



CMV Brite™ Turbo Kit

*Rapid CMV pp65 Antigenemia for the
detection of active CMV infection*

REF¹⁰ VIR-CMV 110 REF VIR-CMV 110 BDC

IVD CE 0344

IVD 510(k) #991650

▽ 110 tests

📖 package insert

Basic UDI-DI: 87179530223VIR-CMVZC

Barcode GS1 (GTIN): 8717953022301

INTERNATIONAL PACKAGE INSERT ENGLISH - PORTUGUES

English **3**

Portugues **6**

Other languages of this Product's Instruction for Use (IFU) / Product Insert can be found at the World Wide Web at www.iqproducts.nl. Copies may also be requested by sending an email request to marketing@iqproducts.com or by contacting your local product distributor.

©2025 - IQ Products bv. All rights reserved. No parts of these works may be reproduced in any form without permission in writing.

CMV Brite™ Turbo Kit

Rapid CMV pp65 Antigenemia for the detection of active CMV infection

[REF] VIR-CMV 110 ▽ 110 Tests [IVD] CE 0344
 [REF] VIR-CMV 110 BDC ▽ 110 Tests [IVD] 510(k) #991650
 complete test package

Intended use

The CMV Brite™ Turbo Kit is intended for use in the rapid non-automated qualitative detection of Cytomegalovirus (CMV) lower matrix protein pp65 by indirect immunofluorescence using microscopy in isolated peripheral blood leukocytes obtained from ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) or heparin anti-coagulated human peripheral blood. The detection of CMV pp65 in human peripheral blood cells aids in the diagnosis of acute or reactivated CMV infection.

Summary and Explanation

Infections with human cytomegalovirus (CMV), a β -herpes virus, are widespread throughout the world (rate of prevalence 40-100%). While an infection with CMV proceeds asymptotically in the majority of immuno-competent persons, it can lead to serious complications in persons whose immune system has been weakened or is not yet fully developed (hepatitis, retinitis, pneumonie etc.). CMV is the most frequent pathogen of congenital infections. Approximately 10% of children congenitally infected with CMV show symptoms at birth (icterus, hepatosplenomegaly, petechial bleeding and chorioretinitis). Further groups of patients for whom an acute CMV infection represents a serious threat are recipients of organ and bone-marrow transplants and AIDS patients. The CMV antigenemia assay has been developed using a cocktail of two monoclonal antibodies (C10/C11) directed against pp65 [2]. The CMV antigenemia assay is valuable in the diagnosis of active CMV infection. Shell vial cultures provide a result within 1 to 2 days, but are not sensitive for detection of CMV in blood specimens. In contrast, detection of CMV antigen in peripheral blood polymorphonuclear (PMN) cells (CMV antigenemia) is both sensitive and rapid [1, 2]. This technique uses monoclonal antibodies to detect the CMV lower matrix phosphoprotein (pp65), an early antigen in virus replication, that is abundantly present in antigen-positive PMNs [2-5]. The CMV Brite Turbo assay can be completed within 2 hours of sample collection.

Principle of the test - immunofluorescence test -

The CMV Brite™ Turbo method consists of:

- direct lysis of peripheral blood erythrocytes
- preparation of cytospin slides
- fixation and permeabilization
- indirect immunofluorescence staining using monoclonal antibodies directed against CMV pp65 protein.
- reading and evaluation of results

The first step in the CMV Brite™ Turbo method involves direct lysis of the peripheral blood erythrocytes [6]. Following lysis the leukocytes are cytocentrifuged onto a slide, fixed and permeabilized to allow subsequent detection of pp65 antigen. The presence of pp65 is detected by the C10/C11 antibody cocktail and visualized by means of a specific secondary FITC-labeled antibody. CMV antigen-positive leukocytes exhibit homogeneous yellow-green polylobate nuclear staining when observed using a fluorescence microscope. The number of CMV antigen-positive cells is counted per duplicate stain.

Kit contains

Reagent A (10x)	Erythrocyte lysing solution – containing Ammonium chloride solution, sodium azide < 0,1% 10x concentrated: dilute 1:10 with demineralized water  WARNING	200 ml
Reagent B (5x)	Fixative solution – containing formaldehyde in PBS, sodium azide < 0,1% 5x concentrated: dilute 1:5 with PBS  WARNING	290 ml
Reagent C (5x)	Permeabilization solution – containing Igepal Ca-630, newborn calf serum in PBS, sodium azide < 0,1% 5x concentrated: dilute 1: 5 with PBS  WARNING	290 ml
Reagent D	Monoclonal antibody (mouse), Mix of C10/C11 (IgG ₁ /IgG ₂) against lower matrix protein pp65 containing sodium azide < 0,1% (Ready to use)	4 ml
Reagent E	FITC-conjugated sheep anti-mouse-immunoglobulins with Evans Blue – containing sodium azide < 0,1%. (Ready to use)	4 ml
Control Slide	CMV antigenemia control microscope slides. Control slide in a sealed pouch with desiccant. (Ready to use)	5 x 1

Laboratory material required and not included in the Kit

Laboratory centrifuge; 50 ml conical bottomed centrifuge tubes; Sterile pipettes, micropipette and tips; phosphate buffered saline (PBS), pH 7.4, Ca, Mg free; Hemocytometer or automated cell counter; Cytocentrifuge slides; Cytocentrifuge (such as Shandon Southern Products, Ltd., model Cytospin 3); Coplin jars or histology staining jars; Humid chamber; 37 °C incubator; Fluorescence microscope capable of 250x to 1000x magnification; Mounting medium (non-fluorescent, such as Citifluor, Glycerol PBS solution, UKC Chem Lab; or Immunoconcept Mounting

Medium, Catalogue # 111); Fume Hood; Micro cover glass; Stop watch/Timer.

Warning and precautions

- Do not incorporate reagents. Avoid contact with eyes and skin. All samples and materials used for the test must be treated as being potentially infectious and appropriate safety precautions taken. In the preparation of the CMV Brite™ Turbo Control Slides, leukocytes have been used obtained from a healthy human blood donor. Each donor sample has been tested and found non-reactive for the presence of antibodies to HIV-1, HIV-2, HCV and CMV as well as for HBsAg.
- Do not pipette with mouth. According to good laboratory practice wear gloves, laboratory coat and safety glasses. Liquids and non-combustible materials should be decontaminated with sodium hypochlorite (final concentration: 3%, activity time at least 30 minutes). Liquid waste which contains acids must be neutralized before disposal. All materials that are to be reused must be autoclaved for 1 hour at 121 °C.
- Reagent B contains formaldehyde, a highly toxic allergenic and potentially carcinogenic reagent, which should be handled in accordance with good laboratory practices using appropriate precautions. Avoid skin or eye contact. For detailed information please find the Safety Data Sheet on: www.iqproducts.nl.
- The test must be performed by well-trained and authorized laboratory technicians. Testing is performed under aseptic and microbiologically controlled conditions. Please contact the manufacturer if the original test kit is damaged

Regulatory Status

At this time, the CMV Brite™ Turbo Kit is registered as "in vitro diagnostic medical device" in Australia, Brasil, Peru, Saudi Arabia, Singapore, South Korea, the United States of America and in the countries that belong to the European Community. In all other countries it should be labeled "for research use only". This product is not approved for use in testing (i.e. screening) of blood or plasma donors.

Storage

Upon receipt, store reagents at 2-8 °C. Avoid direct sunlight. Reagents stored according to stated storage instructions are stable until the expiration date indicated on the label. For repeatedly testing store the reagents immediately after usage at 2-8 °C.

Processing of the blood sample

Collect between 3 to 5 ml venous blood into an EDTA-treated tube, using aseptic venipuncture. Send the sample to the laboratory without delay. The blood sample should be kept at room temperature (20-25 °C) until processing. Processing should be performed within 6 to 8 hours of sample collection since it has been shown that a decrease of antigen-positive cells (collected in heparin) can be found after storage [7-8, 11]. Therefore, immediate preparation of the slides should always be attempted. In patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count less than 200/mm³) at least 10 ml of blood may be required. If samples are to be transported, they must be packed in accordance with legal requirements for the transportation of infectious materials.

Test Procedure

The protocol has to be followed strictly. Unless stated otherwise, reagents (including PBS) should be at room temperature when used in the test procedure. Room temperature is defined as 20-25 °C. Allow control slides to equilibrate to room temperature prior to opening.

I. Preparation of leukocyte suspension

- Dilute Reagent A 1:10 in demineralized (distilled) water and allow to cool to 2-8 °C.
- Mix 2 ml blood with 30 ml of cold (+4 °C) diluted erythrocyte lysing solution in a 50 ml conical bottomed tube and incubate for 5 minutes at 2-8 °C.
- Centrifuge for 2 minutes at 1000xg (2500 rpm). Discard the supernatant.
- Repeat the cold lysing step if lysing of erythrocytes is not sufficient after the first time.
- Resuspend the cell pellet in 30 ml PBS.
- Centrifuge for 2 minutes at 1000xg (2500 rpm). Discard the supernatant.
- Resuspend the pellet in 1 ml PBS. (In patients with severe neutropenia re-suspension in as low as 0.2 ml may be required).

II. Cell counting

- Count cells using a Hemocytometer or automated cell counter.
- Adjust concentration to 2.0 x 10⁶ cells/ml by diluting in PBS.

III. Preparation of cytocentrifuge slides

- Centrifuge 100 μ l of the 2.0 x 10⁶ cells/ml suspension at approx. 600 rpm (54x g) for 4 minutes onto glass slides by cytocentrifuge.
- Prepare at least 3 slides per patient specimen (2 for testing, plus an additional slide for backup).
- Let slides dry for approximately 5 minutes.
- Circle cell area on the slide using a laboratory marker pen.
- Slides can be kept at room temperature overnight before fixation.

IV. Fixation and permeabilization

- Dilute fixative (reagent B) 1: 5 in PBS in a fume hood prior to use.
- Dilute permeabilization solution (reagent C) 1: 5 in PBS in a fume hood prior to use. (Do not reuse.)

- Immerse 2 slides in diluted reagent B for 5 minutes at room temperature in the fume hood.
- Dip slides 3 times in PBS (washing solution) and leave in the washing solution for 3 minutes.
- Immerse slides in diluted reagent C for 1 minute at room temperature.
- Dip slides 3 times in washing solution and place in fresh washing solution for 5 minutes (or any time up to 60 minutes). If staining with monoclonal antibody is to follow directly then proceed to step V.

To store slides:

If slides are to be stored then rinse in demineralized (distilled) water for 15 seconds. Let slides dry under the ventilator for approximately 20 minutes. Once dry, slides should be packed in aluminum foil and stored at 2-8 °C for 24 hours, or frozen at -80 °C.

V. Immunofluorescence staining

- From this point on, do not allow the cell preparations to dry out during the remainder of the staining procedure.
- CMV Brite™ Turbo Control slide in PBS for 1 or 2 minutes.
- Remove one slide at a time from the washing solution, carefully dry the area surrounding the cell spot.
- Apply 35 µl of C10/C11 MoAb solution (reagent D) incubate for 20 minutes at 37 °C in a humid chamber.
- Dip slides 3 times in washing solution (PBS) and put in fresh washing solution for 3 minutes.
- Remove one slide at a time from the washing solution, carefully dry the area surrounding the cell spot.
- Apply 35 µl conjugate (reagent E), incubate for 20 minutes at 37 °C in a humid chamber.
- Wash twice in fresh PBS and carefully rinse with tap water (3 times) and mount with mounting medium and a micro cover glass.

VI. Reading

Perform reading as soon as possible. Slides may be stored for up to 8 hours at 2-8 °C covered tightly in order to minimize fading. Perform microscopic evaluation using an immunofluorescence microscope at 400x magnification. A higher magnification of 1000x may be used to increase resolution. (See note on recommendations for microscope and fluorescence cube under "Laboratory material and equipment".) Scan the whole surface of the spot. Two spots should be scanned per patient. Positive cells show homogenous yellow-green polylobate nuclear staining. Negative cells show no yellow-green nuclear staining. Equivocal readings due to artifacts may occur rarely (less than 5%).

The most common artifact is due to eosinophils. They are recognized by a nonspecific cytoplasmic staining, with the nucleus appearing as black holes, often spectacle-shaped. The cytoplasm may appear dull and more yellow. If all cells appear greenish, this represents an artifact, which may be associated with some types of patients and is very rare.

A greenish staining of cells at the periphery of the spot only, is not considered positive. This may occur if the spot has started to dry out during incubation with either monoclonal antibody solution or conjugate solution. Be sure to incubate in a humid chamber and check that the whole cell spot is covered with the reagent.

If slides are not interpretable due to equivocal readings of artifacts, stain backup slide(s) or if unresolved obtain and test an additional specimen.

Quality Control

The positive (fixed CMV lower matrix protein pp65 antigen-positive cells mixed with antigen-negative leukocytes) and negative (fixed CMV antigen-negative leukocytes) control slides are provided with the kit. The slides are only used to check the staining procedure and do not influence the diagnostic value of the kit. The positive control must demonstrate appropriate staining before patient specimens can be evaluated. The positive control should exhibit homogeneous yellow-green staining of positive cells with round morphology (nucleus is not visible). The negative control should show no yellow-green staining. Despite the fact that the quality procedures are followed strictly, single positive cells could be observed in the negative control. In such cases the staining run should **not** be considered invalid. The single positive cells on the negative control do not mean that the slide with patient material cannot be interpreted.

Choice of microscope

Selecting the correct filter cube configuration, which matches the fluorochrome in use, is important. This will vary for each microscope manufacturer. Select the correct combination for FITC use, such as the Olympus BX-40 or BX-60 microscope with: Fluorescence cube (U-MNB), Excitation wavelength (470-490 nm), Emission wavelength (> 515 nm).

Reading and interpretation of result

Results of evaluation of patient specimen slides are qualitative.

Positive result: one or more CMV antigen-positive cells present per duplicate stain. **Negative result:** no CMV antigen-positive cells present per duplicate stain. A minimum of approximately 50,000 specimen cells should be present in order to determine that a result is negative. If equivocal readings due to artifacts occur on both duplicate stains, the results should not be interpreted. Stain back-up slides or obtain and test an additional patient specimen.

Limitations of the procedure

Detection of CMV pp65 lower matrix, early structural protein should be performed by laboratories experienced in immunocytochemical techniques. Leukocyte preparation should be performed by personal experienced in aseptic techniques. The efficacy of the CMV Brite™ Turbo Kit with samples other than human blood leukocytes has not been established. Test

performance characteristics have been established using the CMV Brite™ Kit (EDTA and heparin specimens) and validated in internal studies using the CMV Brite™ Turbo Kit (EDTA specimens only). The CMV Brite™ Turbo Kit is intended for use only with immunofluorescent microscopy and not for use with flow cytometry. The type and condition of the instrumentation used will influence the visual appearance of the image obtained. The reaction may vary due to the type of microscope employed, the light source, age of the bulb, filter assembly and filter thickness, differences in sensitivity of the antigen substrate, or the assay procedure used. Each laboratory should establish its own criteria for the reading of patient specimens using appropriate controls. The detection and confirmation of CMV pp65 lower matrix, early structural protein in peripheral blood leukocytes is not diagnostic of symptomatic illness, since CMV pp65 may be present for a significant period following acute infection and patients with CMV antigenemia (especially low levels) may have asymptomatic illness. The are many published reports of patients who are antigenemia-negative and viremia-positive and some of these patients may have CMV disease. Thus, a negative antigenemia test does not absolutely exclude CMV infection or disease. The CMV Brite™ Turbo Kit is not intended for antiviral drug monitoring. Test performance characteristics have not been established using neonatal specimens. A decrease can be noted of antigen-positive cells (collected in heparin) per slide after storage [7-8, 11]. Therefore, immediate preparation of the slides should always be attempted. The maximal specimen storage time at room temperature has not been determined. In patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count less than 200/mm³) at least 10 ml of blood may be required. Since the monoclonal antibodies have been prepared using a prototype strain, they may not detect all antigenemic or new strains of CMV. For example, monoclonal antibodies may fail to detect strains of CMV which have undergone minor amino acid changes in the target epitope region. Test performance characteristics have not been established using specimens collected in heparin.

Performance characteristics

The CMV Brite™ Kit was compared to CMV virus detection in conventional culture (CC) and shell vial culture (SV) using human peripheral blood leukocytes. 300 clinical samples were evaluated in comparison to conventional culture (CC) and shell vial culture (SV) [9]. A total of 300 venous blood samples were collected from transplant recipients (159 allogeneic bone marrow and 47 solid organ), 85 HIV positive/AIDS patients, and 9 immunocompetent patients. 92 samples (30.7%) were determined to be CMV positive by the CMV Brite™ Kit. In random blood donor populations, the number of specimens found repeatedly reactive for CMV antigenemia by the CMV Brite™ Kit has typically been 0%. Note: The performance characteristics have been established using the CMV Brite™ Kit and validated in internal studies using the CMV Brite™ Kit Turbo Kit.

Comparison of CMV Brite™ Kit with CC and SV

CC/SV	CMV Brite Kit		
	+	-	total
+	31	3	34
-	61	205	266
total	92	208	300

Sensitivity: 31/34 = 91.2% (95% CI = 81.4 to 100%)

Specificity: 205/266 = 77.1% (95% CI = 71.9 to 82.2%)

The performance of the CMV Brite™ Turbo Kit was validated in a study of 183 patient samples. The patient samples included 173 organ transplant patients, 9 immunocompetent patients and 1 HIV positive patient sample. Each patient was tested in parallel with the CMV Brite™ and the CMV Brite™ Turbo Kits. The results of this validation study are provided in the table below.

CMV Brite™ Turbo Kit	CMV Brite™ Kit		
	+	-	Total numbers
+	43	7	50
-	6	127	133
Total numbers	49	134	183

Sensitivity: 43/49 = 87.8% (95% CI = 78.4 to 97.1%)

Specificity: 127/134 = 94.8% (95% CI = 90.9 to 98.6%)

Cross reactivity

For the analysis of cross reactivity clinical isolates of the following viruses were tested: Herpes virus type 1 and type 2, Varicella-zoster virus, Adenovirus 2, 4 and 5, Parainfluenza virus 1, 2 and 3, Respiratory syncytial virus, Poliovirus 3 (wild type 3), Echovirus 11, Echovirus 30, Epstein-Barr virus (laboratory strain P3HR1), Human herpes virus type 6 (laboratory strain GS), Human immunodeficiency virus (type 1 commercially available IF slides). No cross reactivity was observed except for a weak positive reaction with six of the seven HSV-1 isolates in the shell vial assay. The weak staining observed with the six HSV-1 isolates was cytoplasmic (i.e., seen only outside the nucleus, in a limited number of small foci), similar to the IF pattern usually found with HSV-1 monoclonal antibodies. The weak staining observed may have been due to Fc receptors being expressed by the HSV-1 infected cells in the shell vial assay. Subsequent analysis concluded that there is no evidence of cross reactivity between HSV and the CMV antigenemia assay using the C10/C11 monoclonal antibody cocktail.

Literature

- Van der Bij, W., Schirm, J., Torensma, R., Van Son, W.J., Tegzess, A.M., The, T.H. (1988) Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. J. Clin. Microbiology **26**, 2531 - 2535.

2. Grefte, J.M.M., Van der Gun, B.T.F., Schmolke, S., Van der Giessen, M., Van Son, W.J. and The, T.H. (1992). The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. *J.Gen.Virol.* **73**, 2923-2932.
3. Gerna, G., Revello, M.G., Percivalle, E., Zavattoni, M., Parea, M., Battaglia, M. (1990). Quantification of human cytomegalovirus viremia by using monoclonal antibodies to different viral proteins. *J. Clin. Microbiology* **28**, 2681 - 2688.
4. Revello, M.G., Percivalle, E., Di Matteo, A., Morini, F., Gerna, G. (1992). Nuclear expression of the lower matrix protein of human cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of immunocompromised viremic patients. *J. Gen Virol* **73**, 437 - 442.
5. Gerna, G., Revello, M.G., Percivalle, E., Morini, F. (1992). Comparison of different immunostaining techniques and monoclonal antibodies to the lower matrix phosphoprotein (pp65) for optimal quantitation of human cytomegalovirus antigenemia. *J. Clin. Microbiology* **30**, 1232 - 1237.
6. Ho, S.K.N., Lo, C-Y., Cheng, I.K.P. and Chan, T-M., (1998) Rapid cytomegalovirus pp65 antigenemia assay by direct Erythrocyte Lysis and Immunofluorescence Staining. *J. Clin. Microbiology.* **36**, 638-640.
7. Boeckh, M., Woogerd, P.M., Stevens-Ayers, T., Ray, C.G., and Bowden, R.A. (1994). Factors influencing detection of quantitative Cytomegalovirus antigenemia. *J.Clin. Microbiology* **32**, 832-834.
8. Landry, M.L., Ferguson D., Cohen, S., Huber, K., and Wetherill, P. (1995). Effect of delayed specimen processing on Cytomegalovirus antigenemia test results. *J.Clin. Microbiology* **33**, 257-259.
9. Landry, M.L., Ferguson, D., Stevens-Ayers, T., De Jonge, M.W.A., and Boeckh, M. (1996). Evaluation of CMV Brite™ Kit for detection of Cytomegalovirus pp65 antigenemia in peripheral blood leukocytes by immunofluorescence. *J.Clin. Microbiology* **34**, 1337-1339.
10. NEN EN ISO 15223-1 Medical devices - Symbols to be used with medical device labels, labeling and information to be supplied – Part 1: General requirements.
11. Niubò, J., Pérez, J.L., Carvajal, A., Ardanuy, C. and Martín, R. (1994). Effect of delayed processing of blood samples on performance of cytomegalovirus antigenemia assay. *J.Clin. Microbiology* **32**, 1119-1120.

Explanation of used symbols

	Consult instructions for use
	Catalogue number
	Sufficient for
	In Vitro Diagnostic medical device
	Caution, consult accompanying document
	Keep away from (sun)light
	Biological risks
	Temperature limitation (°C)
	For Research Use Only
	Batch code
	Use by yyyy-mm-dd
	Manufacturer
	Authorized Representative in the European Community

Contact information

IQ Products BV

www.iqproducts.nl

Rozenburglaan 13a
9727 DL Groningen
The Netherlands
T +31 (0)50 5757000
marketing@iqproducts.nl

CMV Brite™ Turbo Kit

Antigenemia rápida para pp65 CMV para detecção de infecção activa por CMV

[REF] VIR-CMV 110 ▽ 110 Testes [IVD] CE 0344
[REF] VIR-CMV 110 BDC ▽ 110 Testes [IVD] 510(k) #991650

Finalidade de utilização

O CMV Brite™ Turbo Kit destina-se à rápida detecção qualitativa e não automatizada da proteína pp65 da matriz inferior do Citomegalovírus humano (CMV) por imunofluorescência indirecta através de microscopia em leucócitos isolados de sangue periférico obtidos de sangue periférico humano anticoagulado com ácido etilenodiaminatetracético (EDTA) ou heparina. A detecção de CMV pp65 em células sanguíneas periféricas humanas auxilia para o diagnóstico da infecção aguda ou reactivada por CMV.

Resumo e explicação

As infecções por CMV (citomegalovírus humano) um vírus β -herpes, estão disseminadas por todo o mundo (taxa de prevalência de 40-100%). Embora uma infecção por CMV progrida assintomaticamente na maioria das pessoas imunocompetentes, pode causar graves complicações em pessoas cujo sistema imunitário esteja debilitado ou ainda não completamente desenvolvido (hepatite, retinite, pneumonia, etc.). O CMV é o agente patogénico mais frequente em infecções congénitas. Aproximadamente 10% das crianças infectadas congenitamente por CMV apresentam sintomas ao nascimento (icterícia, hepatosplenomegalia, petéquia e coriorretinite). Outros grupos de pacientes para quem uma infecção aguda por CMV representa uma grave ameaça são pacientes com transplantes de órgãos e medula óssea, e pacientes com SIDA. O ensaio de antigenemia para CMV foi desenvolvido utilizando um *cocktail* de dois anticorpos monoclonais (C10/C11) dirigidos contra a pp65 [2]. O ensaio de antigenemia para CMV é importante para o diagnóstico da infecção activa por CMV. As culturas em frasco estéril (shell vial) fornecem resultados após 1 a 2 dias, mas não são sensíveis à detecção de CMV em amostras de sangue. Por oposição, a detecção do antígeno CMV em células (antigenemia CMV) polimorfonucleares de sangue periférico (PMN) é sensível e rápida [1, 2]. Esta técnica utiliza anticorpos monoclonais para detectar a fosfoproteína da matriz inferior do CMV (pp65), um antígeno precoce na replicação de vírus, de presença abundante nos PMNs positivos ao antígeno [2-5]. O ensaio CMV Brite Turbo pode ser concluído em 2 horas após a colheita da amostra.

Princípio do teste - teste de imunofluorescência -

O método CMV Brite™ Turbo consiste em:

- lise directa de eritrócitos de sangue periférico
- preparação de lâminas de Cytospin
- fixação e permeabilização
- coloração de imunofluorescência indirecta utilizando anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína pp65 do CMV
- leitura e avaliação dos resultados

O primeiro passo do método CMV Brite™ Turbo implica a lise directa de eritrócitos de sangue periférico [6]. Após a lise, os leucócitos são citocentrifugados numa lâmina, fixados e permeabilizados para permitir a subsequente detecção do antígeno pp65. A presença de pp65 é detectada pelo *cocktail* de anticorpos C10/C11 e visualizada através de um anticorpo secundário específico rotulado FITC. Os leucócitos positivos ao antígeno CMV apresentam coloração nuclear polilobada amarela-esverdeada homogénea quando observada utilizando um microscópio de fluorescência. O número de células positivas ao antígeno CMV é contabilizado por coloração duplicada.

Kit contém

Reagente A (10x)	Solução de lise de eritrócitos - Solução de cloreto de amónio, azida de sódio < 0,1%. 10x concentrado: Diluir 1:10 com água desmineralizada.	200 ml
Reagente B	Solução fixadora - formaldeído em PBS, azida de sódio < 0,1%. 5x concentrado: diluir 1:5 com PBS.	290 ml
Reagente C	Solução de permeabilização - Igepal Ca-630, soro de vitelo recém-nascido em PBS, azida de sódio < 0,1%. 5x concentrado: diluir 1: 5 com PBS	290 ml
Reagente D	Anticorpo monoclonal (rato), Mistura de C10/C11 (IgG1/IgG1) contra proteína pp65 de matriz inferior. Azida de sódio < 0,1% (Pronto a utilizar)	4 ml
Reagente E	Imunoglobulinas de ovelha anti-rato conjugadas com FITC e Azul de Evans, azida de sódio < 0,1%. (Pronto a utilizar)	4 ml
Lâmina de Controlo	Lâminas de microscópio para controlo de antigenemia CMV. Lâmina de controlo em bolsa selada com dissecante. (Pronto a utilizar)	5 x 1

Material de laboratório necessário mas não incluído no Kit

Centrifugadora de laboratório; tubos de centrifugação com fundo cónico de 50 ml; Pipetas estéreis, micropipeta e pontas; solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7.4, Ca, sem Mg; Hemocitómetro ou contador automático de células; Lâminas de citocentrifugação; Citocentrifugadora (como o modelo Cytospin 3 de Shandon Southern Products, Ltd.); Jarros de Coplin ou de coloração histológica; Câmara

húmida; incubadora a 37 °C; Microscópio de fluorescência com ampliação de 250x a 1000x; Suporte (não fluorescente, como o CITI FLUOR, solução de Glicerol e PBS, UKC Chem Lab; ou Suporte Immunoconcept, Catálogo # 111); Hotte (sistema de filtração); Lamelas; Cronómetro/ Temporizador.

Aviso e precauções

- Não incorpore reagentes. Evite o contacto com os olhos e a pele. Todas as amostras e materiais utilizados para o teste devem ser considerados potencialmente infecciosos e devem ser tomadas as devidas precauções de segurança. Para a preparação de Lâminas de Controlo do CMV Brite™ Turbo foram utilizados leucócitos obtidos de um dador de sangue humano saudável. Cada amostra de dador foi testada e obteve resultados negativos para a presença de anticorpos para HIV-1, HIV-2, HCV e CMV, bem como para HBsAg.
- Não pipete com a boca. Em conformidade com as boas práticas laboratoriais, utilize luvas, bata e óculos de protecção. Os líquidos e materiais não combustíveis devem ser descontaminados com hipoclorito de sódio (concentração final: 3%, tempo de actividade de pelo menos 30 minutos). Os resíduos líquidos que contenham ácidos devem ser neutralizados antes de serem eliminados. Todos os materiais reutilizáveis devem ser autoclavados durante 1 hora a 121 °C.
- Reagente B contém menos de 9.3% de formaldeído. O formaldeído é um alergénico altamente tóxico e reagente potencialmente carcinogénico, que deve ser manuseado em conformidade com as boas práticas laboratoriais tomando as devidas precauções. Evite o contacto com os olhos e a pele. Para informações detalhadas, consulte a Ficha de Dados de Segurança em: www.iqproducts.nl.
- O teste deve ser efectuado por técnicos de laboratório qualificados e autorizados. Os testes são efectuados em condições assépticas e de controlo microbiológico. Contacte o fabricante se o kit de testes original estiver danificado.

Estatuto Regulamentar

Neste momento, o CMV Brite™ Turbo Kit é registado como "in vitro dispositivo médico de diagnóstico" na Austrália, Brasil, Peru, Arábia Saudita, Singapura, Coreia do Sul, Estados Unidos da América e nos países que pertencem à Comunidade Europeia. Em todos os outros países, devem ser rotulados como "somente para uso em pesquisa". Este produto não é aclarado pelo (aprovação) para utilização em ensaios (por exemplo, triagem) dos dadores de sangue ou plasma.

Armazenamento

Após a recepção, armazene os reagentes entre 2-8 °C. Evite a exposição directa à luz solar. Os reagentes armazenados em conformidade com as instruções de armazenamento indicadas permanecem estáveis até ao fim da data de validade indicada no rótulo. Em caso de testes sucessivos, armazene imediatamente os reagentes após a sua utilização entre 2-8 °C.

Processamento da amostra sanguínea

Proceda à colheita de 3 a 5 ml de sangue venoso num tubo tratado com EDTA, utilizando punção venosa asséptica. Envie a amostra para o laboratório sem demoras. A amostra sanguínea deve ser mantida à temperatura ambiente (20-25 °C) até ao processamento. O processamento deve ser efectuado entre 6 a 8 horas após a colheita da amostra, dado que foi demonstrado que pode ocorrer uma diminuição das células positivas ao antígeno (colhidas em heparina) após o armazenamento [7-8, 11]. Por isso, deve efectuar-se a preparação imediata das lâminas sempre que possível. Em pacientes com neutropenia grave (quantidade total de neutrófilos inferior a 200/mm³) podem ser necessários pelo menos 10 ml de sangue. Se as amostras forem transportadas, têm de ser acondicionadas de acordo com os requisitos legais para o transporte de materiais infecciosos.

Procedimento de Teste

O protocolo tem de ser seguido à risca. Excepto se mencionado o contrário, os reagentes (incluindo PBS) devem estar à temperatura ambiente quando utilizados no procedimento de teste. A temperatura ambiente está definida entre 20-25 °C. Deixe as lâminas de controlo atingirem a temperatura ambiente antes de abri-las.

I. Preparação da suspensão de leucócitos

- Diluir o reagente A 1:10 em água desmineralizada (destilada) e permitir o arrefecimento até 2-8 °C.
- Misturar 2 ml de sangue com 30 ml de solução de lise para eritrócitos diluída fria (2-8 °C) num tubo de fundo cónico de 50 ml e incubar durante 5 minutos a 2-8 °C.
- Centrifugar durante 2 minutos a 1000xg (2500 rpm). Eliminar o sobrenadante.
- Repetir o passo de lise fria se a lise de eritrócitos não for suficiente após a primeira vez.
- Suspender novamente o sedimento de células em 30 ml de PBS.
- Centrifugar durante 2 minutos a 1000xg (2500 rpm). Eliminar o sobrenadante.
- Suspender novamente o sedimento em 1 ml PBS. (Em pacientes com neutropenia grave, pode ser necessário um volume mais baixo, de até 0.2 ml, para a resuspensão).

II. Contagem de células

- Contar células utilizando um Hemocitómetro ou um contador automático de células.
- Ajustar a concentração para 2.0 x 10⁶ células/ml através de diluição em PBS.

III. Preparação das lâminas de citocentrifugação

- Centrifugar 100 µl da suspensão de 2.0×10^6 células/ml a aprox. 600 rpm (54x g) durante 4 minutos em lamelas de vidro por citocentrifugação.
- Preparar, pelo menos, 3 lâminas por amostra de paciente (2 para testar e uma adicional de reserva).
- Deixar secar as lâminas durante aprox. 5 minutos.
- Delimitar a área das células na lâmina utilizando um marcador de laboratório.
- As lâminas devem ser mantidas à temperatura ambiente uma noite antes da fixação.

IV. Fixação e permeabilização

- Diluir a solução fixadora (reagente B) 1: 5 em PBS numa hotte antes da utilização.
- Diluir a solução de permeabilização (reagente C) 1: 5 em PBS numa hotte antes da utilização. (Não reutilizar.)
- Mergulhar 2 lâminas em reagente B diluído durante 5 minutos à temperatura ambiente na hotte.
- Mergulhar as lâminas 3 vezes em PBS (solução de lavagem) e deixar na mesma solução de lavagem durante 3 minutos.
- Mergulhar as lâminas em reagente C diluído durante 1 minuto à temperatura ambiente.
- Mergulhar as lâminas 3 vezes na solução de lavagem e colocar em nova solução de lavagem durante 5 minutos (ou qualquer período até 60 minutos). Se a coloração com anticorpo monoclonal for efectuada em seguida, prossiga para o passo V.

Para armazenar lâminas:

Se armazenar as lâminas, lave-as em água desmineralizada (destilada) durante 15 segundos. Deixar secar as lâminas sob a hotte durante aprox. 20 minutos. Uma vez secas, as lâminas devem ser embaladas em folha de alumínio e armazenadas a 2-8 °C durante 24 horas ou congeladas a -80 °C.

V. Coloração de imunofluorescência

- A partir deste ponto, não permitir a secagem das preparações de células até ao fim do procedimento de coloração.
- Lâmina de controlo CMV Brite™ Turbo. Hidratar novamente a lâmina de controlo em PBS durante 1 ou 2 minutos.
- Remover uma lâmina de cada vez da solução de lavagem e secar cuidadosamente a área em torno da concentração celular.
- Aplicar 35 µl de solução MoAb C10/C11 (reagente D) e incubar durante 20 minutos a 37 °C numa câmara húmida.
- Mergulhar as lâminas 3 vezes em solução de lavagem (PBS) e colocar em solução de lavagem nova durante 3 minutos.
- Remover uma lâmina de cada vez da solução de lavagem e secar cuidadosamente a área em torno da concentração celular.
- Aplicar 35 µl de conjugado (reagente E) e incubar durante 20 minutos a 37 °C numa câmara húmida.
- Lavar duas vezes em PBS novo, lavar cuidadosamente com água da torneira (3 vezes) e colocar em suporte próprio e cobrir com uma lamela.

VI. Leitura

Efectuar a leitura assim que possível. As lâminas podem ser armazenadas até 8 horas a 4 °C se forem cobertas hermeticamente para minimizar a descoloração. Efectuar a avaliação microscópica utilizando um microscópio de imunofluorescência com ampliação a 400x. É possível utilizar uma ampliação superior de 1000x para aumentar a resolução. (Consultar nota em recomendações para cubo de microscópio e de fluorescência em "Material e equipamento de laboratório"). Analise toda a superfície da concentração. Devem ser observadas duas concentrações por paciente. As células positivas apresentam uma coloração nuclear polilobada amarela-esverdeada homogénea. As células negativas não apresentam uma coloração nuclear amarela-esverdeada. Leituras ambíguas resultantes de artefactos podem ocorrer raramente (menos de 5%).

O artefacto mais comum deve-se a eosinófilos. São reconhecidos por uma coloração citoplasmática não específica, com o núcleo semelhante a buracos negros, frequentemente em forma de óculos. O citoplasma pode apresentar-se parado e mais amarelado. Se todas as células se apresentarem esverdeadas, isso representa um artefacto que pode ser associado a alguns tipos de pacientes, e que é muito raro.

Uma coloração esverdeada de células apenas na periferia da concentração não é considerada como resultado positivo. Isto pode ocorrer se a concentração tiver começado a secar durante a incubação, na solução de anticorpos monoclonais ou na solução conjugada. Assegurar a incubação numa câmara húmida e verificar se toda a concentração celular está coberta pelo reagente.

Se não for possível interpretar as lâminas devido a leituras ambíguas de artefactos, corar a (blhjanssen fcpertos) lâmina(s) de reserva; se permanecer a ambiguidade, obter e testar nova amostra.

Controlo de Qualidade

As lâminas de controlo positivo (proteína de matriz inferior de CMV fixa pp65 células positivas para antígenos misturadas com leucócitos negativos para antígenos) e negativo (leucócitos fixos negativos para antígenos de CMV) são fornecidas no kit. Os slides são utilizados apenas para verificar o procedimento de coloração e não influenciam o diagnóstico do kit. O controlo positivo deve demonstrar coloração adequada antes da avaliação das amostras dos doentes.

O controlo positivo deve apresentar coloração amarelo-verde homogéneo de células positivas com morfologia redonda (núcleo não é visível). O controlo negativo não deve apresentar coloração amarelo-esverdeado. Apesar do facto dos procedimentos de qualidade sejam respeitados rigorosamente, poderiam ser observadas células positivas no controle negativo. Nesses casos, a coloração não deve ser considerada inválida. As células individuais positivas sobre o controle negativo não significa que a lâmina com material de paciente não possa ser interpretado.

Escolha do microscópio

É importante seleccionar a configuração correcta do cubo cujo filtro corresponda ao fluorocromo a utilizar. Isto varia consoante a marca do microscópio. Seleccionar a combinação correcta para utilização de FITC, como o microscópio Olympus BX-40 ou BX-60 com: Cubo de fluorescência (U-MNB), Comprimento de onda de excitação (470-490 nm), Comprimento de onda de emissão (> 515 nm).

Leitura e interpretação do resultado

Os resultados da avaliação das lâminas de amostras de pacientes são qualitativos. **Resultado positivo:** presença de uma ou mais células positivas ao antígeno CMV por coloração duplicada. **Resultado negativo:** inexistência de células positivas ao antígeno CMV por coloração duplicada. Deve existir um mínimo de aprox. 50.000 células na amostra para determinar que um resultado é negativo. Se ocorrer leituras ambíguas devido a artefactos em ambas as colorações duplicadas, os resultados não devem ser interpretados. Corar as lâminas de reserva ou obter e testar nova amostra do paciente.

Limitações do procedimento

A detecção da proteína estrutural precoce pp65, da matriz inferior do CMV, deve ser efectuada por laboratórios com experiência em técnicas imunocitoquímicas.

A preparação de leucócitos deve ser efectuada por pessoal técnico com experiência em técnicas assépticas. A eficácia do CMV Brite™ Turbo Kit com amostras que não leucócitos de sangue humano ainda não foi determinada. As características de desempenho do teste foram determinadas utilizando o CMV Brite™ Kit (amostras de EDTA e heparina) e validadas em estudos internos utilizando o CMV Brite™ Turbo Kit (apenas amostras de EDTA). O CMV Brite™ Turbo Kit destina-se apenas à utilização com microscopia de imunofluorescência e não para utilização com citometria de fluxo. O tipo e a condição dos instrumentos utilizados influenciam o aspecto visual da imagem obtida. A reacção pode variar consoante o tipo de microscópio utilizado, fonte de luz, uso da lâmpada, sistema e espessura dos filtros, diferenças na sensibilidade do substrato antígeno ou procedimento de ensaio utilizado. Cada laboratório deve estabelecer os próprios critérios de leitura de amostras de pacientes utilizando os controlos adequados. A detecção e confirmação da proteína estrutural precoce pp65, da matriz inferior do CMV, em leucócitos de sangue periférico não constitui diagnóstico de doença sintomática, dado que a pp65 do CMV pode estar presente durante um período de tempo significativo após uma infecção aguda, e pacientes com antigenemia CMV (especialmente baixos níveis) podem ter doença assintótica. Existem muitos estudos publicados de pacientes que têm antigenemia negativa e viremia positiva, e alguns destes pacientes podem ter doença por CMV. Assim sendo, um teste de antigenemia negativa não exclui absolutamente infecção ou doença por CMV. O CMV Brite™ Turbo Kit não se destina à monitorização de medicamentos antivirais. As características de desempenho do teste ainda não foram determinadas utilizando amostras neonatais. Pode ser observada uma diminuição de células positivas ao antígeno (colhidas em heparina) por lâmina após o armazenamento [7-8, 11]. Por isso, deve efectuar-se a preparação imediata das lâminas sempre que possível. O tempo máximo de armazenamento de amostras à temperatura ambiente ainda não foi determinado. Em pacientes com neutropenia grave (quantidade total de neutrófilos inferior a $200/\text{mm}^3$) podem ser necessários pelo menos 10 ml de sangue. Dado que os anticorpos monoclonais foram preparados utilizando uma estirpe protótipo, podem não detectar todos os antígenos ou novas estirpes de CMV. Por exemplo, os anticorpos monoclonais podem não detectar estirpes de CMV que tenham sofrido pequenas alterações de aminoácidos na região do epitopo alvo. As características de desempenho do teste ainda não foram determinadas utilizando amostras colhidas em heparina.

Características de desempenho

O CMV Brite™ Kit foi comparado à detecção do vírus CMV em cultura convencional (CC) e em cultura em frasco estéril (SV, shell vial) utilizando leucócitos de sangue periférico humano. Foram avaliadas 300 amostras clínicas em comparação com cultura convencional (CC) e cultura em frasco estéril (SV) [9]. Foi colhido um total de 300 amostras de sangue venoso de pacientes transplantados (159 de medula óssea alogénica e 47 de órgãos sólidos), 85 pacientes com HIV positivo/SIDA e 9 pacientes imunocompetentes. O CMV Brite™ Kit determinou 92 amostras (30,7%) positivas ao CMV. Em populações de dadores de sangue aleatórios, o número de amostras consideradas repetidamente reactivas à antigenemia CMV pelo CMV Brite™ Kit foi habitualmente 0%. Nota: As características de desempenho foram estabelecidas utilizando o CMV Brite™ Kit e validadas em estudos internos utilizando o CMV Brite™ Kit Turbo Kit.

Comparação do CMV Brite™ Kit com CC e SV

CC/SV	CMV Brite Kit		total
	+	-	
+	31	3	34
-	61	205	266
total	92	208	300

Sensibilidade: $31/34 = 91,2\%$ (95% CI = 81.4 to 100%)

Especificidade: $205/266 = 77,1\%$ (95% CI = 71.9 to 82.2%)

O desempenho do CMV Brite™ Turbo Kit foi validado num estudo de 183 amostras de pacientes. As amostras de pacientes incluíam 173 pacientes com transplante de órgãos, 9 pacientes imunocompetentes e 1 amostra de paciente HIV positivo. Cada paciente foi testado em paralelo com o CMV Brite™ Kit e o CMV Brite™ Turbo Kit.

Os resultados deste estudo de validação são fornecidos na tabela seguinte.

CMV Brite™ Turbo Kit	CMV Brite™ Kit		
	+	-	Total
+	43	7	50
-	6	127	133
Total	49	134	183

Sensibilidade: $43/49 = 87.8\%$ (95% CI = 78.4 to 97.1%)

Especificidade: $127/134 = 94.8\%$ (95% CI = 90.9 to 98.6%)

Reatividade cruzada

Foram testados os seguintes isolados clínicos de vírus para a análise de reatividade cruzada: Vírus herpes tipo 1 e tipo 2, Vírus varicela-zoster, Adenovírus 2, 4 e 5, Vírus parainfluenzae 1, 2 e 3, Vírus sincial respiratório, Poliovírus 3 (tipo selvagem 3), Ecovírus 11, Ecovírus 30, Vírus Epstein-Barr (estirpe laboratorial P3HR1), Vírus herpes humano tipo 6 (estirpe laboratorial GS), Vírus da imunodeficiência humana (tipo 1, lâminas IF disponíveis no mercado). Não foi observada reatividade cruzada, à excepção de uma fraca reacção positiva em seis dos sete isolados HSV-1 no ensaio de frasco estéril. A coloração fraca observada nos seis isolados HSV-1 era citoplásmica (observada apenas fora do núcleo, num número limitado de pequenos focos), similar ao padrão IF habitualmente encontrado com anticorpos monoclonais HSV-1. É possível que a coloração fraca observada seja devida à expressão dos receptores Fc pelas células infectadas com HSV-1 no ensaio de frasco estéril. Uma análise subsequente concluiu não existirem provas de reatividade cruzada entre o HSV e o ensaio de antigenemia para CMV utilizando o *cocktail* de anticorpos monoclonais C10/C11.

Literatura

- Van der Bij, W., Schirm, J., Torensma, R., Van Son, W.J., Tegzess, A.M., The, T.H. (1988) Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. J. Clin. Microbiology **26**, 2531 - 2535.
- Grefte, J.M.M., Van der Gun, B.T.F., Schmolke, S., Van der Giessen, M., Van Son, W.J. and The, T.H. (1992). The lower matrix protein pp65 is the principal viral antigen present in peripheral blood leukocytes during an active cytomegalovirus infection. J.Gen.Virol. **73**, 2923-2932.
- Gerna, G., Revello, M.G., Percivalle, E., Zavattoni, M., Parea, M., Battaglia, M. (1990). Quantification of human cytomegalovirus viremia by using monoclonal antibodies to different viral proteins. J. Clin. Microbiology **28**, 2681 - 2688.
- Revello, M.G., Percivalle, E., Di Matteo, A., Morini, F., Gerna, G. (1992). Nuclear expression of the lower matrix protein of human cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of immunocompromised viremic patients. J. Gen Virol **73**, 437 - 442.
- Gerna, G., Revello, M.G., Percivalle, E., Morini, F. (1992). Comparison of different immunostaining techniques and monoclonal antibodies to the lower matrix phosphoprotein (pp65) for optimal quantitation of human cytomegalovirus antigenemia. J. Clin. Microbiology **30**, 1232 - 1237.
- Ho, S.K.N., Lo, C-Y., Cheng, I.K.P. and Chan, T-M., (1998) Rapid cytomegalovirus pp65 antigenemia assay by direct Erythrocyte Lysis and Immunofluorescence Staining. J. Clin. Microbiology. **36**, 638-640.
- Boeckh, M., Woogerd, P.M., Stevens-Ayers, T., Ray, C.G., and Bowden, R.A. (1994). Factors influencing detection of quantitative Cytomegalovirus antigenemia. J.Clin.Microbiology **32**, 832-834.
- Landry, M.L., Ferguson D., Cohen, S., Huber, K., and Wetherill, P. (1995). Effect of delayed specimen processing on Cytomegalovirus antigenemia test results. J.Clin.Microbiology **33**, 257-259.
- Landry, M.L., Ferguson, D., Stevens-Ayers, T., De Jonge, M.W.A., and Boeckh, M. (1996). Evaluation of CMV Brite™ Kit for detection of Cytomegalovirus pp65 antigenemia in peripheral blood leukocytes by immunofluorescence. J.Clin.Microbiology **34**, 1337-1339.
- NEN EN ISO 15223-1 dispositivos médicos - Símbolos para ser usado com rótulos de dispositivos médicos, rotulagem e informação a ser fornecida - Parte 1: Requisitos gerais.
- Niubò, J., Pérez, J.L., Carvajal, A., Ardanuy, C. and Martín, R. (1994). Effect of delayed processing of blood samples on performance of cytomegalovirus antigenemia assay. J.Clin.Microbiology **32**, 1119-1120.

Explicação dos símbolos utilizados



Consulte as instruções de utilização



Referência de catálogo



Suficiente para



Dispositivos médicos de diagnóstico in Vitro



Atenção, consulte a documentação incluída



Manter afastado da luz (solar)



Risco biológico



Limite de temperatura (°C)



Pesquisa somente para uso



Código do lote



Prazo de validade



Fabricante



Representante autorizado na Comunidade Europeia

Informações de contato

IQ Products BV

www.iqproducts.nl

Rozenburglaan 13a
9727 DL Groningen
The Netherlands
T +31 (0)50 5757000
marketing@iqproducts.nl

© 2025 - Produtos de IQ Products bv. Todos os direitos reservados. Nenhuma parte dessas obras pode ser reproduzida em qualquer forma, sem permissões.

Current version + release date	Version 5 01-11-2025 (DD-MM-YYYY)
Previous version	Version 4
Changes	1. The CE symbol is no longer shown in italics 2. hazard symbols of reagent B have been updated 3. re-arranged information on front page 4. Lay-out of table 'Kit content' has been updated 5. the word 'non-automated' was added to the intended use. 6. removed CE from table with Explanation of used symbols
Justification	1. In response to a non-conformity raised by the notified body. 2. In response to the CLP analysis performed for the IVDR Technical Documentation. 3. Increase readability 4. Remove non-existing symbols 5. IVDR requirements for components of an intended use. 6. CE is not a symbol, but an abbreviation
Current version + release date	Version 4 January 2025
Previous version	Version 3
Changes	1. Sentence "This product is not FDA cleared (approved) for use in testing (i.e. screening) of blood or plasma donors." Was moved from sections Intended use to section Regulatory status. Applicability of the sentence has been broadened by removing the FDA part. 2. Added Australia, Peru, Saudi-Arabia and Singapore as country in which this product is registered as IVD.
Justification	1. Regulatory information is not supposed to be mentioned in the Intended Use. This product is not intended to be used for screening in the entire world, meaning that the specification for the FDA is redundant. 2. Registration in these countries is complete.
Current version + release date	Version 3 December 2024
Previous version	Version 2
Changes	1. Sentence "Please be aware that this product is not approved for use in testing (i.e. screening) of blood or plasma donors." was added to heading Regulatory Status. This was only added to the English version . 2. Moved heading 'Regulatory status'. 3. Correct CI of CMV Brite and added sensitivity and specificity (including CI) for CMV Brite Turbo.
Justification	1. Registration of this product in Singapore requires this clarification on the intended use. Since only English is the official language of Singapore, adding this clarification to other languages is not required. 2. Making this information more visible. 3. Described CI of CMV Brite could not be reproduced. Information on CMV Brite Turbo missed, but was requested for registration of this product in Singapore.
Current version + release date	Version 2 March 2024
Previous version	Version 1
Changes	GTIN and UDI-DI code on front page have been corrected.
Justification	Wrong codes were included.

Current version + release date	Version 1 April 2023
Previous version	N/A
Changes	Created this online version with translations of the international booklet which is printed and included with every kit. The online version includes Greek, Spanish and Italian, whereas the international booklet includes English and Portuguese.
Justification	Environmental reasons.