 1 negatives) Sera titriert und unter gleichen Arbeitsbedingungen einzeln in Fünfergruppen in einem einzigen von der gleichen Person durchgeführten Versuch pipettiert.

In keinem Fall waren Schwankungen über 1 Titer festzustellen.

• INTER-ASSAY GENAUIGKEIT:

Es wurden 3 (2 positive und 1 negatives) Sera titriert und einzeln unter 5 verschiedenen Bedingungen pipettiert, bei denen sich die Person oder der Durchführungstag änderten. In keinem Fall waren Schwankungen über 1 Titer festzustellen.

• KREUZREAKTIVITÄT UND INTERFERENZEN:

Gegenüber anderen Bakterien der Syndromgruppe (*Brucella*, *Salmonella*), anderen taxonomisch nahestehenden Bakterien (*Coxiella burnetii*) und antinukleären Antikörpern wurden 12 als positiv bekannte Proben ausgetestet.



Die getesteten Proben ergaben negative Ergebnisse und bewiesen dabei die spezifische Reaktion des Versuchs ohne von den beschriebenen Stoffen verursachte Kreuzreaktion oder Interferenzen.

Es sind Kreuzreaktionen von IgM mit anderen Bakterien (*Legionella*, *Proteus*) beschrieben worden.

• ANDERE INTERFERENZVERSUCHE:

Zur Bestimmung von IgM- und IgG-Antikörpern gegenüber zwei bakteriellen und zwei viralen Antigenen wurde an 25 Sera mit Rheumafaktor ein IFA-Test durchgeführt. Außerdem wurde an zwei weiteren für jedes einzelne Antigen charakterisierten Sera ein IFA-Versuch zur Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern durchgeführt. Zur IgM-Bestimmung wurden die Sera mit Anti-IgG-Sorbent behandelt. Es bestätigte sich die Wirksamkeit der Sorbentbehandlung zur Vermeidung von durch den Rheumafaktor verursachten IgM-Interferenzen.

Die Wirksamkeit des empfohlenen Sorbent zur Vermeidung falsch-negativer Ergebnisse durch IgG-Überschuss wurde nachgewiesen.

BENUTZTE ETIKETTEN-SYMBOLS:

	Für die <i>In vitro</i> Diagnostik
	Verwendbar bis (Verfallsdatum)
	Bei x- ^o C lagern
	Inhalt ausreichend für <n> Bestimmungen
	Chargen-Nummer
	Bestell-Nummer
	Gebrauchsanleitung beachten
	<X> Vertiefungen

LITERATUR:

1. Blanco, J.R. and J.A. Oteo. 2006. Rickettsiosis in Europe. Ann. N. Y. Sci. 1078: 26-33
2. Bolaños-Rivero, Margarita, Évora Santana-Rodríguez, Alfonso Ángel-Moreno, Michele Hernández-Cabrera, José-María Limiñana-Canal, Cristina Carranza-Rodríguez, Antonio-Manuel Martín-Sánchez, Jose-Luis Pérez-Arrelano. 2011 Seroprevalence of *Rickettsia typhi* and *Rickettsia conorii* infections in the Canary Islands (Spain). Int. J. Infect. Dis. 15, e481-e485.
3. Civen, Rachel and Van Ngo. 2008 Murine Typhus: An unrecognized Suburban Vectorborne Disease. Clinical practice, CID 2008:46 913-918.
4. Gideon, Endemic Typhus Group: Global Status. 2011 Typhus endemic. 2011 edition, 1-50.
5. Hebert, G. Ann, T. Tzianabos, W.C. Gamble and W. A. Chappell. 1980. Development and characterization of high-titered, group-specific Fluorescent-Antibody Reagents for Direct Identification of Rickettsiae in clinical specimens. J. Clin. Microbiol. MAY, p. 503-507.
6. Lledó L, González R, Gegúndez MI, Beltrán, M, Saz JV. Epidemiological study of rickettsial infections in patients with hypertransaminemia in Madrid (Spain). Int. J. Environ. Res. Public Health, 2009, 6, 2526-2533.
7. Jensenius, Mogens, Pierre-Edouard Fournier, and Didier Raoult. 2004. Rickettsioses and the International Traveler. Travel Medicine, CID 204:39, 15 Nov, 1493-1499.
8. Phetsouvanh, Rattanaphone, Stuart D. Blacksell, Kemajittra Jenjaroen, Nicholas P.J. Day, and Paul N. Newton. 2009. Comparison of Indirect Immunofluorescence Assays for Diagnosis of Scrub Typhus and Murine Typhus Using Venous Blood and Finger Prick Filter paper Blood Spots. Ann. J. Trop. Med. Hyg. 80(5), 837-840.
9. Raoult, D, Dasch, GA. Immunoblot cross-reactions among *Rickettsia*, *Proteus* spp. and *Legionella* spp. in patients with Mediterranean spotted fever. FEMS Imm and Med Microbiol 11 (1995) 13-18.
10. Teyssie, N, Raoult, D. Comparison of Western immunoblotting and microimmunofluorescence for diagnosis of mediterranean spotted fever. J Clin Microbiol, Feb. 1992, p. 455-460.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

customerservice@vircell.com

ÜBERPRÜFT: 2017/04

