

Epstein-Barr virus VCA IgG ELISA

Imunoensaio enzimático para a determinação qualitativa ou quantitativa de anticorpos IgG contra o antígeno do capsídeo viral (VCA) do vírus Epstein-Barr (EBV) em soro e plasma humanos.

REF **RE57351**

 **96**

   **2-8 °C**

EU: **IVD**  U.S.: *For research use only.*
Not for use in diagnostic procedures.



I B L I N T E R N A T I O N A L G M B H

Flughafenstrasse 52a
D-22335 Hamburg, Germany

Phone: +49 (0)40-53 28 91-0
Fax: +49 (0)40-53 28 91-11

IBL@IBL-International.com
www.IBL-International.com

1. APLICAÇÕES

Imunoensaio enzimático para a determinação qualitativa ou quantitativa de anticorpos IgG contra ou antígeno do capsídeo viral (VCA) do vírus Epstein-Barr (EBV) em soro e plasma humanos.

2. SUMÁRIO E EXPLICAÇÃO

A mononucleose infecciosa é uma doença linfoproliferativa que é comum em crianças e adultos jovens e é causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV). O EBV é um dos vírus 4 do herpes (gama).

Os sintomas clínicos característicos incluem:

1. febre, dor de garganta e linfadenopatia
2. uma linfocitose absoluta associada superior a 50%, contendo pelo menos 10% de linfócitos atípicos no sangue periférico
3. desenvolvimento de respostas de anticorpos heterófilos transitórios e persistentes contra o EBV
4. testes para função hepática anormal

4% dos adultos jovens infectados sofrem de icterícia e 50% têm esplenomegalia. Além disso, o EBV está implicado no carcinoma nasofaríngeo, linfoma de Burkitt e doença de Hodgkin.

Uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa pode ser causada pelo citomegalovírus, toxoplasmose e outra infecção vírica; O diagnóstico diferencial depende das análises laboratoriais, estando apenas o EBV a estimular a produção de anticorpos heterófilos.

O EBV está presente na saliva de doentes com mononucleose infecciosa aguda, e a excreção do vírus, que persiste durante vários meses após o surto da doença, da orofaringe é uma das principais formas de transmissão do vírus. As pessoas infectadas mantêm o vírus Epstein-Barr durante toda a vida, mas são na sua maioria assintomáticos. Nos países em vias de desenvolvimento, praticamente toda a população está infectada; nos países ocidentais, a prevalência é de cerca de 80 – 90%. A transmissão, possivelmente através da mãe, já ocorre em criança e sobretudo através da saliva.

De grande importância para o diagnóstico é a detecção de um aumento no número absoluto e relativo de linfócitos e linfócitos atípicos. Durante a doença, 50 – 60% dos leucócitos no sangue periférico podem ser células linfáticas, das quais normalmente 10% são linfócitos atípicos. Além disso, verificam-se valores anormais da função hepática e concentrações elevadas de anticorpos heterófilos.

Testes serológicos como o ELISA são muito úteis na detecção de anticorpos anti-EBV, especialmente se estão ausentes anticorpos heterófilos. As diferentes fases de uma infecção por EBV (aguda, reactivada, passada) caracterizam-se pelo aparecimento de diferentes anticorpos (IgA, IgG, IgM) contra os diferentes antígenos do vírus (antígeno do capsídeo do vírus = VCA, antígeno precoce = EA e antígeno nuclear do vírus Epstein-Barr = EBNA).

Os seis parâmetros produzidos pela IBL (VCA IgA / IgG / IgM, EA IgA / IgG e EBNA IgG) permitem detectar e diferenciar todas as fases de uma infecção por EBV. Uma selecção bem-direccionada de antígenos para os resultados do ELISA IBL EBV resulta numa extraordinária sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de doenças agudas e para a detecção de infecções passadas.

Os ensaios para as detecções de anticorpos contra EA e EBNA utilizam antígenos recombinantes altamente específicos – antígeno EA p54 expresso em *E. coli* e o antígeno EBNA-1 p72 expresso em células Sf9; O VCA gp125 purificado por afinidade das células P3HR1 é responsável pela elevada sensibilidade do VCA do teste ELISA.

Esta selecção de antígenos juntamente com uma regulação intencional das características do ensaio resulta numa distinção clara entre amostras positivas e negativas, ou seja, uma pequena zona indefinida.

A sensibilidade muito elevada do ensaio VCA IgA e os 100% de especificidade do ELISA EA IgA assumem particular importância; a combinação destes dois ensaios permite a correcta detecção de infecções reactivadas com uma fiabilidade extremamente elevada.

O princípio da μ -captura aplicado ao ensaio VCA IgM resulta numa especificidade superior em comparação com o IgM do teste ELISA seguindo o princípio da sanduíche, ou seja, os resultados falsos positivos são minimizados.

São fornecidas informações sobre combinações típicas de anticorpos para as diferentes fases de uma infecção no capítulo DESEMPENHO.

3. PRINCÍPIO DO TESTE

Ensaio imunossorvente ligado a enzima em fase sólida (ELISA) baseado no princípio da sanduíche.

O antígeno EBV capsídeo viral (VCA gp 125 purificado por afinidade de células P3HR1) é ligado à superfície das tiras de microtitulação. Pipeta-se soro do doente diluído ou o calibrador ou controlos prontos a usar para os poços da placa de microtitulação. Tem lugar uma ligação entre os anticorpos IgG das amostras e o antígeno imobilizado durante a primeira incubação.

Na segunda incubação, é adicionado conjugado de peroxidase IgG anti-humano pronto a usar, que se liga aos anticorpos IgA capturados nos poços de microtitulação.

Posteriormente, é pipetado um substrato (TMB), que vai induzir o aparecimento de uma cor azul nos poços. O aparecimento da cor é interrompido pela adição de uma solução de paragem, que faz com que a cor mude de azul para amarelo. A cor resultante é medida espectrofotometricamente a um comprimento de onda de 450 nm. A concentração dos anticorpos IgG é directamente proporcional à intensidade da cor.

4. AVISOS E PRECAUÇÕES

1. Apenas para *diagnóstico in vitro*. Apenas para utilização profissional.
2. Antes de iniciar o teste, leia as instruções completa e cuidadosamente. Utilize a versão válida do folheto informativo fornecido com o kit. Tenha a certeza de ter entendido tudo.
3. Em caso de danos no kit por favor contacte a IBL ou o seu fornecedor por escrito, até uma semana após ter recebido o kit. Não utilize componentes danificados na execução do teste, mas guarde-os para reclamação.
4. Obedeça ao número de lote e ao prazo de validade. Não misture reagentes de diferentes lotes. Não utilize reagentes expirados.
5. Siga as boas práticas de laboratório e as normas de segurança. Vista bata, luvas de látex descartáveis e óculos protectores sempre que necessário.
6. Reagentes do kit contendo material perigoso podem causar irritação da pele e dos olhos. Veja MATERIAIS FORNECIDOS e os rótulos para mais detalhes. As Fichas de Segurança do produto para este kit estão disponíveis na Homepage da IBL ou a pedido directamente à IBL:
7. Químicos e reagentes preparados ou utilizados devem ser tratados como resíduos perigosos de acordo com as normas nacionais de segurança e resíduos perigosos.
8. Evite o contacto com a solução de Paragem. Pode causar irritação na pele e queimaduras.
9. Todos os componentes deste kit contendo soro ou plasma humano foram testados e foram considerados não reactivos para HIV I/II, AgHBs e HCV. No entanto, não é possível excluir em absoluto a presença destes ou outros agentes infecciosos e portanto os reagentes devem ser tratados com potencialmente perigosos quer na sua utilização quer na sua eliminação.

5. ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

O kit é enviado à temperatura ambiente e deve ser armazenado de 2-8°C. Mantenha-o longe do calor ou da luz solar directa. A estabilidade e armazenamento das amostras e reagentes preparados são referidos nas secções correspondentes.

A microplaca é estável até expirar a data de validade do kit, na embalagem aberta mas firmemente fechada, quando armazenada a 2-8°C.

6. RECOLHA E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS

Soro, Plasma (EDTA, Citrate)

Devem ser observados os cuidados usuais para a punção venosa. É importante preservar a integridade química da amostra de sangue desde o momento da colheita até ao momento de ser analisada. Não utilize amostras muito hemolíticas, ictéricas ou lipémicas. Amostras que apresentem turvação deverão ser centrifugadas antes do teste e devem ser removidas as partículas de matéria.

Armazenamento:	2-8 °C	-20 °C	Manter afastado do calor ou luz solar directa. Evitar congelar-descongelar repetidamente.
Estabilidade:	7 dias	> 7 dias	

7. MATERIAIS FORNECIDOS

Quantidade	Símbolo	Componente
1 x 12 x 8	MTP	Microplaca Tiras separáveis. Revestida com antígenos específicos.
1 x 12 mL	IgG CONJ	IgG Conjugado Enzimático Colorido verde. Pronto a usar. Contêm: anti-humano IgG, conjugado com peroxidase, estabilizantes.
1 x 1.5 mL	CONTROL+	Controlo Positivo Colorido vermelho. Pronto a usar. Contêm: IgG anticorpos contra EBV-VCA (Soro humano), estabilizantes.
1 x 1.5 mL	CONTROL-	Controlo Negativo Colorido verde. Pronto a usar. Contêm: IgG anticorpos contra EBV-VCA (Soro humano), estabilizantes.
1 x 4 x 1.5 mL	CAL A-D	Padrão A-D 2; 20; 50; 200 U/mL. Padrão B = Controlo „Cut-off“ Pronto a usar. Contêm: IgG anticorpos contra EBV-VCA (Soro humano), estabilizantes.
1 x 100 mL	DILBUF	Tampão de Diluição Cor azul. Pronto a usar. Contêm: PBS Tampão, detergentes, BSA, estabilizantes.
1 x 100 mL	WASHBUF CONC	Tampão de Lavagem, Concentrado (10x) Contêm: PBS Tampão, detergentes.
1 x 12 mL	TMB SUBS	Solução de Substrato TMB Pronto a usar. Contêm: TMB, Tampão, estabilizantes.
1 x 12 mL	TMB STOP	Solução de Paragem TMB Pronto a usar. 0.5 M H ₂ SO ₄ .

8. MATERIAIS NECESSÁRIOS MAS NÃO FORNECIDOS

1. Pipetas (Multipette Eppendorf ou aparelhos semelhantes, < 3% CV). Volumes: 5; 100; 500 µL
2. Vortex
3. Tubos para diluição de amostras
4. Incubador, 37°C
5. Pipeta de 8 canais com reservatório de reagente
6. Recipiente de lavagem, sistema de lavagem de microplacas automático ou semi-automático
7. Leitor de microplacas com capacidade de ler absorvâncias a 450 nm (comprimento de onda de referência 600-650 nm)
8. Água bidestilada ou bi-destilada
9. Toalhas de papel, pontas para pipetas e cronómetro

9. NOTAS SOBRE O PROCEDIMENTO

1. O manuseamento incorrecto da amostra ou alterações no procedimento do teste podem influenciar os resultados. Os volumes de pipetagem indicados bem como os tempos de incubação, a temperatura e os passos de pré-tratamento devem ser realizados estritamente de acordo com as instruções. Utilize apenas pipetas e instrumentos calibrados.
2. Uma vez iniciado o teste, todos os passos devem ser executados sem interrupção. Garanta que os reagentes necessários, os materiais e dispositivos são preparados e prontos a usar no tempo apropriado. Todos os reagentes e amostras devem estar à temperatura ambiente antes de utilizar (18-25°C). Agite cuidadosamente todos os frascos de reagentes líquidos e a amostra antes de utilizar. Agite os reagentes sem formar espuma.
3. Evite a contaminação dos reagentes, pipetas e poços/tubos. Utilize pontas novas descartáveis para cada reagente, padrão ou amostra. Não troque as tampas. Feche sempre os frascos não utilizados. Não reutilize poços/tubos ou reagentes.
4. Utilize um esquema de pipetagem para verificar uma disposição apropriada na placa.
5. O tempo de incubação afecta os resultados. Todos os poços devem ser manuseados pela mesma ordem e na mesma sequência de tempo. E recomendável utilizar uma Micropipeta de 8 canais para a pipetagem das soluções nos poços.

6. A lavagem da microplaca é importante. Poços mal lavados originam resultados errados. É recomendável utilizar uma pipeta multicanal ou um sistema automático de lavagem de microplacas. Não permita que os poços sequem entre lavagens. Não arranhe as paredes dos poços durante a lavagem e aspiração. Encha todos os reagentes com cuidado. Enquanto lava, verifique que todos os poços são cheios com o Tampão de Lavagem e que não há resíduos nos poços.
7. A humidade afecta os tubos/poços revestidos. Não abra o saco até atingir a temperatura ambiente. Os tubos/poços não utilizados devem ser automaticamente guardados no saco incluindo o dessecante.

10. INSTRUÇÕES PRÉ-TESTE

10.1. Preparação de Componentes

Diluir / dissolver	Componente		Diluyente	Relação	Observações	Armazenamento	Estabilidade
100 mL	WASHBUF CONC	juntar 1000 mL	agua bidest.	1:10	Aquecer até 37°C para dissolver cristais. Misturar energicamente.	2-8°C	8 sem

10.2. Diluição de Amostras

Amostra	diluir	com	Relação	Observações
Soro / Plasma	geralmente	DILBUF	1:101	p.ex. 5 µL + 500 µL DILBUF

Amostras que contenham concentrações superiores à do padrão mais elevado têm que ser novamente diluídas.

11. PROCEDIMENTO DO ENSAIO

1.	Pipetar 100 µL de cada Padrão, Controlo e amostra diluída para os respectivos poços da Microplaca. No teste qualitativo, apenas o Padrão B (padrão de recusa) é utilizado. A fiabilidade da análise pode ser melhorada através de determinações duplas.
2.	Tapar a placa com película adesiva. Incubar 60 min à 37°C.
3.	Retire a folha. Rejeitar a solução d'incubação. Lave a placa 3 x com 300 µL de Solução de Lavagem diluído . Remova o excesso batendo com a placa numa toalha de papel.
4.	Pipetar 100 µL de Conjugado Enzimático para cada poço.
5.	Tapar a placa com nova película adesiva. Incubar 60 min à 37°C.
6.	Retire a folha. Rejeitar a solução d'incubação. Lave a placa 3 x com 300 µL de Solução de Lavagem diluído . Remova o excesso batendo com a placa numa toalha de papel.
7.	Para a adição das Soluções de Substrato e de Paragem usar uma pipeta de 8 canais. A pipetagem deve ser executada nos mesmos intervalos de tempo para as Soluções de Substrato e de Paragem. Usar a técnica de "positive displacement" e evitar a formação de bolhas de ar.
8.	Pipetar 100 µL de Solução de Substrato TMB para cada poço.
9.	Incubar 30 min à 18-25°C às escuras (sem folha adesiva).
10.	Parar a reacção de substrato adicionando 100 µL de Solução de Paragem TMB a cada poço. Misturar rapidamente os conteúdos agitando cuidadosamente a placa.
11.	Medir a densidade óptica com um fotómetro a 450 nm (Comprimento de onda de referência: 600-650 nm) nos 60 min a seguir à pipetagem da Solução de Paragem.

12. CONTROLO DE QUALIDADE

Os resultados do teste só são válidos se o teste for executado de acordo com as instruções. Adicionalmente o utilizador deve cumprir rigorosamente as Boas Práticas de Laboratório ou outras leis ou regulamentos. Todos os padrões devem estar dentro dos intervalos de aceitação definidos no Certificado de CQ. Se não cumprirem os critérios a série não é válida e deve ser repetida. Cada laboratório deve usar amostras conhecidas como controlos adicionais.

Em caso de desvios os seguintes aspectos técnicos devem ser tidos em conta: datas de validade dos reagentes (preparados), condições de armazenamento, pipetas, dispositivos, condições de incubação e métodos de lavagem.

13. CÁLCULO DE RESULTADOS

A avaliação do teste pode ser feita quer quantitativamente quer qualitativamente.

13.1. Avaliação Qualitativa

O valor de Cut-off (CO) é da DO pela densidade óptica (DO) do Padrão B (Padrão de Cut-off). O Índice de Cut-off (COI) é calculado a partir da densidade óptica média da amostra e o valor de cut-off. Se a densidade óptica da amostra estiver dentro de uma faixa de 10% do valor de cut-off (zona cinza), a amostra deve ser considerada como limítrofe. Amostras com DOs superiores são positivas, as amostras com DOs inferiores são negativas.

Para a quantificação, o índice de cut-off (COI) das amostras pode ser constituído como se segue:

$$\text{COI} = \frac{\text{DO Amostra}_{\text{Valor medida}}}{\text{CO}}$$

Exemplo Típico:

Cut-off = DO (Padrão B, Padrão de Cut-off) = 0.44

Amostra DO = 0.70

Índice de Cut-off (COI): $0.70 / 0.44 = 1.59$. A amostra deve ser considerada como positiva.

13.2. Avaliação Quantitativa

Constrói-se um gráfico com a DO dos padrões (eixo dos yy, linear) em função da sua concentração (eixo dos xx, logarítmico), quer em papel gráfico semi-logarítmico quer usando um método computadorizado. Uma boa curva é fornecida optando por interpolação cubic spline, ajustamento 4PL (4 parameter logistics) ou modelo logit-log.

Para o cálculo da curva de calibração, deve usar cada sinal dos padrões (se um dos duplicados apresentar um valor claramente diferente do esperado pode ser omitido e o valor mais razoável pode ser usado).

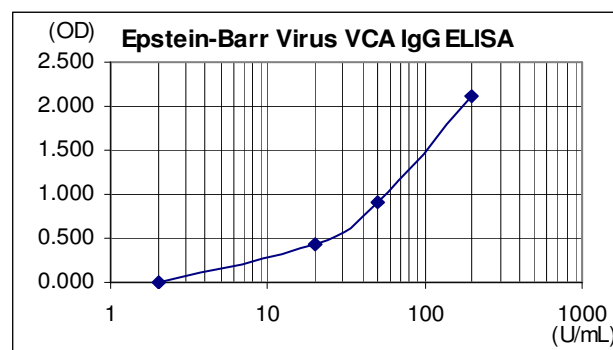
A concentração das amostras pode ser lida directamente a partir da curva de calibração.

Ao ler os resultados a partir do gráfico tem que se considerar a diluição inicial. Os resultados das amostras com pré-diluição superior têm que ser multiplicados pelo factor de diluição.

Curva de Calibração Típica

(Exemplo. Não usar para cálculos!)

Padrão	U/mL	DO Média
A	2	0.011
B	20	0.437
C	50	0.915
D	200	2.106



14. INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS

Método	Intervalo	Interpretação
Quantitativa (Curva Padrão):	> 22 U/mL	positivo
	18 – 22 U/mL	limite
	< 18 U/mL	negativo
Qualitativa (Cut-off Index, COI):	> 1.1	positivo
	0.9 – 1.1	limite
	< 0.9	negativo

Os resultados por si só não devem ser a única razão para qualquer acção terapêutica e deverão ser correlacionados com outras observações clínicas e testes de diagnóstico.

15. LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

A recolha de amostras tem um efeito significativo nos resultados dos testes. Ver RECOLHA E ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS para detalhes.

Azidas e timerosal em concentrações > 0.1 % interferem nos ensaios e podem levar a resultados falsos.

Os seguintes componentes sanguíneos não têm um efeito significativo (+/-20%) nos resultados do teste se estiverem em concentrações inferiores às indicadas:

Hemoglobina	2.0 mg/mL
Bilirrubina	0.3 mg/mL
Triglicéridos	2.5 mg/mL

16. DESEMPENHO

Especificidade Analítica (Reacção Cruzada)	Não foram detectadas reacções cruzadas com: (n = 3-12):		anticorpos contra Parvovirus B19, VZV, HSV 1, CMV, Sarampo, Papeira, Toxoplasmosis, Rubéola			
Precisão	Intervalo \pm 1xSD (U/mL)	CV	Intervalo \pm 1xSD (U/mL)	CV	Intervalo \pm 1xSD (U/mL)	CV
Intra-Ensaio (n = 20)	68 \pm 5	7%	23 \pm 1	6%	9 \pm 1	9%
Inter-Ensaio (n = 20)	459 \pm 89	19%	26 \pm 2	8%	9 \pm 2	18%
Inter-lotes (n = 20)	83 \pm 17	20%	22 \pm 3	12%	8 \pm 2	19%
Linearidade	Intervalo (U/mL)	Intervalo de Diluição (específico das amostras)		Intervalo de rec.		
	9 – 712	1:2 – 1:64		85% – 111%		
Automação	Este teste foi validado com: BEPIII (Dade Behring), TRITURUS (Grifols)					

Para determinar a sensibilidade e a especificidade clínica de todos os 6 parâmetros IBL EBV do teste ELISA, foi testado um painel de 242 amostras em todos os ensaios. Este painel é composto de amostras de diferentes fases de uma infecção por EBV:

Seronegativo (incluindo amostras de crianças)	n = 64
Fase aguda de uma infecção	n = 48
Infecção reactivada	n = 55
Infecção passada	n = 75

A classificação das amostras foi aprovada por imunofluorescência (IFA), especialmente as amostras para infecção reactivada.

Para comparação de métodos, todo o painel foi medido com as referências ELISA aprovadas pela FDA para EBNA IgG, VCA IgG, VCA IgM e EA IgG. Para o EA IgA e VCA IgA, não existe referência ELISA aprovada pela FDA.

As amostras determinadas como positivas (incluindo “borderline”) com o IBL-ELISA						
n = 242	VCA IgM	VCA IgG	VCA IgA	EA IgA	EA IgG	EBNA IgG
Fase aguda de uma infecção n = 48	96%	90%	75%	65%	90%	0%
Infecção reactivada n = 55	0%	100%	96%	76%	93%	100%
Infecção passada n = 75	1%	89%	47%	0%	10%	100%
Seronegativo n = 22	5% *	14% *	18% *	0%	0%	0%
crianças 0-12 meses n = 42	2%	36% **	2%	0%	2%	14% **

	Quase 100% positivo		Quase 100% negativo
	Variavelmente positivo		Anticorpos maternos

* o grupo EBV seronegativo pode incluir infecções por EBV muito precoces e assintomáticas, que levam a resultados positivos para VCA IgM, IgA e IgG

** os anticorpos maternos só estão presentes para VCA IgG e EBNA IgG em concentrações muito baixas

16.1. Sensibilidade e especificidade do IBL EBV ELISA relativamente a diferentes fases de uma infecção por EBV

Infecção aguda por EBV: Como se pode ver na tabela acima, uma infecção aguda por EBV pode ser claramente identificada por três parâmetros que se espera serem positivos (VCA IgM, VCA IgG e EA IgG) e por EBNA IgG, que se verificou claramente negativo, como se esperava.

Infecção reactivada por EBV: Em contraste com uma infecção aguda, espera-se que uma infecção por EBV reactivada com ou sem desenvolvimento de tumor seja 100% negativa para VCA IgM, mas claramente positiva para VCA IgG, VCA IgA, EA IgG e EBNA IgG, como se pode ver na tabela abaixo.

Infecção passada: As infecções por EBV passadas mostram apenas dois parâmetros claramente positivos, VCA IgG e EBNA IgG. Espera-se que todos os outros parâmetros sejam quase negativos, com a excepção do VCA IgA, que pode persistir até um ano em infecções passadas.

Doentes seronegativos: Os doentes seronegativos deverão ter resultados negativos em todos os seis parâmetros. Os resultados positivos simples para VCA IgG, VCA IgA ou VCA IgM podem indicar uma infecção muito precoce e ainda assintomática por EBV. Em alternativa, tais resultados positivos isolados são um sinal de uma não especificidade ligeira dos ensaios, que pode reconhecer anticorpos de estimulações policlonais devido à sua sensibilidade muito elevada. Para clarificação, sugere-se que repita o teste passados 7-10 dias.

Anticorpos maternos: Os anticorpos maternos são detectáveis em concentrações muito baixas apenas durante os primeiros 6-9 meses de vida e só se pode esperar que sejam positivos para os dois parâmetros de infecções passadas, VCA IgG e EBNA IgG. Todos os outros anticorpos devem ser negativos, como se pode ver na tabela abaixo. O facto de os anticorpos maternos poderem ser detectados demonstra que a muito elevada sensibilidade do IBL ELISA para aqueles dois parâmetros.

17. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO PRODUTO

1. Aalto, S. M., Immunoreactivation of Epstein-Barr Virus Due to Cytomegalovirus Primary Infection, *Journal of Medical Virology* 56:186-191 (1998)
2. Bailey, R. E. Diagnosis and treatment of infectious mononucleosis. *Am. Fam. Physician* 49:879-888. (1994)
3. Bauer, G., Epstein-Barr Virus -- Bedeutung und Möglichkeiten der Labordiagnostik, *Therapeutische Umschau* Bd. 51, Heft 8: 558- 562 (1994)
4. Bauer, G. Rationale und rationelle EBV-Diagnostik. *Clin. Lab.* 41:623-634. 1995.
5. Debyser, Z. et al. Comparative evaluation of three ELISA techniques and an indirect immunofluorescence assay for the serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection. *Clin. Diagn. Virol.* 8: 71 (1997)
6. Dölken, G., Bross, K.J., Hecht, T., Brugger, W., Löhr, G.W., Hirsch, F.W., Increased incidence of IgA antibodies to the Epstein-Barr virus-associated viral capsid antigen and early antigens in patients with chronic lymphocytic leukemia, *Int. J. Cancer.* 38(1) :55-9 (1986)
7. Epstein, M. A., Achong, B. G., The EB virus. *Annu. Rev. Microbiol.* 27:413-436 (1973)
8. Fachiroh, J., Schouten T., Hariwiyanto, B., Paramita, D.K., Harijadi, A., Haryana, S.M., Ng, M.H., Middeldorp, J.M., Molecular diversity of Epstein-Barr virus IgG and IgA antibody responses in nasopharyngeal carcinoma: a comparison of Indonesian, Chinese, and European subjects, *J. Infect. Dis.* 190(1):53-62 (2004)
9. Gärtner, B. C., Hess, R. D., Bandt, D., Kruse, A., Rethwilm, A., Roemer, K., Mueller-Lantzsch, N., Evaluation of four commercially available Epstein-Barr virus enzyme immunoassays with an immunofluorescence assay as the reference method. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10:78-82. (2003)
10. Gorgievski-Hrisoho, M., et al.: Serodiagnosis of infectious mononucleosis by using recombinant Epstein-Barr virus antigens and enzyme-linked immunosorbent assay technology. *J. Clin. Mikrobiol.* 28: 2305-2311 (1990)
11. Hess, R.D., Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years, *J. Clin. Microbiol.* 42(8), 3381–3387 (2004)
12. Linde A.: Diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 100: 83-8 (1996)
13. Obel, N. et al. Serological and clinical findings in patients with serological evidence of reactivated Epstein-Barr virus infection. *APMIS*, 104: 424 (1996).
14. Prang, N. S., Schwarzmann, F., Aktuelle Perspektiven in der Diagnostik Epstein-Barr Virus assoziierter Erkrankungen, *Immun. Infekt.:* 144–151 (1997)
15. Zhang, C., Zong, Y., Huang, B., Sun, Y., Ye, Y., Feng, K., Li, J., Zhang, F., Enhancing the efficiency of Epstein-Barr viral serologic test in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma, *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 24(4):356-9 (2002)

Symbols / Symbole / Symbôles / Símbolos / Símbolos / Σύμβολα

	Cat.-No.: / Kat.-Nr.: / No.- Cat.: / Cat.-No.: / N.º Cat.: / N.-Cat.: / Αριθμός-Κατ.:
	Lot-No.: / Chargen-Bez.: / No. Lot: / Lot-No.: / Lote N.º: / Lotto n.: / Αριθμός -Παραγωγή:
	Use by: / Verwendbar bis: / Utiliser à: / Usado por: / Usar até: / Da utilizzare entro: / Χρησιμοποιείται από:
	No. of Tests: / Kitgröße: / Nb. de Tests: / No. de Determ.: / N.º de Testes: / Quantità dei tests: / Αριθμός εξετάσεων:
	Concentrate / Konzentrat / Concentré / Concentrar / Concentrado / Concentrato / Συμπύκνωμα
	Lyophilized / Lyophilisat / Lyophilisé / Liofilizado / Liofilizado / Liofilizzato / Λυοφιλιασμένο
	In Vitro Diagnostic Medical Device. / In-vitro-Diagnostikum. / Appareil Médical pour Diagnostics In Vitro. / Dispositivo Médico para Diagnóstico In Vitro. / Equipamento Médico de Diagnóstico In Vitro. / Dispositivo Medico Diagnostico In vitro. / Ιατρική συσκευή για In-Vitro Διάγνωση.
	Evaluation kit. / Nur für Leistungsbewertungszwecke. / Kit pour évaluation. / Juego de Reactivos para Evaluació. / Kit de avaliação. / Kit di valutazione. / Κιτ Αξιολόγησης.
	Read instructions before use. / Arbeitsanleitung lesen. / Lire la fiche technique avant emploi. / Lea las instrucciones antes de usar. / Ler as instruções antes de usar. / Leggere le istruzioni prima dell'uso. / Διαβάστε τις οδηγίες πριν την χρήση.
	Keep away from heat or direct sun light. / Vor Hitze und direkter Sonneneinstrahlung schützen. / Garder à l'abri de la chaleur et de toute exposition lumineuse. / Manténgase alejado del calor o la luz solar directa. / Manter longe do calor ou luz solar directa. / Non esporre ai raggi solari. / Να φυλάσσεται μακριά από θερμότητα και άμεση επαφή με το φως του ηλίου.
	Store at: / Lagern bei: / Stocker à: / Almacene a: / Armazenar a: / Conservare a: / Αποθήκευση στους:
	Manufacturer: / Hersteller: / Fabricant: / Productor: / Fabricante: / Fabricante: / Παραγωγός:
	Caution! / Vorsicht! / Attention! / ¡Precaución! / Cuidado! / Attenzione! / Προσοχή!
<p>Symbols of the kit components see MATERIALS SUPPLIED. Die Symbole der Komponenten sind im Kapitel KOMPONENTEN DES KITS beschrieben. Voir MATERIEL FOURNI pour les symbôles des composants du kit. Símbolos de los componentes del juego de reactivos, vea MATERIALES SUMINISTRADOS. Para símbolos dos componentes do kit ver MATERIAIS FORNECIDOS. Per i simboli dei componenti del kit si veda COMPONENTI DEL KIT. Για τα σύμβολα των συστατικών του κιτ συμβουλευτείτε το ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ.</p>	

IBL AFFILIATES WORLDWIDE

	IBL International GmbH Flughafenstr. 52A, 22335 Hamburg, Germany	Tel.: + 49 (0) 40 532891 -0 Fax: -11 E-MAIL: IBL@IBL-International.com WEB: http://www.IBL-International.com
	IBL International B.V. Zuthpenseweg 55, 7418 AH Deventer, The Netherlands	Tel.: + 49 (0) 40 532891 -0 Fax: -11 E-MAIL: IBL@IBL-International.com WEB: http://www.IBL-International.com
	IBL International Corp. 194 Wildcat Road, Toronto, Ontario M3J 2N5, Canada	Tel.: +1 (416) 645 -1703 Fax: -1704 E-MAIL: Sales@IBL-International.com WEB: http://www.IBL-International.com

LIABILITY: Complaints will be accepted in each mode –written or vocal. Preferred is that the complaint is accompanied with the test performance and results. Any modification of the test procedure or exchange or mixing of components of different lots could negatively affect the results. These cases invalidate any claim for replacement. Regardless, in the event of any claim, the manufacturer's liability is not to exceed the value of the test kit. Any damage caused to the kit during transportation is not subject to the liability of the manufacturer