

## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

### Gebrauchsanweisung



Multiplexer Autoantikörpernachweis im Microarray-Format zum qualitativen Nachweis von **IgG** Autoantikörpern gegen spezifische **nukleäre** und **zytoplasmatische** Antigene in humanem Serum im Rahmen der Autoimmundiagnostik.

Der **ANA plus ViraChip® IgG Test Kit** ist ein Microarray auf Basis eines Enzym-Immunoassays, bei dem folgende aufgereinigte, spezifische Antigene verwendet werden: **dsDNA, Nucleosome, PCNA, P0, SS-A 52, SS-A 60 (Ro), Histone, Sm, Sm/RNP, Ku, SS-B (La), CENP B, Scl-70, PM/Scl, Jo-1, Mi-2** und **DFS70**. Zusätzlich ist eine **DNA-Spezifitätskontrolle** zur Bewertung der spezifischen Reaktivität des dsDNA Spotdubletts aufgetragen.

Der ANA plus ViraChip® IgG Test Kit ist nach der Richtlinie **98/79/EG** hergestellt.

### Testprinzip

Am Boden jeder Kavität einer 96 well Standard-Mikrotiterplatte (MTP) befindet sich eine Nitrozellulose-Membran, auf der Antigene als Analytspots fixiert sind (Microarray). Während der Seruminkubation binden nukleäre und zytoplasmatische Autoantikörper im Patientenserum an die fixierten Antigene auf dem Microarray. Während der Konjugatinkubation bindet das Konjugat an den Antigen-Antikörper-Komplex. Nach Zugabe der Chromogen / Substratlösung setzt die an den Konjugat-Antikörper gebundene Alkalische Phosphatase das Chromogen / Substrat um und färbt damit den Antigen-Antikörper-Komplex auf dem Microarray lila bis schwarz an. Nach der Seruminkubation, der Konjugatinkubation und der Chromogen / Substratinkubation erfolgt jeweils ein Waschschritt zur Entfernung ungebundener Antikörper und Reagenzien.

Jeder Microarray beinhaltet neben den Analytspots folgende Kontrollspots: **Serumkontrollen, Konjugatkontrollen, Kalibratorkontrollen** und eine **Negativkontrolle**. Die Analytspots dienen dem Nachweis von Antikörpern gegen die nukleären und zytoplasmatischen Antigene **dsDNA, Nucleosome, PCNA, P0, SS-A 52, SS-A 60 (Ro), Histone, Sm, Sm/RNP, Ku, SS-B (La), CENP B, Scl-70, PM/Scl, Jo-1, Mi-2** und **DFS70**. Zusätzlich ist eine **DNA-Spezifitätskontrolle** zur Bewertung der spezifischen Reaktivität des dsDNA Spotdubletts aufgetragen.

Zur eindeutigen Kennzeichnung sind die Kavitäten farblich kodiert: Dazu ist der ANA plus ViraChip® IgG durch einen **orangenen Vollkreis** auf dem Kavitätenrand markiert.

Best.-Nr.:	V-APCGOK	Best.-Nr.:	V-APCGDK (Deca Kit)
Packungsgröße:	MTP à 96 einzelbrechbaren Kavitäten	Packungsgröße:	10 MTP à 96 einzelbrechbaren Kavitäten
Probenmaterial:	10 µl Serum	Probenmaterial:	10 µl Serum
Testdauer:	ca. 130 Minuten	Testdauer:	ca. 130 Minuten

### Kitinhalt

1 MTP à 96 Kavitäten	<b>ANA plus ViraChip® IgG Antigen Coated Wells</b> Einzelbrechbare Kavitäten mit ViraChip® Microarrays, gebrauchsfertig	(Prod.-Nr.: V-APCGAC)
12 ml	<b>ViraChip® AP-Anti-Human IgG Conjugate</b> Anti-human IgG Konjugatlösung für ViraChip® Teste, aus Ziege, mit boviner alkalischer Phosphatase, gebrauchsfertig	(Best.-Nr.: V-UVCGKI)
100 ml	<b>ViraChip® / ViraStripe® / ViraBlot® Diluent / Wash Buffer</b> Waschpuffer-Konzentrat für ViraChip® Teste, mit Detergenzien und Salzen zum Verhindern unspezifischer Bindungen, 10-fach	(Best.-Nr.: V-UVNUWP)
12 ml	<b>ViraChip® Chromogen / Substrate Solution</b> Chromogen / Substratlösung für ViraChip® Teste, mit BCIP / NBT, gebrauchsfertig	(Best.-Nr.: V-UVCUCS)

**Zusätzlich erforderlicher Puffer für die Probenverdünnung**, wird separat mitgeliefert

50 ml	<b>ViraChip® Sample Buffer</b> Probenpuffer für ViraChip® Teste, mit Milchpulver, Detergenzien und Salzen zum Verhindern unspezifischer Bindungen, gebrauchsfertig	(Best.-Nr.: V-UVCUPP)
-------	---	-----------------------

### Optional erhältlich

1 MTP-Riegel à 8 Kavitäten	<b>ANA plus ViraChip® IgG Antigen Coated Wells (8)</b> Einzelbrechbare Kavitäten mit ViraChip® Microarrays, gebrauchsfertig	(Best.-Nr.: V-APCGRT)
330 µl	<b>ANA plus ViraChip® IgG Positive Control</b> IgG positives Kontrollserum, human, gebrauchsfertig	(Best.-Nr.: V-ANCGPK)
330 µl	<b>ANA plus ViraChip® IgG Negative Control</b> IgG negatives Kontrollserum, human, gebrauchsfertig	(Best.-Nr.: V-ANCGNK)

### Zusätzlich geforderte Ausrüstung

1. <b>ViraChip Software®</b>	zum Vorbereiten, Durchführen und Auswerten des Testlaufes, ab v1.3.0-1960	(Best.-Nr.: V-VCNUPR)
2. <b>2D-Barcode Scanner</b>	zum Lesen der DataMatrix-Codes	
3. <b>Mikrotiterplatte</b> mit 96 Leerkavitäten	zum Auffüllen angefangener Riegel der Mikrotiterplatte im Halterahmen	(Best.-Nr.: V-UVNMTP)
4. <b>Orbitalschüttler (750 rpm)</b> oder <b>Linearschüttler (20 Hz)</b>	zur Durchmischung von Proben und Reagenzien während der Prozessierung	
5. <b>ViraChip® Scanner</b> oder <b>ViraChip® Reader</b>	zur Digitalisierung / Messung entwickelter ViraChip® Teste, ab ViraChip® Scanner v1.0 bzw. ViraChip® Reader Rev.01	(Best.-Nr.: V-UVCSCA) (Best.-Nr.: V-UVCCAM)
6. Optional: <b>Ventilator/ Lüfter</b>	zur schnelleren Trocknung der entwickelten Mikrotiterplatten	

### Vorbereiten der Reagenzien und der Patientenproben

**Alle Reagenzien und die verpackte Mikrotiterplatte vor Gebrauch auf Raumtemperatur (RT: 20-23°C) bringen. Alle Reagenzien vor Gebrauch gut durchmischen.**

## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

### Gebrauchsanweisung



<b>Waschpuffer-Gebrauchsverdünnung:</b>	<b>Waschpuffer-Konzentrat 1:10</b> in destilliertem oder deionisiertem Wasser (H <sub>2</sub> O) verdünnen: 100 ml Waschpuffer-Konzentrat + 900 ml H <sub>2</sub> O
<b>Probenpuffer:</b>	Gebrauchsfertig
<b>Konjugatlösung:</b>	Gebrauchsfertig
<b>Chromogen / Substratlösung:</b>	Gebrauchsfertig
<b>MTP-Kavitäten:</b>	Die Mikrotiterplatte (MTP) vorsichtig aus der Verpackung entnehmen und die benötigte Anzahl an Kavitäten in einen leeren Mikrotiterplattenrahmen stecken (Vorbereiten und Durchführen des Testlaufes, Punkt 3). Nach Entnahme aus der Verpackung Kavitäten sofort verwenden. Nicht benötigte Kavitäten sofort wieder in die Originalverpackung zurückgeben, dicht verschließen und bei 2-8°C lagern.
<b>Patientenproben:</b>	Die Patientenproben werden in einer <b>1:76</b> Verdünnung eingesetzt, z.B. <b>10 µl Patientenprobe + 750 µl Probenpuffer</b> . Von der verdünnten Probe werden bei der Prozessierung 100 µl benötigt.
<b>Kontrollen:</b>	Bei Bedarf wird das positive und das negative Kontrollserum in einer <b>1:16</b> Verdünnung eingesetzt, z.B.: <b>10 µl Kontrollserum + 150 µl Probenpuffer</b> . Von der verdünnten Kontrolle werden bei der Prozessierung 100 µl eingesetzt.

### Aufbau des ANA plus ViraChip® IgG Microarrays

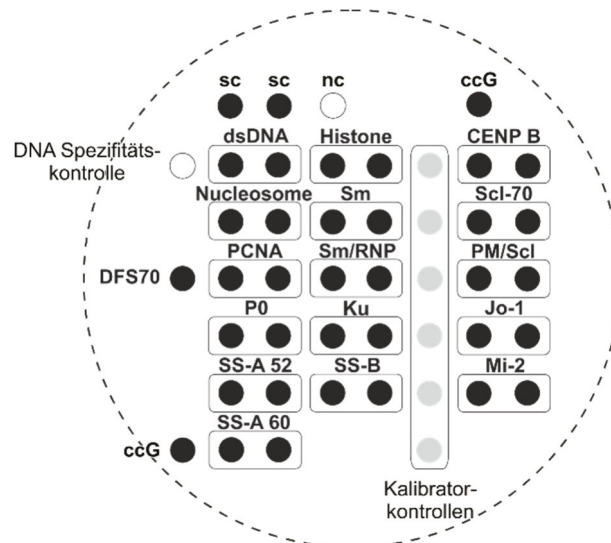
#### Antigene:

Folgende Antigene sind zwei Mal in identischer Konzentration als Spotdublett aufgetragen: **dsDNA, Nucleosome, PCNA, P0, SS-A 52, SS-A 60 (Ro), Histone, Sm, Sm/RNP, Ku, SS-B (La), CENP B, Scl-70, PM/Scl, Jo-1, Mi-2**. Zusätzlich ist das **DFS70** Antigen als einzelner Spot aufgetragen.

#### Kontrollen:

Jede ViraChip® Kavität enthält folgende integrierten Kontrollen:

Zwei Serumkontrollen (sc), eine Negativkontrolle (nc), zwei IgG Konjugatkontrollen (ccG) und sechs Kalibratorkontrollen (cal). Zusätzlich ist eine **DNA-Spezifitätskontrolle** zur Bewertung der spezifischen Reaktivität des dsDNA Spotdubletts aufgetragen.



**Abbildung 1:** Abbildung einer Kavität aus der Mikrotiterplatte mit dem ANA plus ViraChip® IgG Microarray (vergrößert). Anordnung der Spotdubletts für Antigene und der Spots für integrierte Kontrollen.

### Nomenklatur der nukleären und zytoplasmatischen Antigene

<b>Antigen:</b>	<b>Bemerkungen:</b>
<b>dsDNA</b>	Doppelstrang DNA
<b>Nucleosome</b>	Proteinkomplex
<b>PCNA</b>	Proliferating Cell Nuclear Antigen
<b>P0</b>	Ribosomales Phosphoprotein
<b>SS-A 52</b>	Sjögren Syndrom Antigen A, 52 kDa
<b>SS-A 60</b>	Sjögren Syndrom Antigen A, 60 kDa
<b>Histone</b>	basisches Protein
<b>Sm</b>	Smith Antigen
<b>Sm/RNP</b>	Smith Antigen/ Ribonukleoprotein
<b>Ku</b>	DNA-bindendes, nukleäres Heterodimer (p70/p80)
<b>SS-B</b>	Sjögren Syndrom Antigen B
<b>CENP B</b>	Centromer B Antigen
<b>Scl-70</b>	Topoisomerase I
<b>PM/Scl</b>	Exoribonuklease
<b>Jo-1</b>	Histidyl-t-RNA-Synthetase
<b>Mi-2</b>	nukleäre Helikase, 235-240 kDa

# ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

## Gebrauchsanweisung

DFS70

Dense Fine Speckled 70 Antigen, 70 kDa

### Vorbereiten und Durchführen des Testlaufes

Bei automatisierter Prozessierung können sich Inkubationszeiten, Volumina und die Reihenfolge der einzelnen Arbeitsschritte von der im Folgenden aufgeführten Arbeitsvorschrift unterscheiden. Eine detaillierte Schritt-für-Schritt Anleitung für die verwendete Automationslösung sowie eine Anleitung für die Benutzung der ViraChip® Software wird bei der Einrichtung der Geräte und Schulung durch die Viramed Biotech AG zur Verfügung gestellt. Siehe auch Abschnitt „Hinweise zu Geräten und Software“.

#### 1. Belegen

Testauswahl und Eintrag der Probanden in den Belegungsplan der ViraChip® Software.

#### 2. Bestücken

Scannen der 2D-Barcodes auf den Etiketten des Test Kits und der Mikrotiterplatte, zur Übertragung der Chargennummern und der chargen-spezifischen Faktoren (lot specific factors).

#### 3. Prozessieren

Alle Schritte der Prozessierung bei RT durchführen.

##### 3.1 Vorbereitung

- Die gemäß der Belegung definierte Anzahl an Kavitäten in den Halterahmen setzen.
- Leere Positionen eines Riegels der Mikrotiterplatte im Halterahmen mit Leerkavitäten auffüllen. Die Riegel sind auf der Mikrotiterplatte mit 1-12 gekennzeichnet.

Darauf achten, dass beim Brechen der Riegel keine Kunststoffpartikel in die Kavitäten fallen.

##### 3.2 Vorinkubation

- Je Kavität 300 µl Waschpuffer-Gebrauchsverdünnung zugeben.
- 5 Minuten bei RT auf dem Schüttler inkubieren.
- Flüssigkeit absaugen.

##### 3.3 Seruminkubation

- Gemäß dem Belegungsplan 100 µl verdünnte Patientenprobe bzw. 100 µl verdünntes Kontrollserum der entsprechenden Kavität zugeben.
- 30 Minuten bei RT auf dem Schüttler inkubieren.
- Flüssigkeit absaugen.

##### 3.4 3 x waschen

- Je Kavität 300 µl Waschpuffer-Gebrauchsverdünnung zugeben.
- 5 Minuten bei RT auf dem Schüttler inkubieren.
- Flüssigkeit absaugen.

##### 3.5 Konjugatinkubation

- Je Kavität 100 µl Konjugatlösung zugeben.
- 30 Minuten bei RT auf dem Schüttler inkubieren.
- Flüssigkeit absaugen.

##### 3.6 3 x waschen

- Je Kavität 300 µl Waschpuffer-Gebrauchsverdünnung zugeben.
- 5 Minuten bei RT auf dem Schüttler inkubieren.
- Flüssigkeit absaugen.

##### 3.7 1 x waschen

- Je Kavität 300 µl destilliertes oder deionisiertes Wasser zugeben.
- 1 Minute bei RT inkubieren.
- Flüssigkeit absaugen.

##### 3.8 Substratinkubation

- Je Kavität 100 µl Chromogen/Substratlösung zugeben.
- 15 Minuten bei RT auf dem Schüttler inkubieren.
- Stoppen: Flüssigkeit absaugen.

##### 3.9 3 x waschen

- Je Kavität 300 µl destilliertes oder deionisiertes Wasser zugeben.

Absaugnadeln so einstellen bzw. Pipetten so verwenden, dass die Kavitätenböden nicht beschädigt werden.

Die Kavitätenböden müssen während der Inkubationsschritte vollständig mit Flüssigkeit bedeckt sein.

Während der Inkubations- und Waschschriffe einen Orbitalschüttler, einstellbar auf eine Frequenz von ca. 750 rpm, oder einen Linearschüttler, einstellbar auf eine Frequenz von ca. 20 Hz, verwenden.



# ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

## Gebrauchsanweisung

- Keine Zwischeninkubation.
- Flüssigkeit absaugen.

### 3.10 Kavitäten trocknen

20 Minuten bei maximal 60% Luftfeuchtigkeit unter kontinuierlichem Luftstrom trocknen lassen.

Bei höherer Luftfeuchtigkeit kann sich die Trockenzeit verlängern. Alternativ 12 Stunden lichtgeschützt bei RT trocknen lassen.

### 4. Scannen

ViraChip® Microarrays mit dem ViraChip® Scanner oder dem ViraChip® Reader messen.

Messungen der ViraChip® Microarrays sind innerhalb von 24 Stunden nach Prozessierung durchzuführen (Mikrotiterplatte lichtgeschützt aufbewahren). Die genaue Durchführung bitte dem Geräte-Handbuch entnehmen.

### 5. Analysieren

#### 5.1 Zuordnung der Antigen-Spotdubletts und der Kontrollspots überprüfen (Technisch validieren)

Jeder Spot wird aufgrund seiner Position von der ViraChip® Software automatisch dem entsprechenden Antigen-Spotdublett bzw. dem entsprechendem Kontrollspot zugeordnet. Die automatische Zuordnung muss visuell mit dem Muster entsprechend Abb. 1 überprüft werden. Zuordnungen, die nicht dem dargestellten Muster entsprechen im Feld „QC“ auf „nicht gültig“ setzen. Die entsprechende Probe muss wiederholt werden.

#### 5.2 Gültigkeitsprüfung

Die Gültigkeitsprüfung wird von der ViraChip® Software automatisch durchgeführt.

Ein ViraChip® Microarray ist gültig, wenn folgende Kontrollspots die in der ViraChip® Software hinterlegten Kriterien erfüllen:

- **Serumkontrollen** (sc) über Grenzwert
- **Konjugatkontrollen IgG** (ccG) über Grenzwert  
Die Konjugatkontrollen IgG müssen stärker reagieren als die Kontrollen der anderen Konjugatklassen.
- **Kalibratorkontrollen** (cal) über Grenzwert
- **Negativkontrolle** (nc) unter Grenzwert

Falls eines der genannten Kriterien nicht erfüllt ist, wird der ViraChip® Microarray als „nicht gültig“ klassifiziert. Nicht gültige ViraChip® Microarrays dürfen nicht ausgewertet werden und müssen wiederholt werden.

#### 5.3 Auswertung der ViraChip® Microarrays

Die Bewertung der Patientenproben wird von der ViraChip® Software automatisch nach den im Folgenden definierten Auswertekriterien durchgeführt:

Die ViraChip® Einheiten jedes Spotdubletts werden unter Berücksichtigung der chargen-spezifischen Faktoren relativ zu den Kalibratorkontrollen durch die ViraChip® Software berechnet.

### Auswertekriterien

ViraChip®-Einheiten der Spotdubletts	Ergebnis	Beurteilung
<p><b>Mindestens ein</b> Spotdublett <math>\geq 100</math> ViraChip®-Einheiten aus: Nucleosome, PCNA, P0, SS-A 52, SS-A 60, Histone, Sm, Sm/RNP, Ku, SS-B, CENP B, ScI-70, PM/ScI, Jo-1, Mi-2.</p> <p><b>Kein</b> Spotdublett <math>\geq 100</math> ViraChip®-Einheiten aus: Nucleosome, PCNA, P0, SS-A 52, SS-A 60, Histone, Sm, Sm/RNP, Ku, SS-B, CENP B, ScI-70, PM/ScI, Jo-1, Mi-2.</p>	<p><b>Positiv</b></p> <p><b>Negativ</b></p>	<p><b>Spezifische Autoantikörper</b> gegen das jeweilige Antigen nachweisbar: <b>Nucleosome, PCNA, P0, SS-A 52, SS-A 60, Histone, Sm, Sm/RNP, Ku, SS-B, CENP B, ScI-70, PM/ScI, Jo-1, Mi-2.</b> Hinweis auf eine Autoimmunerkrankung, die mit den jeweiligen, nachweisbaren nukleären bzw. zytoplasmatischen Autoantikörpern assoziiert ist.</p> <p><b>Keine</b> oder nur geringe Mengen an spezifischen Autoantikörpern nachweisbar.</p>
<p><b>dsDNA</b> Spotdublett <math>\geq 100</math> ViraChip®-Einheiten wenn dsDNA Spotdublett &gt; DNA-Spezifitätskontrolle</p>	<p><b>Positiv</b></p>	<p><b>Spezifische Autoantikörper</b> sind gegen <b>dsDNA</b> nachweisbar. Hinweis auf systemischen Lupus erythematodes.</p>

## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

### Gebrauchsanweisung

dsDNA Spotdublett ≥ 50 und < 100 ViraChip®- Einheiten wenn dsDNA-Spotdublett > DNA- Spezifitätskontrolle	<b>Grenzwertig</b>	<b>Geringe Mengen</b> an spezifischen Autoantikörpern gegen <b>dsDNA</b> vorhanden.
dsDNA Spotdublett ≥ 50 ViraChip®-Einheiten wenn dsDNA Spotdublett < DNA-Spezifitätskontrolle	<b>dsDNA Spotdublett                      nicht interpretierbar</b>	Eine Reaktion mit der DNA-Spezifitätskontrolle kann auf unspezifische Reaktionen des dsDNA Spotdubletts hinweisen. Das dsDNA Spotdublett ist nicht interpretierbar.
dsDNA-Spotdublett < 50 ViraChip®-Einheiten	<b>Negativ</b>	<b>Keine</b> spezifischen Autoantikörper gegen <b>dsDNA</b> nachweisbar.
DFS70 Spot ≥ 100 ViraChip®- Einheiten	<b>Positiv</b>	<b>Spezifische Autoantikörper</b> gegen <b>DFS70</b> nachweisbar.
DFS70 Spot < 100 ViraChip®- Einheiten	<b>Negativ</b>	<b>Keine</b> oder nur geringe Mengen an spezifischen Autoantikörpern gegen <b>DFS70</b> nachweisbar.

### Diagnostische Bedeutung von nukleären und zytoplasmatischen Autoantikörpern

**1. dsDNA (Doppelstrang DNA):** Autoantikörper gegen dsDNA (Doppelstrang DNA, bzw. native DNA) besitzen eine sehr hohe diagnostische und prognostische Bedeutung und dienen als Aktivitätsmarker. Sie kommen bei ca. 90% der Patienten mit SLE vor. Der Nachweis von Autoantikörpern gegen native bzw. dsDNA gilt als eines der elf Kriterien des American College of Rheumatology (ACR Kriterien von 1982, revidiert 1997). Autoantikörper gegen dsDNA sind die am häufigsten nachweisbaren SLE-typischen Autoantikörper. Die Nachweisfrequenz variiert jedoch in Abhängigkeit von Aktivität und Organmanifestation: Aktiver SLE mit Nierenbeteiligung > 95%, aktiver SLE ohne Nierenbeteiligung > 50-70%, inaktiver SLE < 40%. Fehlender dsDNA-Nachweis schließt einen aktiven Schub eines SLE jedoch nicht aus (11,13,7,2,12).

**2. Sm (Smith Antigen):** Autoantikörper gegen Sm sind hochspezifisch und kommen bei ca. 10-15% der Patienten mit SLE vor. Positive Assoziation mit schweren Organmanifestationen, wie z.B. ZNS Nieren oder Haut. Sie gelten als prognostischer Marker und ihr Nachweis zählt zu den elf ACR Kriterien. Sm positive Seren reagieren oft auch mit dem Sm/RNP-Spotdublett, die neben dem Hauptantigen RNP auch Epitope von Sm enthält (11,7,2,12,4,6).

**3. Sm/RNP (Smith Antigen/ Ribonukleoprotein):** Autoantikörper gegen Sm/RNP kommen bei ca. 30-40% der Patienten mit SLE bzw. bei ca. 95% der Patienten mit MCTD und bei 10-15% der Patienten mit Sklerodermie vor. Bei Abwesenheit von Sm und dsDNA Autoantikörpern haben Autoantikörper gegen RNP eine sehr hohe Sensitivität von fast 100% für MCTD. Fehlende RNP Autoantikörper schließen daher eine MCTD aus (11,13,7,2,4,6).

**4. PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen):** Autoantikörper gegen PCNA (identisch mit Autoantikörpern gegen Cyclin) kommen bei ca. 3-7% der Patienten mit SLE vor. Patienten mit PCNA positivem SLE zeigen häufig Nieren- bzw. ZNS-Beteiligung sowie Thrombozytopenie (11,13,7,2).

**5. P0 (Ribosomales Phosphoprotein):** P0 ist ein ribosomales Phosphoprotein und die Hauptkomponente der 60S Untereinheit des ribosomalen Komplexes. Autoantikörper gegen P0 kommen bei ca. 6-46% der Patienten mit SLE vor, auch wenn dsDNA und Sm Autoantikörper nicht nachweisbar sind. Autoantikörper gegen P0 sind hochspezifisch und vorzugsweise bei SLE-Patienten in der aktiven Phase mit einer Nierenbeteiligung assoziiert (7,2,4,9).

**6. SS-A 52 (Sjögren Syndrom Antigen A):** Autoantikörper gegen SS-A 52 sind häufig bei Myositis Patienten zu finden und haben eine Bedeutung in der Pathogenese des kongenitalen Herzblocks sowie kutaner Lupus-Manifestationen. Autoantikörper gegen SS-A 52 sind weniger spezifisch für das Sjögren-Syndrom (SjS) und systemischen Lupus erythematodes (SLE) als Autoantikörper gegen SS-A 60. Das koinzidente Auftreten von SS-A 52, SS-A 60 und SSB Autoantikörper ist mit dem kongenitalen Herzblock assoziiert (7,2,4,6,1,3).

**11. Jo-1 (Histidyl-t-RNA-Synthetase):** Autoantikörper gegen Jo-1 kommen bei ca. 60% der Patienten mit PM, ca. 13% der Patienten mit DM bzw. ca. 43% der Patienten mit PM/DM Überlappungssyndrom vor. Die diagnostische Spezifität liegt bei fast 100%. Es besteht eine Assoziation zu SS-A 52 Autoantikörpern. Jo-1 positive Myositis-Patienten haben einen schweren Verlauf, häufig Schübe und eine schlechte Prognose. In über 70% der Fälle besteht eine interstitielle Lungenbeteiligung. Die Mehrheit der Myositis Patienten mit Jo-1 Autoantikörpern hat Symptome des Anti-Synthetase-Syndroms. Bei erfolgreicher Therapie bzw. in Remission verschwinden die Jo-1 Autoantikörper (11,13,7,2,5).

**12. PM/Scl (Exoribonuklease):** Autoantikörper gegen PM/Scl Exoribonukleasen kommen bei ca. 24-55% der Patienten mit Polymyositis/Sklerodermie Überlappungssyndrom, ca. 8-12% der Patienten mit PM/DM. bzw. ca. 1-16% der Patienten mit Sklerodermie vor. Neben der Myositis ist PM/Scl ein prognostischer Marker für Arthritiden in ca. 89%, Raynaud-Symptomatik in ca. 79%, interstitielle Lungenmanifestation in ca. 44% der Fälle und Skleromyositis im Kindesalter. PM/Scl Autoantikörper kommen meist nur isoliert vor und nicht in Kombination mit anderen Markern der idiopathischen Myositis oder Sklerodermie (13,7,2,10,8).

**13. DFS70 (Dense Fine Speckled 70):** Autoantikörper gegen DFS70 können mit einem dicht fein gesprenkelten, nukleären Muster in der HEp2-IFT korrelieren. Der Nachweis von DFS70 Autoantikörpern kann somit helfen, beobachtete Muster in der HEp2-IFT nachzuvollziehen, insbesondere wenn keine anderen Autoantikörper nachweisbar sind. (15,16,17,18).

**14. Histone:** Histone sind mit der DNA im Zellkern eukaryotischer Zellen assoziiert und stellen die Grundeinheit der Nukleosomen dar. Histon-Autoantikörper sind nicht spezifisch für eine einzelne Erkrankung, können jedoch bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen, insbesondere bei rheumatischen Erkrankungen nachgewiesen werden. Autoantikörper gegen Histone kommen bei 50-80% der Patienten mit SLE und 92-95% der Patienten mit arzneimittelinduzierten Lupus erythematodes (LE) vor. Bis zu 11% der Patienten mit rheumatischer Arthritis und bis zu 30% der Patienten mit systemischer Sklerose weisen ebenfalls Autoantikörper gegen Histone auf. Bei bis zu 90% der ANA positiven Patienten mit undifferenzierter Bindegewebserkrankung können Histon-Autoantikörper vorkommen. Hochtitrige Autoantikörper gegen Histone sind nahezu ausschließlich bei Patienten mit SLE und arzneimittelinduziertem Lupus nachweisbar. In Abwesenheit von SLE-Markern geben hochtitrige Histon-Autoantikörper einen Hinweis auf arzneimittelinduzierten Lupus (2, 13, 11).

## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit Gebrauchsanweisung

**7. SS-A 60 (Sjögren Syndrom Antigen A):** Autoantikörper gegen SS-A kommen bei ca. 96% der Patienten mit primärem SjS bzw. ca. 80% bei Patienten mit sekundärem SjS, ca. 24-60% der Patienten mit LE, ca. 70-100% der Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematoses (SCLE), ca. 85% der Patienten mit neonatalem Lupus erythematoses (NLE), und ca. 5-8% der Patienten mit RA vor. Das koinzidente Auftreten von SS-A 52, SS-A 60 und SS-B Autoantikörper ist mit dem kongenitalen Herzblock assoziiert (11,7,2,4,6,1,3).

**8. SS-B (Sjögren Syndrom Antigen B):** Autoantikörper gegen SS-B kommen bei ca. 70% der Patienten mit primärem SjS, ca. 50% bei Patienten mit sekundärem SjS, ca. 20% der Patienten mit LE, ca. 50% bei Patienten mit subakut kutanem Lupus erythematoses (SCLE) und ca. 60% bei neonatalem Lupus erythematoses (NLE) vor. Wenn SS-B Autoantikörper gleichzeitig mit SS-A 52 und SS-A 60 Autoantikörpern bei Schwangeren auftreten, besteht ein erhöhtes Risiko von 1-2% für kongenitalen Herzblock beim Neugeborenen (11,7,2,4,1,3).

**9. Scl-70 (Topoisomerase I):** Autoantikörper gegen Scl-70 kommen bei ca. 40% der Patienten mit SSc vor. In der Regel haben Scl-70 positive Patienten schwerere Verlaufsformen mit ungünstigerer Prognose als Patienten positiv für Centromer Autoantikörper. Es besteht eine Assoziation mit diffusum Hautbefall und dem Auftreten von internen Manifestationen, z.B. Lunge, Herz und Nieren (11,13,7,2,10).

**10. CENP B (Centromer B Antigen):** Autoantikörper gegen CENP B kommen bei ca. 64-95% der Patienten mit CREST-Syndrom vor und bei ca. 20-35% der Patienten mit diffuser Sklerodermie. Mit über 95% ist CENP B das häufigste Zielantigen bei Patienten mit Sklerodermie. Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC) weisen ebenfalls Autoantikörper gegen Centromer auf in ca. 30% der Fälle. Die Frequenz von interstitieller Lungenfibrose und Nierenbeteiligung ist bei Centromer positiven Sklerodermie-Patienten sehr gering hingegen Organmanifestationen wie die pulmonale Hypertension und gastrointestinale Komplikationen treten häufiger auf (7,2,4,10).

**15. Nucleosome:** Nucleosomen sind Strukturkomponenten des Chromatins, bestehend aus 4 Homodimeren der Histone H2A, H2B, H3 und H4, um die sich helikale DNA windet.

Autoantikörper gegen Nucleosomen treten bei der systemischen Autoimmunerkrankung Lupus erythematoses (SLE) in 56-90% der Fälle auf. Nucleosomen-Autoantikörper können in Frühphasen eines sich entwickelnden SLE, z. T. früher als dsDNA-Autoantikörper detektiert werden. Bei Patienten mit arzneimittelinduziertem Lupus, insbesondere die durch Procainamid (fast 100%), Chinidin (ca. 50%) oder Hydralazin verursacht werden, können Autoantikörper gegen Nucleosomen auftreten (2, 13, 11).

**16. Ku:** Das Ku Antigen besteht aus einem p70/p80 Heterodimer regulatorischer, DNA-bindender Proteine, die eine Untereinheit einer DNA-abhängigen Proteinkinase bilden. Ku ist im Kern und Nucleoli lokalisiert. Autoantikörper gegen Ku sind ein seltener Typ von anti-nukleären Antikörpern und treten bei 2-33% der Patienten mit Myositis-Überlappungssyndrom auf. Ku-Autoantikörper kommen bei 1.8-23% der Patienten mit SLE und bei 1.2-14% der Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) vor (2, 13, 11).

**17. Mi-2:** Mi-2 Antigen gehört zur Familie der nukleären Helikasen und ist Teil des sog. nucleosome remodeling and histone deacetylation Komplexes (NuRD). Mi-2-Autoantikörper gelten als diagnostischer Marker einer Dermatomyositis und sind bei der Dermatomyositis in 15-31% der Fälle mit einer Spezifität von 99% zu finden. Bei der Polymyositis sind sie jedoch nur sehr selten (<1%) nachweisbar und bei der juvenilen Dermatomyositis treten sie in 10-15% der Fälle auf. Im Gegensatz zu Patienten mit Jo-1-Autoantikörpern haben Mi-2-positive Patienten einen vergleichsweise milden Verlauf mit einer guten Prognose. Mi-2-Autoantikörper sind im frühen Stadium einer Myositis detektiert. Das Auftreten von Mi-2-Autoantikörper ist mit einem erhöhten Krebsrisiko (z.B. Brust- oder Darmkrebs) assoziiert (2, 13, 11).

### Leistungsdaten

#### Übereinstimmung der Reaktivitäten des ANA plus ViraChip® IgG mit dem ANA ViraChip® IgG.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 1 – 13) wird die Übereinstimmung zwischen den Reaktivitäten des ANA plus ViraChip® IgG und den Reaktivitäten der Vergleichsmethode ANA ViraChip® IgG dargestellt. Insgesamt wurden 242 Seren verwendet, die in der HEp-2 IFT ein positives Ergebnis aufweisen.

dsDNA	ANA ViraChip®	
	Positiv	Negativ
ANA plus ViraChip®		
Positiv	23	1
Negativ	4	214
<b>Korrelation: 98%</b>		

Tabelle 1: Übereinstimmung der Reaktivität des dsDNA Spotdubletts auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem dsDNA Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

PCNA	ANA ViraChip®	
	Positiv	Negativ
ANA plus ViraChip®		
Positiv	0	0
Negativ	0	242
<b>Korrelation: 100%</b>		

Tabelle 2: Übereinstimmung der Reaktivität des PCNA Spotdubletts auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem PCNA Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

SS-B	ANA ViraChip®	
	Positiv	Negativ
ANA plus ViraChip®		
Positiv	39	1
Negativ	1	201
<b>Korrelation: 99%</b>		

Tabelle 8: Übereinstimmung der Reaktivität des SS-B Spotdubletts auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem SS-B Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

CENP B	ANA ViraChip®	
	Positiv	Negativ
ANA plus ViraChip®		
Positiv	14	0
Negativ	0	228
<b>Korrelation: 100%</b>		

Tabelle 9: Übereinstimmung der Reaktivität des CENP B Spotdubletts auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem CENP B Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

### Gebrauchsanweisung

P0	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	14	1
Negativ	2	225
<b>Korrelation: 99%</b>		

Tabelle 3: Übereinstimmung der Reaktivität des P0 Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem P0 Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

SS-A 52	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	83	1
Negativ	8	150
<b>Korrelation: 96%</b>		

Tabelle 4: Übereinstimmung der Reaktivität des SS-A 52 Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem SS-A 52 Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

SS-A 60	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	105	1
Negativ	9	127
<b>Korrelation: 96%</b>		

Tabelle 5: Übereinstimmung der Reaktivität des SS-A 60 Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem SS-A 60 Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

Sm	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	30	8
Negativ	1	203
<b>Korrelation: 96%</b>		

Tabelle 6: Übereinstimmung der Reaktivität des Sm Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem Sm Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

Sm/RNP	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	39	1
Negativ	0	202
<b>Korrelation: 100%</b>		

Tabelle 7: Übereinstimmung der Reaktivität des Sm/RNP Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem Sm/RNP Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

Scl-70	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	16	2
Negativ	0	224
<b>Korrelation: 99%</b>		

Tabelle 10: Übereinstimmung der Reaktivität des Scl-70 Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem Scl-70 Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

PM/ScI	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	1	2
Negativ	0	239
<b>Korrelation: 99%</b>		

Tabelle 11: Übereinstimmung der Reaktivität des PM/ScI Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem PM/ScI Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

Jo-1	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	7	0
Negativ	0	235
<b>Korrelation: 100%</b>		

Tabelle 12: Übereinstimmung der Reaktivität des Jo-1 Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem Jo-1 Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

DFS70*	ANA ViraChip®	
ANA plus ViraChip®	Positiv	Negativ
Positiv	2	0
Negativ	0	25
<b>Korrelation: 100%</b>		

Tabelle 13: Übereinstimmung der Reaktivität des DFS70 Spotdoublets auf dem ANA plus ViraChip® IgG mit dem DFS70 Spottriplett auf dem ANA ViraChip® IgG.

\*Zur Bestimmung der Reaktivitäten wurden 27 Seren verwendet.

## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit Gebrauchsanweisung

In der folgenden Tabelle wird die Spezifität der Einzelantigene Nucleosome und Histone dargestellt.

ANA plus ViraChip®	IFT negativ	
	Nucleosome	Histone
Positiv	1*	3*
Negativ	139	137
	Korrelation: 99%	Korrelation: 98%

Tabelle 14: Spezifität der Einzelantigene Nucleosome und Histone mit dem ANA plus ViraChip® IgG.

\*Weitere Daten bezüglich der Sensitivität für Mi-2, Ku, Nucleosome und Histone sind auf Anfrage erhältlich.

### Spezifität

ANA Antigene	Blutspendenserien n = 141	
	ANA plus ViraChip® IgG positiv	Spezifität
dsDNA	0	100%
Sm	1	99%
Sm/RNP	0	100%
PCNA	1	99%
P0	1	99%
SS-A 52	0	100%
SS-A 60	0	100%
SS-B	0	100%
Scl-70	1	99%
CENP B	0	100%
Jo-1	1	99%
PM/Scl	1	99%
DFS70	2	99%
Nucleosome	0	100%
Histone	2	99%
Ku	1	99%
Mi-2	0	100%

Tabelle 15: Spezifität von Autoantikörpern mit dem ANA plus ViraChip® IgG bei europäischen Blutspendern.

### Anforderungen an den Anwender

- Dieser Test ist nur in einem Fachlabor durchzuführen, das die entsprechende Laborausstattung (z.B. nach GLP) und die ggf. erforderlichen behördlichen Genehmigungen zum Umgang mit den zu testenden Proben besitzt.
- Um ein exaktes Testergebnis zu erhalten, müssen die Gebrauchsanweisung und „Good Laboratory Practice (GLP)“ eingehalten werden.
- Dieser Test ist nur von Fachpersonal durchzuführen, das bezüglich des Testverfahrens geschult wurde.

### Lagerung und Haltbarkeit der Reagenzien

- ViraChip® Microarrays:** Verschlossen in der Originalverpackung bei 2-8°C haltbar bis zum Verfallsdatum.
- Waschpuffer-Konzentrat, 10-fach:** Bei 2-8°C haltbar bis zum Verfallsdatum.
- Waschpuffer-Gebrauchsverdünnung:** Bei 2-8°C ca. 2 Wochen haltbar. Bei längerer Aufbewahrung kann die Gebrauchsverdünnung aliquotiert bei -20°C eingefroren werden.
- Probenpuffer:** Bei 2-8°C haltbar bis zum Verfallsdatum.
- Konjugatlösung:** Bei 2-8°C haltbar bis zum Verfallsdatum.
- Chromogen/Substratlösung:** Bei 2-8°C haltbar bis zum Verfallsdatum. Vor Lichteinfall schützen!
- Nach erstmaligem Öffnen der Reagenzien und Kitkomponenten wird bei sachgerechter Anwendung („Good Laboratory Practice“) und Einhaltung der auf dem Etikett angegebenen Lagerungsbedingungen in der Originalverpackung die Haltbarkeit in der Regel bis zum angegebenen Verfallsdatum beibehalten.



## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit Gebrauchsanweisung

### Vorsichtsmaßnahmen / Sicherheitsvorkehrungen

1. Alle humanen Serumkomponenten wurden auf HCV-, HIV1,2-Antikörper und HBs-Antigen untersucht und für negativ befunden. Dennoch sollten alle humanen Kitkomponenten, ebenso wie die Patientenproben, als potentiell infektiös betrachtet und mit entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen verwendet werden. Bei Arbeiten mit potentiell gefährlichen oder infektiösen Materialien sind die entsprechenden nationalen / internationalen Gesetze, Verordnungen und Vorschriften zu beachten. Dies gilt ebenfalls für die Lagerung und Entsorgung der verwendeten Chemikalien und Reagenzien.
2. Die Schutzmaßnahmen für das Arbeiten mit Gefahr- und Biostoffen sind gemäß den aktuell gültigen länderspezifischen Richtlinien für Laboratorien zu beachten. Maßnahmen sind unter anderem:
  - Nicht mit dem Mund pipettieren.
  - Einweg-Handschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
  - Am Arbeitsplatz nicht essen, trinken oder rauchen.
3. Die Berührung von Haut und Schleimhäuten mit Chromogen / Substratlösung vermeiden. Bei Berührung mit Haut und Augen sofort mit viel Wasser nachwaschen.
4. Proben und alle möglicherweise kontaminierten Materialien sowie flüssige infektiöse Abfälle sind gemäß allgemein anerkannter Laborrichtlinien zu dekontaminieren, z.B. durch ein mindestens 20-minütiges Autoklavieren bei 121°C. Zur Entsorgung flüssiger Abfälle können diese z.B. mit Natriumhypochlorit in einem Volumenverhältnis gemischt werden, so dass das Endgemisch 1% Natriumhypochlorit enthält. Zur vollständigen Desinfektion 30 Minuten einwirken lassen.
5. Angaben über mögliche Gefahren, Erste-Hilfe-Maßnahmen, Maßnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung von größeren Mengen, Handhabung und Lagerung, persönliche Schutzausrüstung, Hinweise zur Entsorgung sowie Angaben zur Toxikologie sind in den Sicherheitsdatenblättern dokumentiert.
6. Der Eintritt von Staub und anderen Verschmutzungen in die Kavitäten der MTP ist zu vermeiden, da daraus ungültige Ergebnisse resultieren können.

### Gewinnung, Handhabung und Lagerung der Patientenprobe

1. Der ANA plus ViraChip® IgG Test Kit ist mit humanem Serum als Probenmaterial durchzuführen.
2. Die Probengewinnung sollte durch medizinisches Fachpersonal nach den geltenden Standards aus Vollblut erfolgen (14).
3. Proben, die mit Hitze vorbehandelt wurden, hämolytisch, ikterisch oder lipämisch sind, können zu ungültigen Ergebnissen führen.
4. Proben dürfen nicht mikrobiell kontaminiert sein.
5. In der Regel können unverdünnte Proben bis zu 5 Tage bei 2-8°C aufbewahrt werden. Für eine Lagerung bis zu 24 Monaten sind die Proben in Aliquots bei mindestens -20°C einzufrieren.
6. Vor Beginn der Testdurchführung sollten die Proben auf Raumtemperatur gebracht werden. Proben nach dem Auftauen vorsichtig mischen und bei Bedarf sichtbare Partikel durch Zentrifugation entfernen.
7. Ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben sind zu vermeiden.

### Einschränkungen des Untersuchungsverfahrens

1. Ein positives Testergebnis der jeweiligen Patientenprobe ist als Symptom zu werten. Interpretation und Beurteilung von Testergebnissen dürfen nur durch medizinisches Fachpersonal unter Wertung aller relevanten Daten erfolgen (13).
2. Ein negatives Testergebnis schließt einen Erregerkontakt bzw. eine Infektion nicht aus.
3. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern kann bei Untersuchungen mit verschiedenen Testen bzw. mit verschiedenen Herstellern aufgrund von unterschiedlichen Sensitivitäten, Spezifitäten und Testmethoden zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.
4. Bei Immunsuppression gilt eine eingeschränkte Beurteilbarkeit (13).
5. Medikamente und Immunglobulingaben können unspezifische Antikörperreaktionen hervorrufen (13).
6. *In vitro*-Diagnostika dürfen nicht über das angegebene Verfallsdatum hinaus verwendet werden, da zuverlässige Ergebnisse dann nicht mehr gewährleistet sind.
7. Präzises Befolgen der Arbeitsvorschrift ist essentiell für exakte Testergebnisse. Ungenügendes Durchführen der Waschschriffe kann falsche Ergebnisse verursachen.

### Hinweise zu Geräten und Software

1. Bei automatisierter Durchführung müssen für den jeweiligen Prozessortyp von Viramed Biotech AG validierte Arbeitsschritte programmiert und verwendet werden.
2. Bei Verwendung von prozessorspezifischen Verbrauchsmaterialien sind die entsprechenden Konfigurationen nach Herstellerangaben von Viramed Biotech AG freizugeben.
3. Die von Viramed Biotech AG bereitgestellte Geräte- und Softwarekonfiguration darf nicht verändert werden. Jegliche Änderung kann falsche Ergebnisse verursachen.
4. Es ist ausschließlich gerätespezifische Software zu verwenden. Änderungen an Konfigurationsdateien dürfen nur von Viramed Biotech AG durchgeführt werden.
5. Als Messgeräte sind nur von Viramed Biotech AG zugelassene Systeme zu verwenden.
6. Die Auswertung der ViraChip® Microarrays erfolgt ausschließlich über die ViraChip® Software. Eine manuelle/visuelle Auswertung ist nicht möglich.

### Literatur

1. BRUCATO, A: Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women, *Arthritis Rheum*, 2001
2. CONRAD, K: Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen, Pabst Science Publishers, 3 Auflage, 2006
3. GORDON, P: Anti-52 kDa Ro; anti-60 kDa Ro and anti-La antibody profiles in neonatal lupus, *J Rheumatol*, 2004
4. HOFFMANN, MH: Nucleic acid-associated autoantigens: Pathogenic involvement and therapeutical potential, *J Autoimmun*, 2010
5. KAO, A H: Anti-Signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy, *Journal of experimental Medicine*, 2005
6. MIGLIORINI, P: Anti-Sm and Anti-RNP antibodies, *Autoimmunity*, 2005
7. MÜHLEN, C: Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1995
8. REICHLIN, M: Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes, *Journal of Clinical Immunology*, 1984
9. REICHLIN, M: Serological correlations with nephritis in systemic lupus erythematosus, *Clin Immunol*, 2005











## ANA plus ViraChip® IgG Test Kit

### Gebrauchsanweisung



10. STEEN, V D: Autoantibodies in systemic sclerosis, Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2005
11. TAN, E M: Antinuclear Antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology, Adv Immunol, 1989
12. Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum, 1997
13. THOMAS, L: Labor und Diagnose, Med Verlagsgesellschaft Marburg, 2012
14. TUCK et al: Standard Operating Procedures for Serum and Plasma Collection, J Proteome Res, 2009
15. HEROLD, M et al: ICAP – ein Versuch zur einheitlichen Beschreibung der Fluoreszenzmuster von antizellulären Antikörpern auf HEp-2-Zellen, J Lab Med, 2017
16. BENTOW, C et al: Recognition of the dense fine speckled (DFS) pattern remains challenging: results from an international internet-based survey, Autoimmun Highlights, 2016
17. CARTER, JB et al: Recognition and relevance of anti-DFS70 autoantibodies in routine antinuclear autoantibodies testing at a community hospital, Frontiers in Medicine, 2018
18. CONRAD, K et al: The Clinical Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies, Clinic Rev Allerg Immunol, 2017

### Symbolerklärungen

	Hersteller		Bestell-Nummer
	Gebrauchsanweisung beachten		Verwendbar bis / Mindesthaltbarkeitsdatum
	<i>In-Vitro</i> Diagnostikum		Temperaturbegrenzung (Lagerung)
	Chargen-Nummer		Positives Kontrollserum
	Ausreichend für 96 Ansätze		Negatives Kontrollserum