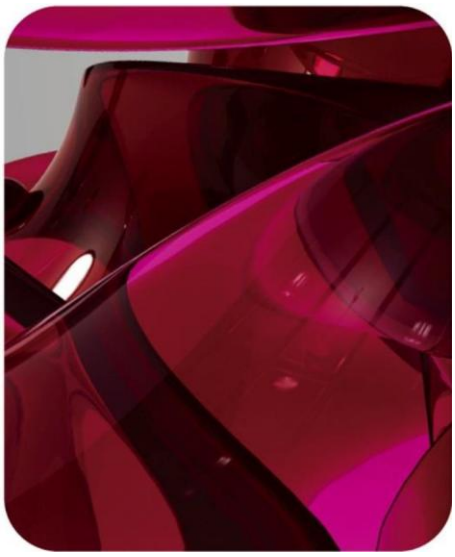
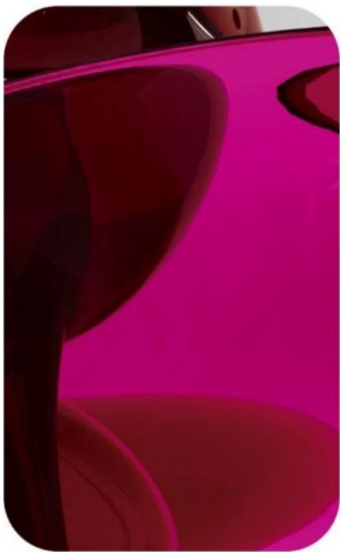
AESKU.DIAGNOSTICS
THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS


AESKUBLOTS®

THE DIAGNOSTIC TOOL THAT WORKS

MANUAL DE INSTRUÇÕES

AESKUBLOTS® Liver Pro

Ref 4004

CE

Manual de instruções

Índice

1 Utilização prevista 1
2 Aplicação Clínica e Princípio do Ensaio 1
3 Conteúdos do Kit 2
4 Armazenamento e Período de Conservação 2
5 Precauções de Utilização e Introduções Gerais 3
6 Recolha de amostras, Manuseamento e Armazenamento 4
7 Procedimento de ensaio 5
8 Interpretação qualitativa 8
9 Dados técnicos 10
10 Dados de desempenho 10
11 Eliminação 12
12 Literatura 13
13 Símbolos regulamentares 14

Aesku.Diagnostics GmbH & Co. KG
Mikroforum Ring 2
55234 Wendelsheim
Germany
Phone: +49 6734 9622-0
Fax: +49 6734 9622-2222
Website: www.aesku.com
Mail: info@aesku.com

1 Utilização prevista

***AESKUBLOTS*® Liver Pro** é um imunoensaio enzimático baseado em membrana para a deteção qualitativa de anticorpos IgG contra AMA M2, Sp100, LKM1, gp210, LC1 e SLA em soro humano. Os antigénios estão localizados em linhas paralelas, em posições definidas de forma exata, numa membrana de nitrocelulose.

O ensaio é uma ferramenta de diagnóstico diferencial de doenças hepáticas autoimunes.

O kit de teste destina-se apenas a utilização profissional em laboratórios.

2 Aplicação Clínica e Princípio do Ensaio

As doenças hepáticas autoimunes mais importantes são a hepatite autoimune (HAI) tipos 1-3, a cirrose biliar primária (CBP) e uma forma destas duas doenças, a colangiopatia autoimune. A HAI é uma doença hepática progressiva crónica de causas desconhecidas que responde bem a terapia imunossupressora. No entanto, sem tratamento, o prognóstico é mau. A CBP é uma doença inflamatória crónica dos ductos biliares pequenos e médios. Não reconhecida, pode resultar em cirrose hepática. Um diagnóstico precoce e fiável é, por conseguinte, de grande importância.

Anticorpos contra:

- Os AMA M2 reagem com as proteínas do complexo cetoácido-desidrogenase da mitocôndria. Estas ocorrem em 95% dos pacientes com CBP em títulos elevados. A sua evidência é crucial para o diagnóstico de CBP e para a diferenciação de outras doenças hepáticas colestáticas.
- As proteínas de núcleo solúvel Sp100 são encontradas em cerca de 20 a 30% dos pacientes com CBP (Blüthner et al., 1999). Raramente ocorrem na HAI (8%) e no lúpus sistémico eritematoso (LES) (10%) (Wichmann et al., 2003).
- Microssomas hepáticos e renais 1 (LKM1, microssomas hepáticos e renais) e anticorpos contra antigénio hepático solúvel (SLA) são comuns para a HAI.
- gp210 são específicos elevados para CBP (99%). No entanto, ocorrem em apenas 25% dos pacientes com CBP (Bandin et al., 1996). O antigénio gp210 é uma glicoproteína de membrana integral do envelope nuclear e parte do poro nuclear.
- LC1 são direcionados contra componentes citosólicos das células hepáticas. Ocorrem em 30% dos pacientes com HAI anti-LKM-1 positivo; em 10% dos pacientes com HAI são os únicos autoanticorpos relacionados com o fígado em circulação.

Princípio do Teste

Os antigénios são aplicados como linhas na membrana de nitrocelulose. A membrana está bloqueada para evitar reações não específicas. As tiras de membrana com antigénios específicos em posições definidas de forma exata são incubadas em amostras de soro diluídas a 1:101. Os anticorpos dos pacientes, se existirem no espécime, unem-se ao antigénio. A parte não ligada é eliminada na etapa seguinte. Em seguida, as imunoglobulinas anti-humanas conjugadas com peroxidase de rábano (conjugado) são incubadas e reagem com o complexo antigénio-anticorpo das amostras. O conjugado não ligado é eliminado na etapa seguinte. Depois de adicionar o substrato de TMB, este é convertido em precipitado azul através de uma reação enzimática. A reação para com água destilada.

3 Conteúdos do Kit

DILUIR ANTES DE RECONSTITUIR				
Item	Quantidade	Cor da tampa	Cor da solução	Descrição/Conteúdo
Reagente de Bloqueio	3 x para 10 ml de concentrado cada	branco	N/A	Leite em pó seco magro para preparação de 3 x 10 ml de tampão de amostra
Tampão de lavagem (20x)	1 x 50 ml	branco	incolor	20x concentrado para preparação de 1 L Tampão Tris, pH 6,9 ± 0,2
PRONTO A USAR				
Item	Quantidade	Cor da tampa	Cor da solução	Descrição/Conteúdo
Conjugado, IgG	1 x 10 ml	azul	incolor	Imunoglobulina anti-humana G (IgG) conjugada com peroxidase de rábano
Substrato TMB	1 x 10 ml	preto	incolor	TMB/H_2O_2 estabilizado
Tiras de membrana	24 tiras	código de cores: castanho	N/A	Antigénios revestidos ver Utilização prevista
pinças, modelo de referência, ficha de resultados, tiras adesivas (lados duplos, branca)	1 un. cada	N/A	N/A	N/A
câmara de incubação	3 un.	N/A	N/A	N/A
Etiquetas para tampão de amostra	3 un.	N/A	N/A	N/A
MATERIAIS NECESSÁRIOS, MAS NÃO FORNECIDOS				
Plataforma de oscilação, cilindro de 1000 ml, pipeta ou cilindro para 10 ml, pipetas de precisão (10, 1000 µl), papel absorvente ou de filtro. Os nossos testes foram concebidos para serem utilizados com água purificada segundo a definição da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP 26 – NF 21) e da Farmacopeia Europeia (Eur.Ph. 4.ª ed.).				

4 Armazenamento e Período de Conservação

Todos os reagentes e tiras de membrana devem ser armazenados nas suas embalagens originais a 2-8 °C/35,6-46,4 °F. Uma vez preparado, o tampão de lavagem reconstituído, bem como as tiras abertas, o conjugado e a TMB são estáveis durante seis semanas a 2-8 °C/35,6-46,4 °F. O reagente de bloqueio reconstituído é estável durante 3 semanas a 2-8 °C/35,6-46,4 °F. Os reagentes e as tiras devem ser utilizados apenas dentro do prazo de validade indicado em cada componente. Não utilize componentes depois das datas de validade. Evite a exposição intensa da solução TMB à luz.

5 Precauções de Utilização e Introduções Gerais

5.1 Dados de perigo para a saúde humana

Este produto destina-se apenas a utilização para DIAGNÓSTICO *IN VITRO*. Desta forma, apenas pessoal com formação e especialmente treinado em métodos de diagnóstico *in vitro* pode executar o kit.

Todos os componentes do kit estão classificados de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1272/2008 [CRE]. Consulte o Ficha de dados de segurança do material (MSDS) para mais informações sobre os ingredientes.

As substâncias que constam na "Lista de substâncias que suscitam elevada preocupação candidatas a autorização (SVHCV) " da Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA) não são componentes intencionais deste produto. Por conseguinte, não é expectável que estas substâncias estejam contidas no produto em quantidades ≥ 0,1%.

Os reagentes devem ser armazenados de forma segura e não devem ser acessíveis às crianças.

Em particular, a mistura não contém quaisquer substâncias em concentrações ≥ 0,1% para serem classificadas como PBT ou mPmB.

As amostras dos pacientes devem ser consideradas potencialmente infecciosas e manuseadas de acordo com a legislação nacional. As amostras dos pacientes e outros materiais potencialmente infecciosos devem ser descontaminados após a execução do teste.

5.2 Instruções gerais de utilização

Para diferenciar entre os vários testes ***AESKUBLOTS***® disponíveis, aplica-se um código de cores acima da linha de referência das tiras:

Código de cores	***AESKUBLOTS***®
vermelho	ANA-17 comp
cor de laranja	ANA-17 Pro
castanho	Liver Pro
roxo	Vasculitis Pro
preto	Gastro Pro
verde	Borrelia-G e Borrelia-M

Caso as informações sobre o produto, incluindo a rotulagem, estejam incorretas, contacte o fabricante ou o fornecedor do kit de teste.

O Reagente de Bloqueio e o tampão de lavagem podem ser trocados entre lotes e kits de teste. Todos os restantes componentes são específicos para cada kit de teste e não podem

ser trocados. Não troque os componentes do reagente entre os testes de diagnóstico de autoimunidade e borrelia!

Para manusear conjugado, não utilize recipientes de poliestireno.

Permita que todos os componentes atinjam a temperatura ambiente (20-32 °C/68-89,6 °F) antes da utilização, misture bem e siga o esquema de incubação recomendado para um desempenho ideal do teste.

Nunca exponha componentes a uma temperatura superior a 37 °C/98,6 °F.

Pipete sempre a solução de substrato apenas com seringas completamente novas. Proteja este reagente da luz. Nunca pipete conjugado com pontas utilizadas anteriormente com outros reagentes.

A intensidade da cor da banda não está necessariamente correlacionada com títulos de anticorpos obtidos com outras metodologias de referência.

As amostras de dadores de sangue aparentemente normal podem conter auto-anticorpos.

Se a amostra do paciente contém níveis elevados de complexos imunes ou outros agregados de imunoglobulina, resultados positivos falsos através de ligação não específica não podem ser excluídos.

Um diagnóstico clínico definitivo não deve basear-se apenas nos resultados do teste realizado. O diagnóstico deve ser realizado por um médico após a avaliação de todos os resultados clínicos e laboratoriais. O diagnóstico deve ser verificado utilizando diferentes métodos de diagnóstico.

6 Recolha de amostras, Manuseamento e Armazenamento

Utilize preferencialmente amostras de soro frescas. A colheita de sangue deve cumprir as prescrições legais vigentes no seu país. Não use amostras ictéricas, lipémicas, hemolisadas ou que sofreram contaminação bacteriana. O soro com partículas deve ser limpo através de centrifugação a baixa velocidade (<1000 x g). As amostras de sangue devem ser colhidas em tubos limpos, secos e vazios.

Após a separação, as amostras de soro devem utilizar-se durante as primeiras 8 h. Em alternativa, as amostras devem armazenar-se em frascos devidamente fechados a 2-8 °C/35,6-46,4 °F até 48h, ou congeladas a -20 °C/-4 °F para períodos mais longos. Evite congelar e descongelar as amostras repetidamente. (Thomas: Labor und Diagnose; CLSI Guideline GP44-A4) Não utilize amostras termicamente inativadas (56 °C/132,8 °F).

7 Procedimento de ensaio

7.1 Preparações antes do início

Confirme que não se formaram cristais de sal no concentrado. Se tal acontecer, dissolva os cristais aquecendo ligeiramente (à temperatura ambiente deverá ser suficiente) o concentrado.

Dilua o tampão de lavagem de concentrado 1:20 com água destilada (por ex., 50 ml mais 950 ml).

Para preparação do tampão de amostra: adicione 10 ml de tampão de lavagem a uma garrafa de Reagente de Bloqueio e misture bem.

7.2 Passos do teste

Notas importantes:

Siga exatamente este protocolo. Certifique-se de que os dois componentes mencionados no protocolo são adicionados à bandeja nos passos 2, 6, 9.

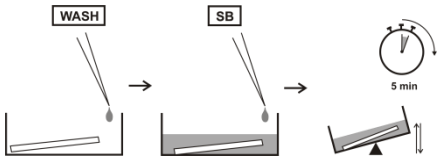
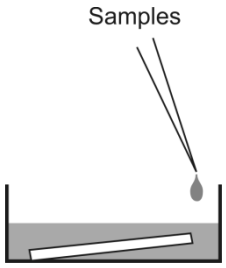
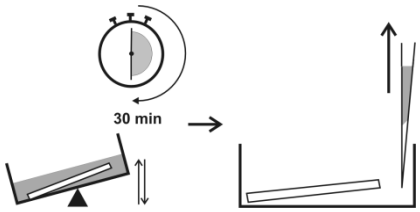
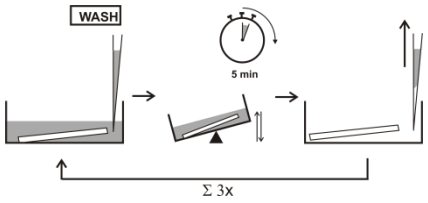
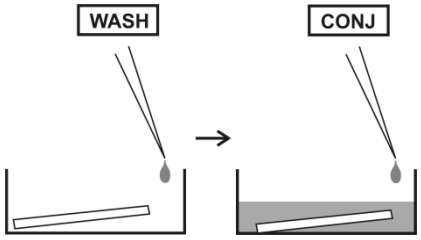
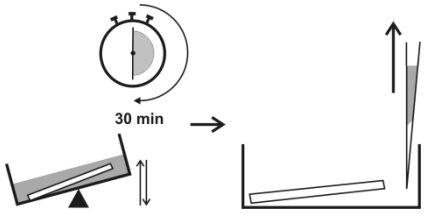
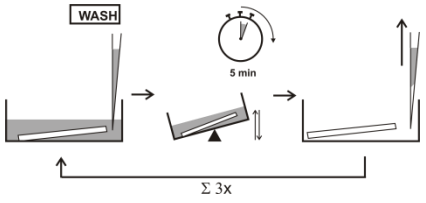
Não deixe as tiras secarem durante os passos da incubação.

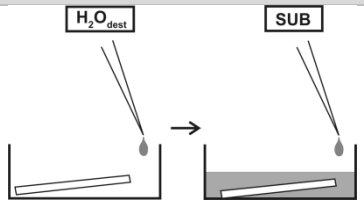
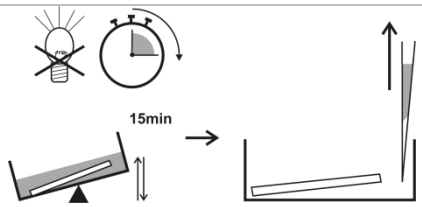
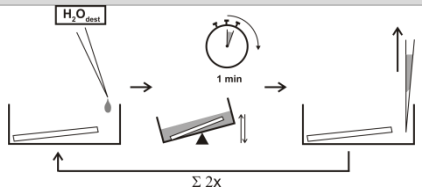
Não toque nas tiras com os dedos. Utilize pinças.

Retire completamente as amostras diluídas depois da incubação das tiras para evitar o transporte.

Agite continuamente as tiras durante os passos de incubação.

Coloque o tampão de amostra, o conjugado e o substrato juntamente com o tampão de lavagem num dos lados da bandeja de incubação. Não permita que passe por cima das tiras.

Passo	*Descrição*
1.	Verifique se as preparações do passo 7.1 acima foram realizadas antes do início do teste.
2.	 Coloque a tira na orientação correta na bandeja de incubação (linha de referência e codificação de cor viradas para cima). Coloque 700 µl de tampão de lavagem e 300 µl de tampão de amostra na bandeja de incubação. Humedeça a tira com a solução e incube durante 5 minutos com agitação.
CONTROLOS E AMOSTRAS	
3.	 Pipete 10 µl da amostra de soro nas bandejas de incubação designadas com o tampão de amostra.
4.	 Incube durante 30 minutos a 20-32 °C/68-89,6 °F com agitação. Depois disso, retire a amostra completamente.
5.	 Lave 3 vezes durante 5 minutos com 1,5 ml de tampão de lavagem através de agitação. Retire o tampão de lavagem após cada passo de lavagem.
CONJUGADO	
6.	 Pipete 700 µl de tampão de lavagem e 300 µl de conjugado em cada bandeja de incubação com tira.
7.	 Incube durante 30 minutos a 20-32 °C/68-89,6 °F com agitação. Retire o conjugado.
8.	 Lave 3 vezes durante 5 minutos com 1,5 ml de tampão de lavagem através de agitação. Retire o tampão de lavagem após cada passo de lavagem.

SUBSTRATO		
9.		Pipete 700 µl de dH_2O e 300 µl de substrato em cada bandeja de incubação com tira.
10.		Incube durante 15 minutos a 20-32 °C/68-89,6 °F, com agitação, protegida de luz intensa. Retire o substrato.
PARAGEM		
11.		Pipete 2 ml de dH_2O em cada bandeja de incubação com tira. Incube 1 minuto com agitação. Retire o dH_2O. Repita este passo uma vez.
12.	Retire a tira da bandeja de incubação. Seque a tira entre o papel do filtro.	
13.	Analise os resultados no espaço de 24 h.	

O ***AESKUBLOTS®*** **Liver Pro** também se destina a ser processado e avaliado automaticamente no ***HELIA®*** **Automated Blot System**.

Preparação de reagentes para o ***HELIA®*** **Automated Blot System**: Dilua uma parte do concentrado de tampão de lavagem (WASH) em 19 partes de água ultrapura (por ex., 950 ml de água ultrapura e 50 ml de concentrado de tampão de lavagem) para obter um tampão de lavagem pronto a utilizar. Todos os outros reagentes estão prontos a utilizar quando processados no ***HELIA®*** **Automated Blot System**. Para manuseamento detalhado do teste no ***HELIA®*** **Automated Blot System,** consultar o manual de instruções do ***HELIA®*** **Automated Blot System**.

8 Interpretação qualitativa

No caso de os valores dos controlos não cumprirem os critérios, o teste é inválido e deverá ser repetido. Recomendamos que volte a testar as amostras que estejam no limite.

Também devem verificar-se as seguintes questões técnicas: prazo de validade dos reagentes (preparados), condições de armazenamento, pipetas, equipamento, condições de incubação e métodos de lavagem.

Se as amostras testadas mostrarem valores aberrantes ou qualquer tipo de desvio ou se os critérios de validação não forem cumpridos por razões que não são da responsabilidade do operador, contacte o fabricante ou o fornecedor do kit de teste.

Os laboratórios médicos podem realizar um controlo de qualidade interno, utilizando controlos próprios e/ou um "pool" de soros interno segundo os regulamentos nacionais.

8.1 Análise Manual

Os resultados do teste podem considerar-se válidos, se:

- o controlo funcional for visível
- o controlo de corte for visível
- a intensidade de cor do controlo de corte for mais fraca do que a intensidade de cor do controlo funcional.

Fixe as tiras secas na ficha de resultados alinhada com a linha de referência. Alinhe o modelo de referência com a linha de referência das tiras. Interprete os resultados apenas com referência ao controlo de corte de cada tira.

Cada kit de teste contém uma cópia colorida com todas as bandas identificáveis no teste.

A análise é executada ao comparar as intensidades da cor das bandas com a intensidade da cor do controlo de corte. O teste é inconclusivo se as intensidades não divergirem de forma significativa. Se a cor for mais intensa, o resultado do teste é positivo; se a cor for menos intensa, o teste é negativo.

Os resultados podem registar-se na ficha de resultados.

8.2 Avaliação suportada por *software*

A análise das tiras pode ser realizada utilizando o *software* AESKU.SCAN. Consulte as instruções de utilização do AESKU.SCAN.

Os resultados do teste podem considerar-se válidos, se:

- o controlo funcional for visível
- o controlo de corte for visível
- a intensidade de cor do controlo de corte for mais fraca do que a intensidade de cor do controlo funcional.

AESKU.SCAN 2.0:

Fixe as tiras secas na ficha de resultados (imprimível) alinhada com a linha de referência. Alinhe o modelo de referência com a linha de referência das tiras.

Avalie as tiras de acordo com as instruções de utilização do *software* AESKU.SCAN 2.0.

A análise do resultado quantitativo é executada ao comparar as intensidades da cor dos antigénios individuais com a intensidade da cor do controlo de corte.

AESKU.SCAN 3.0:

Coloque as tiras na bandeja de incubação dentro do leitor.

Avalie as tiras de acordo com as instruções de utilização do *software* AESKU.SCAN 3.0.

A análise do resultado quantitativo é executada ao comparar as intensidades da cor dos antigénios individuais com a intensidade da cor do controlo de corte.

HELIA® Automated Blot System*:*

Utilizando um ***HELIA*® Automated Blot System**, os resultados são analisados automaticamente. Os resultados podem ser determinados em termos de valores base.

Sugere-se a seguinte interpretação de acordo com a intensidade do sinal:

Interpretação de resultados	Símbolo	Índice	Cor
Negativo	-	0,0 - <0,8	Incolor
Inconclusivo	+/-	≥0,8 - <1,15	Azul
Fracamente positivo	+	≥1,15 - <2,5	Amarelo
Positivo	++	≥2,5 - <4,0	Vermelho
Fortemente positivo	+++	≥ 4,0	Vermelho-escuro

9 Dados técnicos

Material de amostra:	soro
Volume de amostra:	10 µl de amostra
Tempo de incubação total:	112 minutos a 20-32 °C/68-89,6 °F
Armazenamento:	a 2-8 °C/35,6-46,4 °F; utilize apenas frascos originais.
Número de determinações:	24 testes

10 Dados de desempenho

10.1 Estudo do intervalo normal

Os valores esperados para o ***AESKUBLOTS*® Liver Pro** foram analisados com um painel de 120 soros de dadores saudáveis.

Todos os ensaios foram realizados de forma totalmente automatizada, de acordo com as Instruções de Utilização (IU) atuais.

***AESKUBLOTS*® Liver Pro – Intervalo Normal**										
Antigénio	**Número de amostras**	**Amostras positivas**		**Amostras inconclusivas**		**Amostras negativas**		**Mínimo [Base]**	**Máximo [Base]**	**Médio [Base]**
		n	**[%]**	**n**	**[%]**	**n**	**[%]**			
AMA M2	120	1	0,83	1	0,83	118	98,33	0,00	1,26	0,15
Sp100	120	0	0,00	0	0,00	120	100,00	0,00	0,16	0,01
LKM1	120	0	0,00	0	0,00	120	100,00	0,00	0,27	0,01
Gp210	120	0	0,00	0	0,00	120	100,00	0,00	0,68	0,13
LC1	120	0	0,00	0	0,00	120	100,00	0,00	0,36	0,06
SLA	120	0	0,00	0	0,00	120	100,00	0,00	0,24	0,01

Com ***AESKUBLOTS*® Liver Pro** registou-se um resultado positivo e um resultado inconclusivo para anti-AMA M2. O valor base mais baixo medido foi 0,0; o valor base mais alto medido foi 1,26 (AMA M2).

O baixo número de amostras positivas que encontrámos com ***AESKUBLOTS*® Liver Pro** na população saudável testada está corretamente correlacionado com os números relatados na literatura.

Recomendamos igualmente no capítulo 8: "Interpretação quantitativa e qualitativa" das Instruções de Utilização (IU) que cada laboratório estabeleça o seu próprio intervalo normal.

10.2 Precisão

Precisão Intraensaio

Para determinar as variâncias intralaboratorial / intraensaio, quatro soros diferentes (S1-S4) foram testados 20 vezes no ***AESKUBLOTS*®** **Liver Pro**. As concordâncias positiva e negativa foram calculadas a partir destes valores de teste (n=20).

Cálculo de concordâncias	
Percentagem de concordância positiva [%]	100,0
Percentagem de concordância negativa [%]	100,0
Percentagem de concordância global [%]	100,0

Precisão interensaio

Para determinar as variâncias interensaio/diária, foram testados quatro soros diferentes (S1-S4) ao longo de todo o intervalo, 8 vezes por série, num total de 5 séries em 5 dias diferentes (n=40). Para o dia 1, são utilizados os resultados das variâncias intralaboratoriais/intraensaio (n=20), tendo as concordâncias positiva e negativa sido calculadas a partir destes valores de teste.

Cálculo de concordâncias	
Percentagem de concordância positiva [%]	100,0
Percentagem de concordância negativa [%]	100,0
Percentagem de concordância global [%]	100,0

Precisão entre Lotes

Para determinar a precisão entre lotes, foram testados quatro soros diferentes (S1-S4) ao longo de todo o intervalo, 8 vezes, em 3 lotes (n=24). O lote 1 é retirado da Série 1 dos dados Interensaio. As concordâncias positiva e negativa foram calculadas ao longo dos valores de teste dos três lotes diferentes.

Cálculo de concordâncias	
Percentagem de concordância positiva [%]	100,0
Percentagem de concordância negativa [%]	100,0
Percentagem de concordância global [%]	100,0

10.3 Sensibilidade e Especificidade Relativas

A fim de determinar a concordância positiva (sensibilidade relativa), 65 soros de pacientes positivos para anticorpos IFF ou ELISA foram testados no ***AESKUBLOTS*® Liver Pro.** Para determinação da concordância negativa (especificidade relativa), foram analisados 220 soros de dadores de sangue.

	Concordância positiva (sensibilidade relativa)	Concordância negativa (especificidade relativa)
AMA M2	96 %	100 %
Sp100	100 %	100 %
LKM1	100 %	100 %
Gp210	100 %	100 %
LC1	100 %	100 %
SLA	100 %	100 %

10.4 Sensibilidade e especificidade diagnóstica

Um estudo clínico com diferentes amostras de soro de pacientes com colangite biliar primária (CBP), vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) e controlos saudáveis foi analisado com o ***AESKUBLOTS*® Liver Pro**. Para além disso, estas amostras foram medidas com um "Western blot" concorrente. Todos os ensaios foram realizados de acordo com as Instruções de Utilização (IU) atuais. Em seguida, os resultados foram comparados para determinar a sensibilidade e a especificidade do ensaio.

	Sensibilidade	Especificidade Pacientes com VHC/VHB	Especificidade de Controlos saudáveis
AMA M2	89,7 %	98,9 %	100,0 %
Sp100	85,7 %	100,0 %	100,0 %
gp210	85,7 %	99,3 %	100,0 %
LKM1	n.a.*	100,0 %	100,0 %
SLA	n.a.*	100,0 %	100,0 %
LC1	n.a.*	100,0 %	100,0 %

*Não aplicável

Não foi possível calcular as sensibilidades para anti-LKM1, anti-SLA e anti-LC1 devido à falta de amostras. Para o anti-AMA M2, foi possível calcular uma sensibilidade > 85% para o anti-Sp100 e o anti-gp210. As especificidades de pacientes com VHC e VHB e dos controlos saudáveis apresentaram resultados muito bons de > 98%. Devido à falta de amostras positivas para a hepatite autoimune, é necessário efetuar uma investigação mais aprofundada.

11 Eliminação

Tenha em atenção os requisitos estatutários relevantes.

12 Literatura

Bandin O, Courvalin J, Poupon R, Dubel L, Homberg J, Johanet C (1996). Specificity and sensitivity of gp210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. Hepatology, 23: 1020–1024.

Blüthner M, Schäfer C, Schneider C, Bautz FA (1999). Identification of major linear epitopes on the sp100 nuclear PBC autoantigen by the gene-fragment phage-display technology. Autoimmunity., 29(1):33–42.

Wichmann I, Montes-Cano MA, Respaldiza N, Alvarez A, Walter K, Franco E, Sanchez-Roman J, Núñez-Roldán A (2003). Clinical significance of anti-multiple nuclear dots/Sp100 autoantibodies. Scand J Gastroenterol. 38(9):996–9

For further reading:

Alvarez F, Berg PA, Bianchi et al. (1999). International Autoimmune Hepatitis Group Report: a review of criteria for diagnosis of auto immune hepatitis. J Hepatol 31: 929–938.

Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Löhr H, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW (1999). Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. J Hepatol 31: 635–640.

Krawitt EL (1996). Autoimmune Hepatitis. N Engl J Med 334: 897–903.

Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF (1991). LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450 IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. J Clin Invest 88: 1370–1378.

Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW (1995). Autoimmune Hepatitis. N Engl J Med 333: 1004–1005.

Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW (2000). Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 355: 1510–1515.

13 Símbolos regulamentares

IVD	¨ Diagnosi in vitro	¨ For in vitro diagnostic use
	¨ Pour diagnostic in vitro	¨ Para uso diagnóstico in vitro
	¨ In Vitro Diagnostikum	¨ In Vitro Διαγνωστικό μέσο
	¨ Para uso Diagnóstico in vitro	
REF	¨ Numero d'ordine	¨ Cataloge number
	¨ Référence Catalogue	¨ Numéro de catálogo
	¨ Bestellnummer	¨ Αριθμός παραγγελίας
	¨ Número de catálogo	
LOT	¨ Descrizione lotto	¨ Lot
	¨ Lot	¨ Lote
	¨ Chargen Bezeichnung	¨ Χαρακτηρισμός παρτίδας
	¨ Lote	
UDI	¨ Identificatore univoco del dispositivo	¨ Unique Device Identifier
	¨ Identifiant unique de l'appareil	¨ Identificador único del dispositivo
	¨ eindeutige Produktidentifizierung	¨ Μοναδικό αναγνωριστικό συσκευής
	¨ Identificador único do dispositivo	
CE	¨ Conformità europea	¨ EC Declaration of Conformity
	¨ Déclaration CE de Conformité	¨ Declaración CE de Conformidad
	¨ Europäische Konformität	¨ Ευρωπαϊκή συμφωνία
	¨ Déclaracão CE de Conformidade	
Σ 24	¨ 24 determinazioni	¨ 24 tests
	¨ 24 tests	¨ 24 pruebas
	¨ 24 Bestimmungen	¨ 24 προσδιορισμοί
	¨ 24 Testes	
eIFU WWW.AESKU.COM	¨ Rispettare le istruzioni elettroniche per l'uso	¨ See electronical instructions for use
	¨ Voir les instructions d'utilisation électronique	¨ Siga las instrucciones electrónicas de uso
	¨ Elektronische Gebrauchsanweisung beachten	¨ Ακολουθήστε τις ηλεκτρονικές οδηγίες χρήσης
	¨ Seguir as instruções electrónicas de utilização	
	¨ Da utilizzarsi entro	¨ Use by
	¨ Utilise avant le	¨ Utilizar antes de
	¨ Verwendbar bis	¨ Χρήση μέχρι
	¨ Utilizar antes de	
+2°C +8°C	¨ Conservare a 2-8°C (35.6-46.4°F)	¨ Store at 2-8°C (35.6-46.4°F)
	¨ Conserver à 2-8°C (35.6-46.4°F)	¨ Conservar a 2-8°C (35.6-46.4°F)
	¨ Lagerung bei 2-8°C (35.6-46.4°F)	¨ Φυλάσσεται στους 2-8°C (35.6-46.4°F)
	¨ Conservar entre 2-8°C (35.6-46.4°F)	
	¨ Prodotto da	¨ Manufactured by
	¨ Fabriqué par	¨ Fabricado por
	¨ Hergestellt von	¨ Κατασκευάζεται από
	¨ Fabricado por	
STRIP	¨ Strip di nitrocelluslosa rivestita	¨ Coated nitrocellulose strip
	¨ Strip de nitrocellulose couché	¨ Tira de nitrocelulosa recubierta
	¨ Nitrozellulosemembran-Streifen mit aufgebrachten Antigenen	¨ Επίστρωση λωρίδα νιτροκυτταρίνης
	¨ Tira de nitrocelulose revestido	
WASH 20x	¨ Tampone di lavaggio	¨ Wash buffer
	¨ Tampon de Lavage	¨ Solución de lavado
	¨ Waschpuffer	¨ Ρυθμιστικό διάλυμα πλύσης
	¨ Solucão de lavagem	
BLOCK-REAG	¨ Reagente bloccante	¨ Blocking Reagent
	¨ réactif de blocage	¨ Reactivo bloqueante
	¨ Blockier-Reagenz	¨ Αντιδραστήριο αποκλεισμού
	¨ Bloqueio de reagente	
RCNS 10ml	¨ Ricostituire con 10 mL	¨ Reconstitute with 10 mL
	¨ reconstituer avec 10 mL	¨ reconstituir con 10 mL
	¨ rekonstituiren mit 10 mL	¨ Ανασύσταση με 10 mL
	¨ reconstituir com 10 mL	
SB	¨ Tampone campione	¨ Sample buffer
	¨ Tampon Echantillons	¨ Tampón Muestras
	¨ Probenpuffer	¨ Ρυθμιστικό διάλυμα δειγμάτων
	¨ Diluente de amostra	
CONJ	¨ Coniugato	¨ Conjugate
	¨ Conjugé	¨ Conjugado
	¨ Konjugat	¨ Σύζευγμα
	¨ Conjugado	
SUB	¨ Tampone substrato	¨ Substrate buffer
	¨ Substrat	¨ Tampón sustrato
	¨ Substratpuffer	¨ Ρυθμιστικό διάλυμα υποστρώματος
	¨ Substrato	