

# NADAL<sup>®</sup> Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test (test cassette)

REF 104GWA100



<b>de</b>	Gebrauchsanweisung	2	Symbols	23
<b>en</b>	Instructions for use	6	Our Teams	24
<b>fr</b>	Instructions d'utilisation	10		
<b>es</b>	Instrucciones de uso	14		
<b>nl</b>	Gebruiksaanwijzing	18		



### 1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum gleichzeitigen qualitativen Nachweis und zur Differenzierung von HRP II (Histidin-reiches Protein II), spezifisch für *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) und pLDH (Plasmodium Lactatdehydrogenase), spezifisch für *Plasmodium* Spezies (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) in humanen Vollblutproben. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose einer Malaria-Infektion bestimmt und nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt. Alle mit dem NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test reaktiven Proben sollten mit einem zusätzlichen Assay, z. B. einer mikroskopischen Untersuchung eines dünnen Blutaussstriches bestätigt werden.

### 2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

Malaria ist eine durch Moskitos übertragene, hämolytische, fieberhafte Krankheit. Jährlich werden über 200 Millionen Menschen mit Malaria infiziert und mehr als 400.000 Menschen sterben an dieser Krankheit.<sup>1</sup> Malaria wird durch vier Arten von *Plasmodium* hervorgerufen: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*. Alle diese Plasmodien infizieren und zerstören menschliche Erythrozyten und verursachen Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Anämie und Splenomegalie. *P. falciparum* verursacht eine ernsthaftere Krankheit als die anderen Plasmodien-Arten und ist für die meisten Malaria-Todesfälle verantwortlich. *P. falciparum* und *P. vivax* sind die häufigsten Krankheitserreger, jedoch gibt es eine erhebliche geographische Variation in der Verteilung der Plasmodien-Arten.<sup>2</sup>

Traditionell wird Malaria durch den Nachweis der Organismen in Giemsa-gefärbten peripheren Blutaussstrichen diagnostiziert und die verschiedenen Arten von Plasmodien werden durch ihre Anwesenheit in infizierten Erythrozyten unterschieden.<sup>2</sup> Diese Technik ermöglicht eine genaue und zuverlässige Diagnose, aber nur wenn sie von qualifizierten Mikroskopikern, die festgelegte Protokolle befolgen, durchgeführt wird<sup>3</sup>, was größte Hindernisse für abgelegene und arme Gebiete der Welt darstellt.

Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test ermöglicht den gleichzeitigen qualitativen Nachweis und die Differenzierung von HRP II, spezifisch für *P. falciparum* und/oder pLDH, das von allen *Plasmodium*-Spezies produziert wird. Der Test verwendet kolloidale Goldkonjugate, um HRP II und pLDH in humanen Vollblutproben selektiv nachzuweisen.

### 3. Testprinzip

Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum gleichzeitigen qualitativen Nachweis und zur Differenzierung von HRP II, spezifisch für *P. falciparum* und pLDH, spezifisch für *Plasmodium* Spezies (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) in humanen Vollblutproben. Die Membran ist mit anti-HRP II- und anti-pLDH-Antikörpern vorbeschichtet.

Während der Testung reagiert die Vollblutprobe mit den anti-HRP II- und anti-pLDH-Antikörper-Farbkonjugaten, die auf dem internen Teststreifen vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch Kapillarkraft die Membran entlang und reagiert mit anti-HRP II-Antikörpern im Testlinienbereich „Pf“ und mit anti-pLDH-Antikörpern im Testlinienbereich „Pan“.

Wenn in der Probe HRP II oder/und pLDH vorhanden sind, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich „Pf“ bzw. „Pan“ oder jeweils eine farbige Linie erscheint im Testlinienbereich „Pf“ und „Pan“.

Die Abwesenheit einer farbigen Linie im Testlinienbereich „Pf“ und/oder „Pan“ deutet darauf hin, dass die Probe kein HRP II und/oder pLDH enthält.

Das Erscheinen der farbigen Linie im Kontrolllinienbereich (C) dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

### 4. Bestandteile der Testpackung

- 25 NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Testkassetten
- 25 Einwegpipetten (10 µL)
- 1 Puffer „Buffer“ (7 mL)
- 1 Gebrauchsanweisung

### 5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Timer
- Probensammelbehälter
- Lanzetten (nur für Vollblut aus Fingerpunktion)
- Alkohols pads
- ggf. Mikropipette

### 6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test-Kits sollten bei 2-30°C gelagert und bis zum auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwendet werden. Testkassetten sollten bis zur Verwendung in versiegelten Folienbeuteln verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein. Verwenden Sie die Tests nicht nach dem Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie den Test nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosiervorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

### 7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Tests nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Tests nicht verwenden, wenn der Folienbeutel beschädigt ist.
- Tests nicht wiederverwenden.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontamination zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigener Probensammelbehälter verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits umgegangen wird.

- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Feuchtigkeit und Temperatur können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

### 8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test kann mit Vollblut (aus Venen- oder Fingerpunktion) durchgeführt werden.

#### Vollblutprobenentnahme aus Fingerpunktion

- Waschen Sie die Hand des Patienten mit Seife und warmem Wasser oder säubern Sie sie mit einem Alkoholpad. Lassen Sie sie trocknen.
- Massieren Sie die Hand ohne dabei die Einstichstelle zu berühren, indem Sie die Hand abwärts in Richtung der Kuppe des Mittel- oder Ringfingers reiben.
- Stechen Sie die Haut mit einer sterilen Lanzette. Wischen Sie den ersten Blutropfen ab.
- Reiben Sie vorsichtig die Hand vom Handgelenk zur Handfläche und zum Finger, damit sich auf dem Einstichpunkt ein runder Tropfen bildet.

Vollblutproben aus Fingerpunktion sollten unverzüglich getestet werden.

#### Vollblutproben aus Venenpunktion

Für die Aufbereitung von venösen Vollblutproben sollten Probensammelbehälter mit Antikoagulanzen, wie z. B. EDTA, Natriumcitrat, Kaliumoxalat oder Natrium-Heparin, verwendet werden.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum auf.

Venöses Vollblut sollte bei 2-8°C aufbewahrt werden, wenn der Test innerhalb von 3 Tagen nach Probenentnahme durchgeführt wird. Für eine längere Lagerung sollten die Proben bei -20°C gelagert werden.

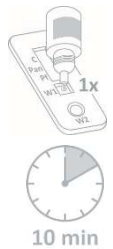
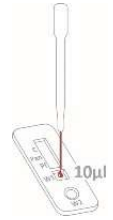
Bringen Sie Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Einfrorene Proben sollten vor Testdurchführung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

Wenn Proben versendet werden sollen, sollten diese unter Einhaltung von geltenden Vorschriften für den Transport ätiologischer Krankheitserreger verpackt werden.

### 9. Testdurchführung

**Bringen Sie alle Tests, Proben, Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).**

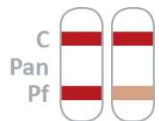
1. Entnehmen Sie die Testkassette dem verschlossenen Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt wird. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.
2. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.
3. Halten Sie die Pipette senkrecht, saugen Sie damit die Probe bis zur ersten Vertiefung (**W1**) der Testkassette. Anschließend geben Sie 3 volle Tropfen Puffer in die untere Vertiefung (**W2**). Vermeiden Sie Luftblasen.
4. Starten Sie den Timer.
5. Genau nach **5 Minuten** geben Sie 1 vollen Tropfen Puffer in die obere Vertiefung (**W1**).
6. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach weiteren 10 Minuten aus. Nach insgesamt mehr als 20 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



### 10. Testauswertung

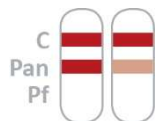
#### Positiv für *P. falciparum*-Infektion

Es erscheinen zwei farbige Linien im Ergebnisfeld. Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich „Pf“. Das Testergebnis deutet auf das Vorhandensein von HRP II und damit auf eine Infektion mit *P. falciparum* hin.



#### Positiv für nicht-*P. falciparum*-Infektion (*P. vivax*, *P. malariae* oder *P. ovale*)

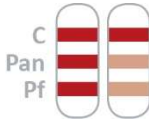
Es erscheinen zwei farbige Linien im Ergebnisfeld. Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich „Pan“. Das Testergebnis deutet auf das Vorhandensein von pLDH und



damit auf eine Infektion mit *P. vivax*, *P. malariae* oder *P. ovale* hin.

#### Positiv für *P. falciparum*/gemischte Plasmodium-Infektion

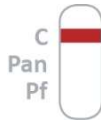
Es erscheinen drei farbige Linien im Ergebnisfeld. Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C) und jeweils eine farbige Linie erscheint in den Testlinienbereichen „Pf“ und „Pan“. Das Testergebnis deutet auf das Vorhandensein von HRP II sowie pLDH und damit auf eine Einzelinfektion mit *P. falciparum* oder mit mehreren *Plasmodium* Arten (*P. vivax*, *P. malariae* und/oder *P. ovale*) inklusive *P. falciparum* hin.



**Hinweis:** Proben mit positiven Ergebnissen sind durch eine alternative Testmethode sowie durch klinische Befunde zu bestätigen, bevor das Ergebnis für definitiv positiv erklärt wird.

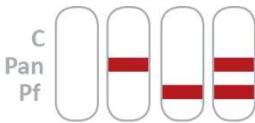
#### Negativ

Es erscheint nur eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). In den Testlinienbereichen „Pf“ und „Pan“ erscheint keine farbige Linie, dies weist darauf hin, dass keine Plasmodien-Antigene nachgewiesen wurden.



#### Ungültig

Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden. Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.



#### Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich kann abhängig von der Konzentration der Analyten, die in der Probe vorhanden sind, variieren. Daher sollte jede Farbtonung im Testlinienbereich als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytenkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

### 11. Qualitätskontrolle

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

### 12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt. Der Test sollte nur zum qualitativen Nachweis von *P. falciparum*-, *P. vivax*-, *P. malariae*- oder *P. ovale*-Antigenen in humanen Vollblutproben verwendet werden. Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate der Konzentration von *Plasmodium*-Parasiten kann mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test zeigt nur das Vorhandensein von *P. falciparum*-, *P. vivax*-, *P. malariae*- oder *P. ovale*-Antigenen in der Probe an und sollte nicht als einziges Kriterium für die Diagnose einer Malaria-Infektion verwendet werden.
- Wie bei allen diagnostischen Tests sollten alle Ergebnisse im Zusammenhang mit weiterer klinischer Information, die dem Arzt zur Verfügung steht, ausgewertet werden.
- Wenn das Testergebnis negativ ausfällt und klinische Symptome weiter bestehen, werden weitere Tests unter Verwendung anderer, klinischer Methoden empfohlen. Ein negatives Ergebnis schließt zu keinem Zeitpunkt eine mögliche Malaria-Infektion aus.

### 13. Leistungsmerkmale des Tests

#### Analytische Sensitivität

Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test zum Nachweis von *P. falciparum*- und nicht-*P. falciparum*-Infektion abhängig von der Parasitenkonzentration:

	Parasitenanzahl/µL im Blut	Mikroskopie	NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	Sensitivität
<i>P. falciparum</i>	1-100	12	11	91,7%
	101-200	15	15	100%
	201-500	10	10	100%
	500-1000	9	9	100%
	>1000	7	7	100%
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>52</b>	<b>98,1%</b>
Nicht- <i>P. falciparum</i>	1-100	38	37	97,4%
	101-200	43	43	100%
	201-500	37	37	100%
	500-1000	28	28	100%
	>1000	12	12	100%
	<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>157</b>	<b>99,4%</b>

### Klinische Sensitivität und Spezifität

Methode			Referenzmethode (Mikroskopie)			Total
			Positiv		Negativ	
			Pv	Pf		
NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	Positiv	Pan	157	0	0	157
		Pf	0	52	3	55
	Negativ		1	1	324	326
	Total		158	53	327	538

**Hinweis:** Die Vergleichsstudie für die "Pan"-Linie wurde ausschließlich mit *P vivax*-positiven Blutproben durchgeführt.

Relative Sensitivität:  $(157+52)/(158+53) = 99,1\%$  (96,6%-99,7%)

Relative Spezifität:  $324/327 = 99,1\%$  (97,3%-99,7%)

Gesamtübereinstimmung:  $(157+52+324)/(158+53+327) = 99,1\%$  (97,8%-99,6%)

\*95% Konfidenzintervall

### Präzision

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von Triplikaten von 6 Proben bestimmt. Die Wiederholbarkeit wurde innerhalb der Studie zur Reproduzierbarkeit ermittelt. Die Testungen wurden an 5 verschiedenen Tagen von 3 Anwendern an 3 Teststandorten mit 3 unabhängigen Chargen des NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Tests durchgeführt.

Der NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit, wenn er von ausgebildeten Fachleuten durchgeführt wurde. Die negativen und positiven Werte wurden in >99% der Fälle richtig bestimmt.

### Interferierende Substanzen

Proben wurden mit den folgenden potentiell interferierenden Substanzen versetzt und mit dem NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test evaluiert.

Potentiell interferierende Substanzen	Konzentration
Hämoglobin	2 g/L
Bilirubin (konjugiert)	342 µmol/L
Bilirubin (nicht konjugiert)	342 µmol/L
Triglyceride	37 mmol/L
Protein (total)	120 g/L
Albumin	60 g/L
γ Globulin	60 g/L
Humane-anti-Maus-Antikörper (HAMA)	780,73 IU/mL
Rheumafaktor	1035 IU/mL
Metronidazol	701 µmol/L
Chinin	148 µmol/L
Rifampicin	78,1 µmol/L
Aspirin	4,34 mmol/L
Paracetamol	199 µmol/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Coffein	308 µmol/L
Ethanol	86,8 mmol/L

Keine dieser Substanzen interferierte mit dem Test bei den getesteten Konzentrationen.

### Kreuzreaktivität

Klinische Proben wurden mit dem NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test auf Kreuzreaktivität mit nicht verwandten Infektionen evaluiert.

Nicht verwandte Infektionen	Anzahl der Proben
anti-HIV+	10
HBsAg+	20
anti-HCV+	10
anti-HAV+	20
anti-Rubella+	20
anti-CMV+	20
anti-HSV-1+	20
anti-HSV-2+	20
Typhus+	20
Gelbfieber+	5
Denguefieber+	5
anti-Influenza A+	20
anti-Influenza B+	10
anti-Toxoplasma gondii+	10
Syphilis+	20
Tuberkulose+	10

Bei der Testung mit dem NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test wurde keine Kreuzreaktivität mit den oben genannten nicht verwandten Infektionen beobachtet.

### 14. Referenzen

- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/malaria-control-africa/en/>
- Malaria, p. 421-424. Chapter 9. Infectious and Parasitic Diseases. Rubin E., Farber JL: Pathology, ed. 1994. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, et al, Am J Trop Med. Hyp, 1999, Feb; 60(2):173-2.

Rev. 0, 2019-06-25 OM/SDE

### 1. Intended Use

The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the simultaneous, qualitative detection and differentiation of HRP II (histidine-rich protein II) specific to *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) and pLDH (plasmodium lactate dehydrogenase) specific to *Plasmodium* species (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) in human whole blood specimens. The test is intended for use as an aid in the diagnosis of malaria infection and is designed for professional use only. Any specimen found to be reactive with the NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test should be confirmed with a supplementary assay, e. g. the microscopic examination of a thin blood smear.

### 2. Introduction and Clinical Significance

Malaria is a mosquito-borne, haemolytic, febrile illness. It infects over 200 million people and kills more than 400.000 people annually.<sup>1</sup> Malaria is caused by four species of *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae*. All these plasmodia infect and destroy human erythrocytes, causing such symptoms as chills, fever, anaemia and splenomegaly. *P. falciparum* causes more severe disease than the other *Plasmodium* species and accounts for most malaria-related deaths. *P. falciparum* and *P. vivax* are the most common pathogens; there is, however, a considerable geographic variation in the distribution of *Plasmodium* species.<sup>2</sup>

Traditionally, malaria is diagnosed by the detection of organisms on Giemsa-stained thick smears of peripheral blood, and different *Plasmodium* species are differentiated by their presence in infected erythrocytes.<sup>2</sup> The technique provides an accurate and reliable diagnosis, but only when performed by skilled microscopists using defined protocols,<sup>3</sup> which presents major hindrances for remote and poor areas of the world.

The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test enables the simultaneous, qualitative detection and differentiation of HRP II specific to *P. falciparum* and/or pLDH produced by all *Plasmodium* species. The test utilises colloidal gold conjugates to selectively detect HRP II and pLDH in human whole blood samples.

### 3. Test Principle

The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the simultaneous, qualitative detection and differentiation of HRP II specific to *P. falciparum* and pLDH specific to *Plasmodium* species (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) in human whole blood specimens. The membrane is pre-coated with anti-HRP II antibodies and anti-pLDH antibodies.

During testing, the whole blood sample reacts with the anti-HRP II antibodies and anti-pLDH antibodies-dye conjugates, which are pre-coated on the internal test strip. The mixture then migrates along the membrane by capillary action and reacts with anti-HRP II antibodies in the test line region 'Pf' and with anti-pLDH antibodies in the test line region 'Pan'. If the sample contains HRP II or/and pLDH, a coloured line will form in the test line region 'Pf' or 'Pan', or a coloured line will

form in both the 'Pf' test line region and the 'Pan' test line region.

The absence of a coloured line in the test line region 'Pf' and/or 'Pan' indicates that the sample does not contain HRP II and/or pLDH.

The formation of a coloured line in the control line region (C) serves as a procedural control, indicating that the proper volume of sample has been added and membrane wicking has occurred.

### 4. Reagents and Materials Supplied

- 25 NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species test cassettes
- 25 disposable pipettes (10 µL)
- 1 buffer (7 mL)
- 1 package insert

### 5. Additional Materials Required

- Timer
- Sample collection container
- Lancets (for fingerstick whole blood only)
- Alcohol pads
- Micropipette (if necessary)

### 6. Storage & Stability

NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species test kits should be stored at 2-30°C and used by the expiry date indicated on the packaging. Test cassettes should remain in sealed pouches until use. Do not freeze test kits. Do not use tests beyond the expiry date. Care should be taken to protect components of the test kit from contamination. Do not use the test if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to false results.

### 7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the test procedure prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiry date indicated on the package.
- Do not use the test if the foil pouch is damaged.
- Do not reuse tests.
- Do not add samples to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Avoid cross-contamination of samples by using a new sample collection container for each sample obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not eat, drink or smoke in the area where samples and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when samples are being assayed.
- Handle all samples as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of samples.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible

pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious, and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).

- Humidity and temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be disposed of in accordance with local regulations.

### 8. Specimen Collection and Preparation

The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test can be performed using whole blood (from venipuncture or fingerstick).

#### To collect fingerstick whole blood samples:

- Wash the patient's hand with soap and warm water or clean it with an alcohol pad. Allow it to dry.
- Massage the hand, without touching the puncture site, by rubbing along the hand towards the fingertip of the middle or ring finger.
- Puncture the skin with a sterile lancet. Wipe away the first drop of blood.
- Gently rub the hand from the wrist to the palm, and then to the finger to form a rounded drop of blood over the puncture site.

Fingerstick whole blood should be tested immediately.

#### Venipuncture whole blood samples

Containers containing anticoagulants, such as EDTA, sodium citrate, potassium oxalate or sodium heparin should be used for the preparation of venous whole blood samples.

Testing should be performed immediately after sample collection. Do not leave samples at room temperature for prolonged periods of time.

If the test is to be run within 3 days of sample collection, whole blood collected by venipuncture should be stored at 2-8°C. For long-term storage, samples should be kept at -20°C.

Bring samples to room temperature prior to testing. Frozen samples should be completely thawed and mixed well prior to testing. Samples should not be frozen and thawed repeatedly.

If samples are to be shipped, they should be packed in compliance with all applicable regulations for the transportation of etiologic agents.

### 9. Test Procedure

**Bring tests, samples, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.**

1. Remove the test cassette from the foil pouch and use it as soon as possible. The best results will be obtained if the test is performed immediately after opening the foil pouch. Label the test cassette with the patient or control identification.
2. Place the test cassette on a clean and level surface.

3. Holding the pipette vertically, draw the sample up to the first widening (approximately 10 µL) and add it to the upper well (W1) of



the test cassette, then add 3 full drops of buffer to the lower well (W2). Avoid air bubbles.

4. Start the timer.
5. After exactly 5 minutes, add 1 full drop of buffer to the upper well (W1).
6. Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after a further 10 minutes. Do not interpret the result after more than 20 minutes in total.



### 10. Result Interpretation

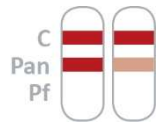
#### Positive for *P. falciparum* infection

Two coloured lines appear in the result area. One coloured line appears in the control line region (C) and the other coloured line appears in the test line region 'Pf'. The test result indicates the presence of HRP II and therefore, a *P. falciparum* infection.



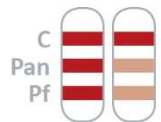
#### Positive for non-*P. falciparum* infection (*P. vivax*, *P. malariae* or *P. ovale*)

Two coloured lines appear in the result area. One coloured line appears in the control line region (C) and the other coloured line appears in the test line region 'Pan'. The test result indicates the presence of pLDH and therefore, a *P. vivax*, *P. malariae* or for *P. ovale* infection.



#### Positive for *P. falciparum*/mixed *Plasmodium* infection

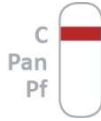
Three coloured lines appear in the result area. One line appears in the control line region (C) and one coloured line appears in each test line region 'Pf' and 'Pan'. The test result indicates the presence of both HRP II and pLDH, and therefore, either a single infection with *P. falciparum* or infection with several *Plasmodium*-species (*P. vivax*, *P. malariae* and/or *P. ovale*), including *P. falciparum*.



**Note:** Samples with positive results should be confirmed with alternative testing method(s) and clinical findings before a positive determination is made.

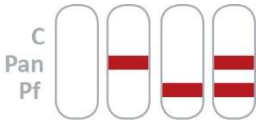
### Negative

Only one coloured line appears in the control line region (C). No coloured line appears in the test line region 'Pf' and 'Pan', which indicates that no *Plasmodium* antigens have been detected.



### Invalid

The control line (C) fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded. Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.



### Note:

The colour intensity in the test line region may vary depending on the concentration of the analyte present in the specimen. Therefore, any shade of colour in the test line region should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the concentration of the analyte in the specimen.

Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for the control line failure.

### 11. Quality Control

An internal procedural control is included in the test cassette: A coloured line appearing in the control line region (C) is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, adequate membrane wicking and correct procedural technique.

*Good laboratory practice (GLP)* recommends the use of external control materials to ensure proper test kit performance.

### 12. Limitations

- The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. The test should only be used for the qualitative detection of *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* or *P. ovale* antigens in human whole blood samples. Neither the quantitative value nor the rate of increase in the concentration of *Plasmodium* parasites can be determined with this qualitative test.
- The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test only indicates the presence of *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* or *P. ovale* antigens in the sample and should not be used as the sole criterion for the diagnosis of a malaria infection.
- As with all diagnostic tests, all results should be interpreted in conjunction with other clinical information available to the physician.
- If the test result is negative and clinical symptoms persist, additional testing using other clinical methods is recommended. A negative result does not at any time preclude the possibility of a malaria infection.

### 13. Performance Characteristics

#### Analytical sensitivity

The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test for the detection of *P. falciparum* infection and non-*P. falciparum* infection according to the parasite level:

	No. of para-sites/ $\mu$ L of blood	Micro-scopy	NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	Sensi-tivity
<i>P. falciparum</i>	1-100	12	11	91.7%
	101-200	15	15	100%
	201-500	10	10	100%
	500-1000	9	9	100%
	>1000	7	7	100%
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>52</b>	<b>98.1%</b>
Non- <i>P. falciparum</i>	1-100	38	37	97.4%
	101-200	43	43	100%
	201-500	37	37	100%
	500-1000	28	28	100%
	>1000	12	12	100%
	<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>157</b>	<b>99.4%</b>

#### Clinical sensitivity and specificity

Method			Reference method (microscopy)		
			Positive		Negative
NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	Positive	Pan	Pf	324	
		Pf	157		0
	Negative	1	1	324	326
Total	158	53	327	538	

**Note:** The comparison study for the 'Pan' line was carried out using blood specimens positive only for *P. vivax*.

Relative sensitivity:  $(157+52)/(158+53)=99.1\%$  (96.6%-99.7%)

Relative specificity:  $324/327=99.1\%$  (97.3%-99.7%)

Overall agreement:  $(157+52+324)/(158+53+327)=99.1\%$  (97.8%-99.6%)

\*95% Confidence interval

#### Precision

Reproducibility was established by testing triplicates of 6 specimens. Repeatability was established within the reproducibility study. Testing was performed by 3 operators, using 3 independent NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species test lots at 3 testing sites on 5 separate days.

The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test demonstrated acceptable repeatability and reproducibility when performed by trained professionals. The negative and positive values were correctly identified >99% of the time.

#### Interfering substances

Specimens were spiked with the following potentially interfering substances and evaluated using the NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test.



Potentially interfering substances	Concentration
Haemoglobin	2 g/L
Bilirubin (conjugated)	342 µmol/L
Bilirubin (unconjugated)	342 µmol/L
Triglycerides	37 mmol/L
Protein (total)	120 g/L
Albumin	60 g/L
γ globulin	60 g/L
Human anti-mouse antibody (HAMA)	780.73 IU/mL
Rheumatoid factor	1035 IU/mL
Metronidazole	701 µmol/L
Quinine	148 µmol/L
Rifampicin	78.1 µmol/L
Aspirin	4.34 mmol/L
Paracetamol	199 µmol/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Caffeine	308 µmol/L
Ethanol	86.8 mmol/L

None of the substances interfered with the assay at the concentrations tested.

#### Cross-reactivity

Clinical specimens were evaluated for cross-reactivity with unrelated infections using the NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test.

Unrelated infections	No. of specimens
anti-HIV+	10
HBsAg+	20
anti-HCV+	10
anti-HAV+	20
anti-Rubella+	20
anti-CMV+	20
anti-HSV-1+	20
anti-HSV-2+	20
Typhoid fever+	20
Yellow fever+	5
Dengue fever+	5
anti-Influenza A+	20
anti-Influenza B+	10
anti-Toxoplasma gondii+	10
Syphilis+	20
Tuberculosis+	10

No cross-reactivity was observed with the aforementioned unrelated infections when tested using the NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test.

#### 14. References

- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/malaria-control-africa/en/>
- Malaria, p. 421-424, Chapter 9. Infectious and Parasitic Diseases. Rubin E., Farber JL: Pathology, ed. 1994. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, et al, Am J Trop Med. Hyp, 1999, Feb; 60(2):173-2.

Rev. 0, 2019-06-25 OM/SDe

### 1. Domaine d'application

Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species est un test chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative et la différenciation simultanées de la HRP II (protéine riche en histidine II) spécifique de *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) et de la pLDH (Plasmodium lactate désydrogénase), spécifique des espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) dans des échantillons de sang total humain. Le test est une aide au diagnostic d'une infection à la malaria et est réservé à un usage professionnel. Tous les échantillons indiquant une réaction positive au test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species doivent être confirmés par un test supplémentaire, par ex. par l'examen microscopique d'un frottis sanguin mince.

### 2. Introduction et signification clinique

La malaria est une maladie hémolytique, fébrile, transmise par les moustiques. Chaque année, plus de 200 millions de personnes sont infectées par la malaria et plus de 400 000 personnes meurent de cette maladie.<sup>1</sup> La malaria est causée par quatre types de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Tous ces *Plasmodium* infectent et détruisent les érythrocytes humains et provoquent des symptômes tels que la fièvre, des frissons, de l'anémie et de la splénomégalie. *P. falciparum* provoque une maladie plus grave que les autres espèces de *Plasmodium* et est responsable de la plupart des décès dus à la malaria. *P. falciparum* et *P. vivax* sont les agents pathogènes les plus répandus, mais il existe des variations géographiques considérables dans la répartition des espèces de *Plasmodium*.

Traditionnellement, la malaria est diagnostiquée par la mise en évidence des organismes dans des frottis de sang périphérique colorés au Giemsa, et les différentes espèces de *Plasmodium* se distinguent par leur présence dans les érythrocytes infectés<sup>2</sup>. Cette technique permet d'établir un diagnostic précis et fiable, mais uniquement lorsqu'elle est réalisée par des microscopistes qualifiés qui suivent des protocoles établis<sup>3</sup>, ce qui constitue un obstacle majeur pour les zones éloignées et pauvres du monde.

Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species permet la détection qualitative et la différenciation simultanées de la HRP II, spécifique de *P. falciparum* et/ou de la pLDH qui est produite par toutes les espèces de *Plasmodium*. Le test utilise des conjugués d'or colloïdal pour détecter sélectivement la HRP II et la pLDH dans des échantillons de sang total humain.

### 3. Principe du test

Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species est un test chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative et la différenciation simultanées de la HRP II, spécifique de *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) et de la pLDH, spécifique des espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) dans des échantillons de sang total humain. La membrane est recouverte d'anticorps anti-HRP-II et anti-pLDH.

Pendant le test, l'échantillon de sang total réagit avec les conjugués colorés des anticorps anti-HRP II et anti-pLDH qui sont immobilisés sur la bandelette de test interne. Le mélange migre ensuite par capillarité chromatographique le long de la membrane et réagit avec les anticorps anti-HRP II de la zone

de test « Pf » et les anticorps anti-pLDH de la zone de test « Pan ». Si la HRP II ou/et la pLDH sont présentes dans l'échantillon, une ligne colorée apparaît dans la zone de test « Pf » ou « Pan » ou, respectivement, une ligne colorée apparaît dans les zones de test « Pf » et « Pan ».

L'absence de ligne colorée dans la zone de test « Pf » et/ou « Pan » indique que l'échantillon ne contient pas de HRP II et/ou de pLDH.

L'apparition d'une ligne colorée dans la zone de contrôle (C) sert de procédure de contrôle et indique qu'un volume suffisant d'échantillon a été ajouté et que la membrane a été suffisamment imbibée.

### 4. Réactifs et matériels fournis

- 25 cassettes de test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species
- 25 pipettes à usage unique (10 µL)
- 1 solution tampon « Buffer » (7 mL)
- 1 notice d'utilisation

### 5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Chronomètre
- Réceptif collecteur
- Lancettes (pour les prélèvements de sang total par ponction du doigt uniquement)
- Tampons alcoolisés
- Micropipette si nécessaire

### 6. Conservation et stockage des réactifs

Les kits NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species doivent être conservés entre 2 et 30°C et utilisés jusqu'à la date de péremption figurant sur l'emballage. Les cassettes de test doivent rester dans leur emballage d'origine jusqu'à leur utilisation. Ne pas congeler les tests. Ne pas utiliser les tests après expiration de la date de péremption. Protéger les composants du kit de toute contamination. Ne pas utiliser le test s'il présente des signes de contamination microbienne ou de précipitation. La contamination biologique des doseurs, réceptifs et réactifs peut entraîner des résultats erronés.

### 7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire la notice d'utilisation attentivement avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser les tests après la date de péremption figurant sur l'emballage.
- Ne pas utiliser les tests si l'emballage est endommagé.
- Ne pas réutiliser les tests.
- Les échantillons ne doivent pas entrer en contact avec la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive (champ de lecture des résultats) afin d'éviter toute contamination.
- Pour éviter toute contamination croisée, un collecteur d'échantillons dédié doit être utilisé pour chaque échantillon.
- Ne pas interchanger les composants de différents lots.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation des échantillons.
- Lors de la manipulation des tests, porter des vêtements de protection : blouse, gants à usage unique et lunettes de protection.

- Manipuler tous les échantillons comme de potentiels composants infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et l'état sanitaire des animaux ne certifie pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les prélèvements et matériaux utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières infectieuses. Il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution nécessaire (ne pas avaler ou inhaler).
- L'humidité et la température peuvent influencer les résultats du test.
- Le matériel utilisé pour la réalisation des tests doit être éliminé selon les directives locales en vigueur.

### 8. Recueil, préparation et conservation des prélèvements

Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species s'effectue sur des échantillons de sang total (par ponction veineuse ou du doigt).

#### Échantillons de sang total par ponction du doigt

- Laver la main du patient au savon et à l'eau tiède ou la désinfecter avec un tampon imprégné d'alcool. La laisser sécher.
- Masser la main sans toucher le point de ponction en frottant la main vers le haut du majeur ou de l'annulaire.
- Piquer la peau avec une lancette stérile. Essuyer la première goutte de sang.
- Frotter doucement la main du poignet vers la paume jusqu'au doigt, de sorte qu'une goutte de sang se forme sur le point de ponction.

Les échantillons de sang total par ponction du doigt doivent être analysés immédiatement.

#### Échantillons de sang total par ponction veineuse

Afin de prélever des échantillons de sang total par ponction veineuse, utiliser des récipients collecteurs contenant des anticoagulants, tels que EDTA, citrate de sodium, oxalate de potassium ou héparine de sodium.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée.

Si le test est effectué dans les 3 jours suivant le prélèvement, le sang total prélevé par ponction veineuse doit être conservé entre 2 et 8°C. Pour une conservation plus longue, les prélèvements doivent être conservés à une température de -20°C.

Avant de commencer le test, amener les échantillons à température ambiante. Les échantillons congelés doivent être complètement décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

Si des échantillons doivent être expédiés, veiller à les emballer conformément aux réglementations en vigueur concernant le transport des agents pathogènes étiologiques.

### 9. Procédure du test

**Amener tous les tests, échantillons, tampons et/ou contrôles à température ambiante (entre 15° et 30°C) avant la réalisation du test.**

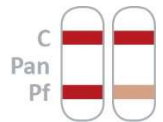
1. Retirer la cassette de son emballage d'origine et réaliser le test rapidement. Les meilleurs résultats sont obtenus si le test est exécuté immédiatement après ouverture de l'emballage. Inscrive sur la cassette le numéro d'identification du patient ou du contrôle.
2. Placer la cassette sur une surface propre et plane.
3. Tenir la pipette à la verticale, aspirer ainsi l'échantillon jusqu'au premier élargissement (env. 10 µL) et le déposer dans le puits de dépôt supérieur (W1) de la cassette. Ajouter ensuite 3 gouttes pleines de tampon dans le puits de dépôt inférieur (W2). Éviter la formation de bulle d'air.
4. Démarrer le chronomètre.
5. Après exactement 5 minutes, ajouter 1 goutte pleine de tampon dans le puits de dépôt supérieur (W1).
6. Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après 10 minutes supplémentaires. Ne plus interpréter le résultat du test après plus de 20 minutes au total.



### 10. Interprétation des résultats

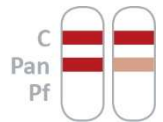
#### Positif à une infection à *P. falciparum*

Deux lignes colorées apparaissent dans la fenêtre de lecture des résultats. Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle (C), l'autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test « Pf ». Le résultat du test indique la présence de HRP II et donc une infection à *P. falciparum*.



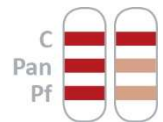
#### Positif à une infection à non *P. falciparum* (*P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*)

Deux lignes colorées apparaissent dans la fenêtre de lecture des résultats. Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle (C), l'autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test « Pan ». Le résultat du test indique la présence de pLDH et donc une infection à *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*.



#### Positif à une infection à *P. falciparum*/infection mixte à *Plasmodium*

Trois lignes colorées apparaissent dans la fenêtre de lecture des résultats. Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle (C) et, respectivement, une ligne colorée

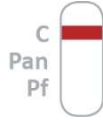


dans les zones de test « Pf » et « Pan ». Le résultat du test indique la présence de HRP II ainsi que de pLDH et donc une infection à *P. falciparum* ou à plusieurs espèces de Plasmodium (*P. vivax*, *P. malariae* et/ou *P. ovale*) dont *P. falciparum*.

**Remarque :** Les échantillons indiquant des résultats positifs doivent être confirmés par une méthode de test alternative et des analyses cliniques avant que le résultat ne soit déclaré définitivement positif.

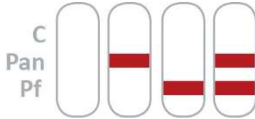
#### Négatif

Une seule ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle (C). Aucune ligne colorée n'apparaît dans les zones de test « Pf » et « Pan », ce qui indique qu'aucun antigène de Plasmodium n'a été détecté.



#### Non valide

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas. Les tests sur lesquels aucune ligne de contrôle n'est apparue dans le temps d'évaluation impartis doivent être jetés. Contrôler la procédure d'exécution du test et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, cesser d'utiliser le kit de test et contacter votre distributeur.



#### Remarque :

L'intensité de la couleur des lignes dans la zone de test peut varier en fonction de la concentration des analytes présents dans l'échantillon. Par conséquent, toute apparition de lignes dans les zones de test doit être considérée comme un résultat positif. Ce test est uniquement un test qualitatif et ne peut déterminer la concentration en analytes dans l'échantillon.

Un volume d'échantillon insuffisant, des tests périmés ou une procédure incorrecte sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.

### 11. Contrôle qualité

La cassette contient une procédure de contrôle interne :

Une ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Elle confirme que le volume d'échantillon est suffisant, que la manipulation a été effectuée correctement et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) recommandent l'utilisation de matériel de contrôle externe afin de vérifier la performance du kit de test.

### 12. Limites du test

- Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel. Le test ne doit être utilisé que pour la détection qualitative des antigènes de *P. falciparum*-, *P. vivax*-, *P. malariae*- ou *P. ovale* dans des échantillons de sang total humain. Ce test qualitatif ne

permet ni de déterminer la valeur quantitative ni le taux de concentration des parasites Plasmodium.

- Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species indique exclusivement la présence d'antigènes de *P. falciparum*-, *P. vivax*-, *P. malariae*- ou *P. ovale* dans l'échantillon et ne peut être employé comme seul critère de diagnostic d'une infection à la malaria.
- Comme pour tous les tests de diagnostic, tous les résultats doivent être interprétés en lien avec les autres informations cliniques qui sont à la disposition du médecin.
- Si les résultats du test sont négatifs et que les symptômes cliniques persistent, il est recommandé de réitérer le test avec d'autres méthodes cliniques de diagnostic. Un résultat négatif n'exclut à aucun moment la possibilité d'une infection à la malaria.

### 13. Performances du test

#### Sensibilité analytique

Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species pour la détection des infections à *P. falciparum* et non *P. falciparum* en fonction de la concentration parasitaire :

	Nombre de parasites/ µL dans le sang	Microscopie	Test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species	Sensibilité
<i>P. falciparum</i>	1-100	12	11	91,7 %
	101-200	15	15	100 %
	201-500	10	10	100 %
	500-1000	9	9	100 %
	>1000	7	7	100 %
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>52</b>	<b>98,1 %</b>	
Non <i>P. falciparum</i>	1-100	38	37	97,4 %
	101-/200	43	43	100 %
	201-500	37	37	100 %
	500-1000	28	28	100 %
	>1000	12	12	100 %
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>157</b>	<b>99,4 %</b>	

#### Sensibilité et spécificité cliniques

Méthode	Méthode de référence (microscopie)				
	Positif	Négatif		Total	
		Pv	Pf		
Test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species	Positif	Pan 157	Pf 0	0	157
	Négatif	Pan 0	Pf 52	3	55
		Total	1	1	324
	Total	158	53	327	538

**Remarque :** L'étude comparative pour la ligne « Pan » a été réalisée exclusivement avec des échantillons de sang positifs à *P. vivax*.

Sensibilité relative :  $(157+52)/(158+53)=99,1\%$  (96,6 %-99,7 %)

Spécificité relative :  $324/327=99,1\%$  (97,3 %-99,7 %)

Concordance totale :  $(157+52+324)/(158+53+327)=99,1\%$   
(97,8 %-99,6 %)

\*95 % Intervalle de confiance

### Précision

La reproductibilité a été déterminée en testant des triplicats de 6 échantillons. La répétabilité a été déterminée dans le cadre de l'étude de reproductibilité. Les tests ont été réalisés sur 5 jours distincts, par 3 opérateurs, sur 3 sites, avec 3 lots de tests NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species indépendants.

Le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species a indiqué une répétabilité et reproductibilité admissible, lorsqu'il est effectué par des professionnels qualifiés. Les valeurs négatives et positives ont été correctement déterminées dans plus de 99 % des cas.

### Substances interférentes

Les échantillons ont été mélangés avec les substances potentiellement interférentes suivantes et évalués avec le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species.

Substances potentiellement interférentes	Concentration
Hémoglobine	2 g/L
Bilirubine (conjuguée)	342 µmol/L
Bilirubine (non conjuguée)	342 µmol/L
Triglycérides	37 mmol/L
Protéines (total)	120 g/L
Albumine	60 g/L
Gammaglobuline	60 g/L
Anticorps humains anti-souris (HAMA)	780,73 IU/mL
Facteur rhumatoïde	1035 IU/mL
Métronidazole	701 µmol/L
Quinine	148 µmol/L
Rifampicine	78,1 µmol/L
Aspirine	4,34 mmol/L
Paracétamol	199 µmol/L
Ibuprofène	2425 µmol/L
Caféine	308 µmol/L
Éthanol	86.8 mmol/L
Éthanol	86.8 mmol/L

Aucune de ces substances n'a interféré avec le test aux concentrations testées.

### Réactivité croisée

Des échantillons cliniques ont été évalués pour leur réactivité croisée avec des infections non apparentées à l'aide du test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species.

Infections non apparentées	Nombre d'échantillons
anti-HIV+	10
HBsAg+	20
anti-HCV+	10
anti-HAV+	20
anti-Rubella+	20
anti-CMV+	20
anti-HSV-1+	20
anti-HSV-2+	20
Typhus+	20

Infections non apparentées	Nombre d'échantillons
Fèvre jaune+	5
Dengue+	5
anti-Influenza A+	20
anti-Influenza B+	10
anti-Toxoplasma gondii+	10
Syphilis+	20
Tuberculose+	10

Aucune réactivité croisée avec les infections non apparentées citées ci-dessus n'a été observée lors des tests effectués avec le test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species.

### 14. Bibliographie

- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/malaria-control-africa/en/>
- Malaria, p. 421-424. Chapter 9. Infectious and Parasitic Diseases. Rubin E., Farber JL: Pathology, ed. 1994. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, et al, Am J Trop Med. Hyp, 1999, Feb; 60(2):173-2.

Rev. 0, 2019-06-25 EB

### 1. Uso previsto

El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa y diferenciación simultáneas de HRP II (proteína rica en histidina II) específica para *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) y pLDH (plasmodium lactato deshidrogenasa) específica para las especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) en muestras humanas de sangre completa. Este test sirve para ayudar en el diagnóstico de una infección por malaria y solo está indicado para el uso profesional. Toda muestra que resulte reactiva con el test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species deberá confirmarse con una prueba complementaria, por ejemplo, el examen microscópico de un frotis de sangre de gota fina.

### 2. Introducción y significado clínico

La malaria es una enfermedad febril, hemolítica y transmitida por un mosquito. Infecta a más de 200 millones de personas y mata a más de 400.000 personas al año.<sup>1</sup> La malaria está causada por cuatro especies de *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Todos estos plasmodios infectan y destruyen a los eritrocitos humanos, provocando síntomas como escalofríos, fiebre, anemia y esplenomegalia. El *P. falciparum* causa una enfermedad más grave que las otras especies de *Plasmodium* y es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con la malaria. Los *P. falciparum* y *P. vivax* son los patógenos más comunes; sin embargo, existe una considerable variación geográfica en la distribución de las especies de *Plasmodium*.<sup>2</sup>

Tradicionalmente, la malaria se diagnostica mediante la detección de organismos en frotis de gota gruesa de sangre periférica teñido con Giemsa, y las diferentes especies de *Plasmodium* se diferencian por su presencia en los eritrocitos infectados.<sup>2</sup> La técnica proporciona un diagnóstico preciso y fiable, pero solo cuando la realizan microscopistas cualificados que utilizan protocolos definidos,<sup>3</sup> lo que supone importantes obstáculos para las zonas más remotas y pobres del mundo.

El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species permite la detección cualitativa y diferenciación simultáneas, de HRP II específica de *P. falciparum* y/o de la pLDH producida por todas las especies de *Plasmodium*. El test utiliza conjugados de oro coloidal para detectar selectivamente HRP II y pLDH en muestras de sangre humana.

### 3. Principio del test

El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa y diferenciación simultáneas de HRP II (proteína rica en histidina II) específico para *P. falciparum* y pLDH específica para las especies de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) en muestras de sangre completa humana. La membrana se recubre previamente con anticuerpos anti-HRP II y anti-pLDH.

Durante el test, la muestra de sangre completa reacciona con los anticuerpos anti-HRP II y los conjugados de anticuerpos y colorantes anti-pLDH, que están recubiertos en la tira de test interna. A continuación, la mezcla migra a lo largo de la membrana por acción capilar y reacciona con los anticuerpos anti-HRP II en la región de la línea de test "Pf" y con los anticuerpos anti-pLDH en la región de la línea de test "Pan". Si

la muestra contiene HRP II y/o pLDH, se formará una línea coloreada en la región de la línea de test "Pf" o de la línea de test "Pan", o bien se formará una línea coloreada tanto en la región de la línea de test "Pf" como en la región de la línea de test "Pan".

La ausencia de una línea coloreada en la región de la línea de test "Pf" y/o "Pan" indica que la muestra no contiene HRP II y/o pLDH.

La formación de una línea coloreada en la región de control (C) sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.

### 4. Reactivos y materiales provistos

- 25 casetes de test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species
- 25 pipetas desechables (10 µL)
- 1 búfer (7 mL)
- 1 manual de instrucciones

### 5. Materiales adicionales

- Cronómetro
- Recipiente para la recolección de muestras
- Lancetas (solo para sangre completa por punción digital)
- Almohadillas con alcohol
- Micropipeta (en caso necesario)

### 6. Almacenamiento y conservación

Los kits de test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species deben ser almacenados a 2-30°C y utilizados hasta la fecha de caducidad indicada en el envase. Los casetes de test deben permanecer en su envase sellado hasta el momento de uso. No congele los dispositivos. No utilice los test después de la fecha de caducidad. Proteja los componentes del test de una posible contaminación. No utilice el test si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados incorrectos.

### 7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento antes de comenzar el test.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No utilice el dispositivo de test si el envase está dañado.
- No reutilice los test.
- No añada muestras en la zona de reacción (región de resultados).
- Evite tocar la zona de reacción (región de resultados) para evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente de recolección para cada muestra obtenida.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits de test.
- No coma, beba o fume en la zona donde manipule las muestras y los kits de test.
- Mientras manipule las muestras utilice ropa protectora como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección.

- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos, y las directrices estándar para la correcta eliminación de las muestras.
- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La humedad y la temperatura pueden afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

**8. Recolección de muestras y preparación**

El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species puede realizarse utilizando sangre completa (de punción venosa o digital).

**Para recolectar muestras de sangre completa obtenidas por punción digital:**

- Lave la mano del paciente con jabón y agua templada, o límpiela con una almohadilla con alcohol. Déjela secar.
- Realice un masaje en la mano sin tocar el lugar de la punción, frotándola en dirección a la punta del dedo medio o anular.
- Pinche la piel con una lanceta estéril. Limpie la primera gota de sangre.
- Frote suavemente desde la muñeca hasta la palma de la mano, y después continúe hasta el dedo para producir una gota redonda de sangre en la zona de la punción.

Si la sangre completa se ha obtenido por punción digital se debe realizar el test inmediatamente.

**Muestras de sangre completa obtenidas por punción venosa**

Los recipientes que contengan anticoagulantes, como EDTA, citrato de sodio, oxalato de potasio o heparina de sodio, deben utilizarse para la preparación de muestras de sangre completa venosa.

Realice el test inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados.

Si el test se va a realizar en los 3 días posteriores a la recolección de la muestra, almacene a 2-8°C la sangre completa obtenida por punción venosa. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe mantenerlas a -20°C.

Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar el test. Las muestras congeladas deben ser completamente descongeladas y mezcladas bien antes de realizar el test. Evite los ciclos repetidos de congelado y descongelado de las muestras.

Si las muestras se van a transportar, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones aplicables para el transporte de agentes etiológicos.

**9. Procedimiento del test**

**Lleve los test, las muestras, el búfer y/o controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar el test.**

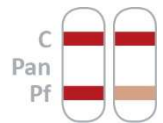
1. Retire el casete de test de su envase de aluminio y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si el test se realiza inmediatamente después de abrir el envase. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o de control.
2. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y plana.
3. Manteniendo la pipeta en posición vertical, aspire la muestra hasta el primer ensanchamiento (aproximadamente 10 µl) y añádala al pocillo superior (W1) del casete de test, luego añada 3 gotas enteras de búfer al pocillo inferior (W2). Evite la formación de burbujas.
4. Active el cronómetro.
5. Transcurridos exactamente 5 minutos, añada 1 gota entera de búfer en el pocillo superior (W1).
6. Espere a que aparezca(n) la(s) línea(s) coloreada(s). Lea los resultados del test a los 10 minutos. No interprete los resultados después de más de 20 minutos.



**10. Interpretación del resultado**

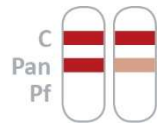
**Positivo en infección por P. falciparum**

Aparecen dos líneas coloreadas en la zona de resultados. Una en la región de control (C) y la otra en la región de test "Pf". El resultado del test indica la presencia de HRP II y, por tanto, una infección por *P. falciparum*.



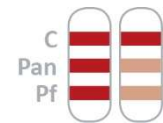
**Positivo por infección no relacionada con P. falciparum (P. vivax, P. malariae o P. ovale)**

Aparecen dos líneas coloreadas en la zona de resultados. Una en la región de control (C) y la otra en la región de test "Pan". El resultado del test indica la presencia de pLDH y, por tanto, una infección por *P. vivax*, *P. malariae* o por *P. ovale*.



**Positivo por P. falciparum/infección por Plasmodium mixto**

Aparecen dos líneas coloreadas en la zona de resultados. Una línea aparece en la región de control (C) y una línea coloreada en cada región de la línea de test "Pf" y "Pan". El resultado del test indica la presencia de HRP II y de pLDH



y, por tanto, una única infección por *P. falciparum* o una infección por varias especies de *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. malariae* y/o *P. ovale*), incluyendo *P. falciparum*.

**Nota:** las muestras con resultados positivos se deben confirmar con métodos de test alternativos y considerando todos los hallazgos clínicos, antes de determinarse como positivo.

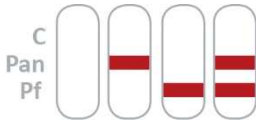
**Negativo**

Aparece una sola línea coloreada en la región de control (C). En la región de la línea de test "Pf" y "Pan" no aparece ninguna línea coloreada, lo que indica que no se han detectado antígenos de *Plasmodium*.



**No válido**

No aparece la línea de control (C). Si no aparece la línea de control dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test deben ser descartados. Si esto sucede, revise el procedimiento y repita el test con un nuevo casete. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.



**Nota:**

La intensidad de color en la región de la línea de test puede variar en función de la concentración del analito presente en la muestra. Por eso, cualquier sombra de color en la región de la línea de test se debe considerar positiva. Recuerde que este test solo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito en la muestra.

Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

**11. Control de calidad**

El casete de test contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control (C) se considera un control interno del procedimiento. Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido adecuado, que la membrana se ha empapado suficientemente y que la técnica del procedimiento ha sido correcta.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)* recomiendan el uso de materiales de control externo para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

**12. Limitaciones**

• El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species está indicado solo para uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. El test solo debe utilizarse para la detección cualitativa de antígenos de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale* en muestras de sangre completa humana. Se trata de un test cualitativo,

por lo que no detecta ni la cantidad ni el aumento de la concentración de parásitos de *Plasmodium*.

- El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species solo indica la presencia de antígenos de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* o *P. ovale* en la muestra y no debe utilizarse como único criterio para el diagnóstico de una infección por malaria.
- Al igual que con todos los test de diagnóstico, los resultados obtenidos se deben interpretar conjuntamente con otra información clínica de la que disponga el médico.
- Si el test muestra un resultado negativo y los síntomas clínicos persisten, se recomienda realizar test adicionales utilizando otros métodos clínicos. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección por malaria.

**13. Características del rendimiento**

**Sensibilidad analítica**

El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species para la detección de la infección por *P. falciparum* y la no infección por *P. falciparum* según el nivel de parásitos:

	Número de parásitos/μL de sangre	Microscopio	Test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species	Sensibilidad
<i>P. falciparum</i>	1-100	12	11	91,7%
	101-200	15	15	100%
	201-500	10	10	100%
	500-1000	9	9	100%
	>1000	7	7	100%
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>52</b>	<b>98,1%</b>
No <i>P. falciparum</i>	1-100	38	37	97,4%
	101-200	43	43	100%
	201-500	37	37	100%
	500-1000	28	28	100%
	>1000	12	12	100%
	<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>157</b>	<b>99,4%</b>

**Sensibilidad y especificidad clínicas**

Método		Método de referencia (microscopio)			
		Positivo		Negativo	Total
Test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species	Positivo	Pv	Pf		
		Pan	157	0	0
	Pf	0	52	3	55
	Negativo	1	1	324	326
	Total	158	53	327	538

**Nota:** el estudio de comparación de la línea "Pan" se realizó con muestras de sangre positivas solo para *P. vivax*.

Sensibilidad relativa:  $(157+52)/(158+53)=99,1\%$  (96,6%-99,7%)

Especificidad relativa:  $324/327=99,1\%$  (97,3%-99,7%)

Concordancia general:  $(157+52+324)/(158+53+327)=99,1\%$  (97,8%-99,6%)

\*95% de intervalo de confianza



### Precisión

Se estableció la reproducibilidad mediante el análisis por triplicado de 6 muestras. Se estableció la repetibilidad dentro del estudio de reproducibilidad. Los test fueron realizados por 3 operadores utilizando 3 lotes independientes de test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species en 3 diferentes lugares en 5 días distintos.

El test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species demostró una repetibilidad y reproducibilidad aceptables cuando fue realizada por profesionales capacitados. Los valores negativos y positivos se identificaron correctamente en >99% de los casos.

### Sustancias interferentes

Las muestras se enriquecieron con las siguientes sustancias potencialmente interferentes y se evaluaron utilizando el test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species.

Sustancias potencialmente interferentes	Concentración
Hemoglobina	2 g/L
Bilirrubina (conjugada)	342 µmol/L
Bilirrubina (no conjugada)	342 µmol/L
Triglicéridos	37 mmol/L
Proteína (total)	120 g/L
Albúmina	60 g/L
γ-globulina	60 g/L
Anticuerpo anti-ratón humano (HAMA)	780,73 UI/mL
Factor reumatoide	1035 UI/mL
Metronidazol	701 µmol/L
Quinina	148 µmol/L
Rifampicina	78,1 µmol/L
Aspirina	4,34 mmol/L
Paracetamol	199 µmol/L
Ibuprofeno	2425 µmol/L
Cafeína	308 µmol/L
Etanol	86,8 mmol/L

Ninguna de estas sustancias interfirieron con el test a las concentraciones analizadas.

### Reacciones cruzadas

Se evaluaron las muestras clínicas para detectar las reacciones cruzadas con infecciones no relacionadas utilizando el test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species.

Infecciones no relacionadas	Nº de muestras
anti-VIH+	10
HBSAg+	20
anti-VHC+	10
anti-VHA+	20
anti-Rubeola+	20
anti-CMV+	20
anti-VHS-1+	20
anti-VHS-2+	20
Fiebre tifoidea+	20
Fiebre amarilla+	5
Fiebre de dengue+	5
anti-Influenza A+	20

Infecciones no relacionadas	Nº de muestras
anti-Influenza B+	10
anti-Toxoplasma gondii+	10
Sífilis+	20
Tuberculosis+	10

No se observaron reacciones cruzadas con las infecciones no relacionadas antes mencionadas cuando se analizó con el test NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species.

### 14. Referencias

- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/malaria-control-africa/en/>
- Malaria, p. 421-424. Chapter 9. Infectious and Parasitic Diseases. Rubin E., Farber JL: Pathology, ed. 1994. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, et al, Am J Trop Med. Hyp, 1999, Feb; 60(2):173-2.

Rev. 0, 2019-06-25 GP

### 1. Beoogd gebruik

De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test is een laterale stroomchromatografisch immunoassay voor de gelijktijdige kwalitatieve detectie en differentiatie van HRP II (histidine-rich protein II) specifiek voor *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) en pLDH (plasmodium lacate hydrogenase) specifiek voor Plasmodium-soorten (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) in humane volbloedmonsters. De test is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij de detectie van een malaria-infectie en is exclusief bedoeld voor professioneel gebruik. Elk monster dat reactief blijkt te zijn met de NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test moet worden bevestigd met een aanvullende test, bijv. het microscopisch onderzoek van een dun bloeduitstrijkje.

### 2. Introductie en klinische betekenis

Malaria is een door muggen overgedragen, hemolytische, febriële ziekte. Deze ziekte infecteert ieder jaar 200 miljoen mensen waarvan uiteindelijk jaarlijks meer dan 400.000 mensen overlijden.<sup>1</sup> Malaria wordt veroorzaakt door vier soorten *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*. Al deze Plasmodia infecteren en vernietigen menselijke erythrocyten, waardoor symptomen als rillingen, koorts, bloeddarmoede en splenomegalie ontstaan. *P. falciparum* veroorzaakt een ernstiger vorm van de ziekte dan de andere *Plasmodium*-soorten en veroorzaakt het grootste deel van de aan malaria gelieerde sterfgevallen. *P. falciparum* en *P. vivax* zijn de meest voorkomende pathogenen; er bestaat, echter, een aanzienlijke geografische variatie in de distributie van *Plasmodium*-soorten.<sup>2</sup>

Traditioneel wordt malaria gediagnosticeerd door de detectie van organismen op Giemsa-gekleurde dikke uitstrijkjes van perifeer bloed waarbij verschillende Plasmodium-soorten onderscheiden zich door hun aanwezigheid in geïnfecteerde erythrocyten.<sup>2</sup> De techniek biedt een nauwkeurige en betrouwbare diagnose, maar alleen bij uitvoer uitgevoerd door ervaren microscopisten met behulp van gedefinieerde protocollen,<sup>3</sup> wat grote hindernissen voor afgelegen en arme delen van de wereld oplevert.

De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test maakt de gelijktijdige, kwalitatieve detectie en differentiatie van HRP II specifiek voor *P. falciparum* en/of pLDH, dat door alle *Plasmodium*-soorten wordt geproduceerd. De test gebruikt colloïdaal-goudconjugaten om selectief HRP II en pLDH in humane volbloedmonsters te detecteren.

### 3. Testprincipe

De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test is een laterale stroomchromatografisch immunoassay voor de gelijktijdige kwalitatieve detectie en differentiatie van HRP II (histidine-rich protein II) specifiek voor *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) en pLDH specifiek voor *Plasmodium*-soorten (*P. falciparum*, *P. vivax*, *Pl. malariae*, *P. ovale*) in humane volbloedmonsters. Het membraan is vooraf gecoat met anti-HRP II-antilichamen en anti-pLDH-antilichamen.

Tijdens de test reageert het volbloedmonster met de conjugaten van kleurstoffen met anti-HRP II-antilichamen en anti-pLDH-antilichamen welke vooraf of de interne teststrip aangebracht zijn. Het mengsel beweegt vervolgens door capillaire werking over het membraan en reageert met anti-

HRP II-antilichamen in testlijngebied 'Pf' en met anti-pLDH-antilichamen in testlijngebied 'Pan'. Indien het monster HRP II en/of pLDH bevat zal een gekleurde lijn ontstaan in testlijngebied 'Pf' of 'Pan', of zal er een gekleurde lijn ontstaan in zowel het 'Pf' testlijngebied als het 'Pan' testlijngebied.

Afwezigheid van een gekleurde lijn in testlijngedebieden 'Pf' en/of 'Pan' geeft aan dat het monster geen HRP II en/of pLDH bevat.

De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het controlelijngedebied (C) dient als procedurele controle en betekent dat er voldoende testmonster is aangebracht en dat het membraan voldoende doorlatend is.

### 4. Meegeleverde reagentia en materialen

- 25 NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Testcassettes
- 25 wegwerp pipetten (10 µL)
- 1 buffer (7 mL)
- 1 bijsluiters

### 5. Overig benodigd materiaal

- Stopwatch
- Monsterverzamelcontainer
- Lancetten (alleen voor volbloedmonsters uit vinger prik)
- Alcoholdoekjes
- Micropipet (indien nodig)

### 6. Opslag & stabiliteit

NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Testkits dienen bij 2-30°C te worden bewaard en voor verstrijken van de houdbaarheidsdatum op de verpakking te worden gebruikt. Testcassettes dienen tot gebruik in de verzegelde buidels te blijven. Niet invriezen. Gebruik de tests niet als de houdbaarheidsdatum is verstreken. De verschillende onderdelen van de testkit dienen te worden beschermd tegen besmetting. Gebruik de testcassettes niet indien er een mogelijke micro-bacteriële besmetting of neerslag is. Biologische besmetting van monsterhouders, reagentia of andere testbenodigdheden kunnen leiden tot onnauwkeurige resultaten.

### 7. Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Uitsluitend bestemd voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik.
- Lees aandachtig de gebruiksaanwijzing door alvorens uitvoer van de test.
- Niet gebruiken indien de houdbaarheidsdatum op de verpakking verstreken is.
- Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is.
- Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.
- Breng geen monster aan op het reactieve gedeelte (resultaatgedeelte).
- Om besmetting te voorkomen dient het reactieve gedeelte (resultaatgedeelte) niet aangeraakt te worden.
- Vermijd kruisbesmetting van monsters door voor ieder monster een nieuwe monsterverzamelbak te gebruiken.
- Substitueer of meng geen componenten van verschillende testkits.
- Niet eten, drinken of roken in de buurt van waar de monsters en test kits worden gebruikt.

- Draag beschermende kleding, zoals laboratoriumjassen, wegwerphandschoenen en veiligheidsbril wanneer de monsters worden getest.
- Behandel monstermateriaal als zijnde besmettelijk. Neem tijdens het uitvoeren van de test de richtlijnen in acht voor microbiologische risico's en voor het juist verwerken van monstermateriaal.
- De testkit bevat producten van dierlijke oorsprong. Gecertificeerde kennis van de herkomst en/of hygiënische omstandigheden van de dieren geeft geen volledige garantie voor de afwezigheid van overdraagbare ziekteverwekkers. Om deze reden wordt aangeraden dat deze producten behandeld worden als zijnde besmettelijk, en dienen deze te worden behandeld met standaard veiligheidsmaatregelen. (bijv. niet inslikken of inademen).
- Vochtigheid en temperatuur kan een negatief effect hebben op de testresultaten.
- Gebruikte testmaterialen dienen te worden vernietigd/weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

**8. Monsterverzameling en -preparatie**

De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test kan met volbloed (uit venapunctie of vingerprik) worden uitgevoerd.

**Voor het verzamelen van vingerprikbloedmonsters:**

- Was de hand van de patiënt met zeep en warm water of maak deze schoon met een alcoholdoekje. Laat de hand drogen.
- Masseer de hand, zonder de plaats van punctie aan te raken, door over de hand richting de vingertop van de middel- of ringvinger te wrijven.
- Prik de huid met een steriel lancet. Wrijf de eerste druppel bloed weg.
- Wrijf zachtjes over de hand van de pols, via de handpalm, tot de vinger om een ronde druppel bloed uit de plaats van punctie te doen stromen.

Uit vingerprik verkregen volbloed dient onmiddellijk te worden getest.

**Venapunctievolbloedmonsters**

Containers die antistolmiddelen bevatten, zoals EDTA, natriumcitraat, kaliumoxalaat of natriumheparine dienen te worden gebruikt voor de preparatie van veneuze volbloedmonsters.

Tests dienen onmiddellijk na monsterverzameling te worden uitgevoerd. Laat het monster niet gedurende langere tijd op kamertemperatuur staan.

Indien de test binnen 3 dagen na afname van het monster zal worden uitgevoerd, dient u uit venapunctie verkregen volbloed bij 2-8°C te bewaren. Voor langere opslagtijd dient het monster onder de -20°C te worden bewaard.

Bring samples to room temperature prior to testing. Frozen samples should be completely thawed and mixed well prior to testing. Samples should not be frozen and thawed repeatedly.

Indien monsters verscheept moeten worden, moeten ze verpakt worden overeenkomstig de lokale regelgeving omtrent transportatie van etiologische agentia.

**9. Testprocedure**

**Breng tests, monsters, buffers en/of controles op kamertemperatuur (15-30°C) vooraf aan het testen.**

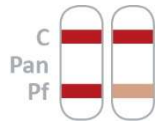
1. Verwijder de testcassette uit de aluminium buidel en gebruik deze zo spoedig mogelijk. U bereikt de beste resultaten indien u de test onmiddellijk na opening van de buidel gebruikt. Label de testcassette met de patiënt- of controlegegevens.
2. Plaats de testcassette op een schone en vlakke ondergrond.
3. Houd de pipet verticaal en zuig het monster tot aan de eerste verbreding op (ca. 10 µL) en voeg dit toe aan het bovenste reservoir (W1) van de testcassette en voeg vervolgens 3 druppels buffer toe aan het onderste reservoir (W2). Vermijd luchtbellen
4. Start de stopwatch.
5. Voeg na exact **5 minuten** 1 hele druppel van de buffer toe aan het bovenste reservoir (W1).
6. Wacht tot er een gekleurde lijn of lijnen verschijnen. Lees het resultaat na 10 minuten af. Interpreteer de resultaten na 20 minuten niet meer.



**10. Resultaatinterpretatie**

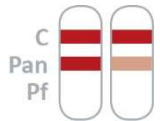
**Positief voor *P. falciparum*-infectie**

Er verschijnen twee gekleurde lijnen in het resultaatveld. Er verschijnt één gekleurde lijn in het controlelijngedebied (C) en een andere gekleurde lijn schijnt in het testlijngedebied 'Pf'. Dit testresultaat geeft de aanwezigheid van HRP II en daarmee een infectie met *P. falciparum* aan.



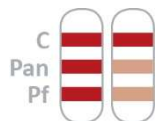
**Positief voor non-*P. falciparum*-infectie (*P. vivax*, *P. malariae* of *P. ovale*)**

Er verschijnen twee gekleurde lijnen in het resultaatveld. Er verschijnt één gekleurde lijn in het controlelijngedebied (C) en een andere gekleurde lijn verschijnt in het testlijngedebied 'Pan'. Dit testresultaat geeft de aanwezigheid van pLDH en daarmee een infectie met *P. vivax*, *P. malariae*, of *P. ovale* aan.



**Positief voor *P. falciparum*/gemengde *Plasmodium*-infectie**

Er verschijnen twee gekleurde lijnen in het resultaatveld. Er verschijnt één gekleurde lijn in het controlelijngedebied (C) en er verschijnt een gekleurde lijn in elk testlijngedebied ('Pf' en 'Pan'). Dit testresultaat geeft de aanwezigheid van zowel HRP II als pLDH aan en daarmee



dus ofwel een enkele infectie met *P. falciparum* of een infectie met meerdere *Plasmodium*-soorten (*P. vivax*, *O. malariae* en/of *P. ovale*), inclusief *P. falciparum*.

**Notitie:** Monsters die positieve resultaten vertonen dienen met alternatieve methode(n) en klinische bevindingen te worden bevestigd voordat een positieve bepaling wordt gemaakt.

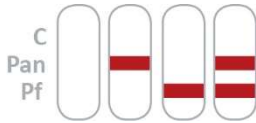
**Negatief**

Er verschijnt slechts één gekleurde lijn in het controlelijngedeelte (C). Er verschijnt geen gekleurde lijn in de testlijngedeeltes 'Pf' of 'Pan' wat aangeeft dat er geen *Plasmodium*-antigenen zijn gedetecteerd.



**Ongeldig**

De controlelijn (C) verschijnt niet. Resultaten van een test waarbij geen controlelijn zichtbaar wordt binnen de afleestijd, dienen te worden verworpen. Herzie de testprocedure en herhaal de test met een nieuwe testcassette. Indien het probleem zich blijft voordoen, stop dan met het gebruik van de testkits en neem contact op met uw leverancier.



**Notitie:**

De kleurintensiteit in het testlijngedeelte kan variëren afhankelijk van de analytconcentratie in het monster. Hierdoor kan elk kleurniveau in het testlijngedeelte als positief worden beschouwd. Let wel op dat dit een kwalitatieve test is waarbij geen concentratie hCG in het monster kan worden bepaald.

Onvoldoende monstermateriaal, incorrecte uitvoering of tests waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken zijn de meest voorkomende redenen voor het niet verschijnen van een controlelijn.

**11. Kwaliteitscontrole**

Een interne procedurele controle is inbegrepen in de testcassette.

Een gekleurde lijn die verschijnt in het controlelijn-gedeelte (C) wordt beschouwd als een interne procedurele controle. Deze bevestigt voldoende monstermateriaal, voldoende doorlatendheid van het membraan en correcte procedurele uitvoering.

*Goede Laboratoriumpraktijken* (GLP) raadt het gebruik van extern controlemateriaal aan om correcte werking van de testkit te garanderen.

**12. Beperkingen**

- The NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test is exclusief bedoeld voor *in-vitro* diagnostisch gebruik. De test dient alleen te worden gebruikt voor de kwalitatieve detectie van *P. falciparum*-, *P. vivax*-, *P. malariae*- of *P. ovale*-antigenen in humane volbloedmonsters. Noch de kwantitatieve waarde, noch de mate van toename van de concentratie

van IgM-antilichamen tegen CMV kunnen door deze kwalitatieve test worden bepaald.

- De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test geeft slechts de aanwezigheid van *P. falciparum*-, *P. vivax*-, *P. malariae*- of *P. ovale*-antigenen in het monster aan en dient niet te worden gebruikt als het enige criterium voor de diagnose van een malaria-infectie.
- Zoals bij alle diagnostische tests dienen alle resultaten in combinatie met andere klinische informatie door een arts te worden geïnterpreteerd.
- Indien het testresultaat negatief is en klinische symptomen aanhouden, wordt aangeraden met andere klinische methoden verder te testen. Een negatief resultaat sluit op geen enkel moment de mogelijkheid van een malaria-infectie uit.

**13. Prestatiekenmerken**

**Analytische sensitiviteit**

De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test voor de detectie van *P. falciparum*-infectie en niet-*P. falciparum*-infectie volgens het parasitenniveau:

	Aantal parasieten /µL bloed	Microscopie	NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	Sensitiviteit
<i>P. falciparum</i>	1-100	12	11	91,7%
	101-200	15	15	100%
	201-500	10	10	100%
	500-1000	9	9	100%
	>1000	7	7	100%
<b>Totaal</b>	<b>53</b>	<b>52</b>	<b>98,1%</b>	
Non- <i>P. falciparum</i>	1-100	38	37	97,4%
	101-200	43	43	100%
	201-500	37	37	100%
	500-1000	28	28	100%
	>1000	12	12	100%
<b>Totaal</b>	<b>158</b>	<b>157</b>	<b>99,4%</b>	

**Klinische sensitiviteit en specificiteit**

Methode	Referentiemethode (microscopie)					
	Positief		Negatief	Totaal		
	Pv	Pf				
NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test	Positief	Pan	157	0	0	157
		Pf	0	52	3	55
	Negatief		1	1	324	326
	Totaal		158	53	327	538

**Notitie:** De vergelijkingsstudie voor de "Pan"-rij is uitgevoerd met bloedmonsters welke alleen positief zijn voor *P. vivax*.

Relatieve sensitiviteit:  $(157+52)/(158+53)=99,1\%$  (96,6%-99,7%)

Relatieve specificiteit  $324/327=99,1\%$  (97,3%-99,7%)

Algehele overeenkomst:  $(157+52+324)/(158+53+327)=99,1\%$  (97,8%-99,6%)

\*95% Betrouwbaarheidsinterval

### Precisie

Reproduceerbaarheid is bepaald door het testen van triplicaten van 6 monsters. Herhaalbaarheid is binnen de reproduceerbaarheidsstudie bepaald. Tests zijn door 3 gebruikers met 3 verschillende batches van de NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test op 3 testlocaties op 5 verschillende dagen uitgevoerd.

De NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test vertoont acceptabele herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid wanneer deze door getrainde professionals wordt uitgevoerd. De negatieve en positieve waarden zijn in >99% van de gevallen correct geïdentificeerd.

### Interfererende substanties

Monsters zijn verrijkt met de volgende potentieel interfererende substanties en geëvalueerd met de NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test.

Potentieel interfererende substanties	Concentratie
Hemoglobine	2 g/L
Bilirubine (geconjugeerd)	342 µmol/L
Bilirubine (niet geconjugeerd)	342 µmol/L
Triglyceriden	37 mmol/L
Proteïne (totaal)	120 g/L
Albumine	60 g/L
γ-globuline	60 g/L
Humaan anti-muis-antilichaam (HAMA)	780,73 IU/mL
Rheumafactor	1035 IU/mL
Metronidazol	701 µmol/L
Kinine	148 µmol/L
Rifampicine	78,1 µmol/L
Aspirine	4,34 mmol/L
Paracetamol	199 µmol/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Cafeïne	308 µmol/L
Ethanol	86,8 mmol/L

Geen van deze substanties interfereerde met het assay bij de geteste concentraties.

### Kruisreactiviteit

Klinische monsters zijn op kruisreactiviteit met ongerelateerde infecties met de NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test geëvalueerd.

Ongerelateerde infecties	Aantal monsters
anti-HIV+	10
HBsAg+	20
anti-HCV+	10
anti-HAV+	20
anti-Rubella+	20
anti-CMV+	20
anti-HSV-1+	20
anti-HSV-2+	20
Tyfus+	20
Gele koorts+	5
Dengue+	5

Ongerelateerde infecties	Aantal monsters
anti-Influenza A+	20
anti-Influenza B+	10
anti-Toxoplasma gondii+	10
Syfilis+	20
Tuberculose+	10











Er is geen kruisreactiviteit geobserveerd met bovenstaande ongerelateerde infecties wanneer deze met de NADAL® Malaria Pf/Pan Ag 4 Species Test worden getest.











### 14. Referenties

- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/malaria-control-africa/en/>
- Malaria, p. 421-424. Chapter 9. Infectious and Parasitic Diseases. Rubin E., Farber JL: Pathology, ed. 1994. J.B. Lippincott, Philadelphia.
- Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, et al, Am J Trop Med. Hyg, 1999, Feb; 60(2):173-2.

Rev. 0, 2019-06-25 HB



Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conformité aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consúltense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	<i>In-vitro</i> -Diagnostika	<i>In-vitro</i> diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>	Producto sanitario para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Dispositivo medico-diagnostico <i>in-vitro</i>	Tylko do diagnostyki <i>in-vitro</i>
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Límite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Code du lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se brugsanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in-vitro</i>	<i>In-vitro</i> - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkekäyttöön laite	Medicinteknisk produkt avsedd för <i>in-vitro</i> -diagnostik	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek	Medicinsk udstyr til <i>in-vitro</i> -diagnostik	<i>In-vitro</i> diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperaturbegränsning	Temperatuurlimiet	Temperaturbegrænsning	Temperaturbegrensning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merkning
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertakäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igjen
	Prazo de validade	Spotřebuje do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il lingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrækkelig for<n> tester

## Our Teams

### Germany:

#### Regensburg

Tel: +49 941 290 10-0  
Fax: +49 941 290 10-50

#### Moers

Tel: +49 2841 99820-0  
Fax: +49 2841 99820-1

#### Austria:

Tel: +49 941 290 10-29  
Free Tel: 0800 291 565  
Fax: +49 290 10-50  
Free Fax: 0800 298 197

#### UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18  
Free Tel –UK: 0808 234 1237  
Free Tel – IRE: 1800 555 080  
Fax: +49 290 10-50

#### France:

France Tel: 0800 915 240  
France Fax: 0800 909 493

#### Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720  
Swiss Fax: 0800 837 476

#### Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82  
Belgium Fax: 0800 747 07

### Luxembourg

Lux, Tel: 800 211 16  
Lux, Fax: 800 261 79

### Spain:

Tel: +49 941 290 10-759  
Free Tel: 900 938 315  
Fax: +49 941 290 10-50  
Free Fax: 900 984 992

### Italy:

Tel: +49 941 290 10-34  
Fax: +49 941 290 10-50

### Poland:

Tel: +49 941 290 10-44  
Free Tel: 00 800 491 15 95  
Fax: +49 941 290 10-50  
Free Fax: 00 800 491 15 94

### Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735  
Tel, Verde: 800 849 230  
Fax: +49 941 290 10-50  
Fax Verde: 800 849 229

### Netherlands:

Tel: +31 30 75 600  
Free Tel: 0800 0222 890  
Fax: +31 70 30 30 775  
Free Fax: 0800 024 9519

### Nordic countries:

#### Denmark

Tel: +31 703075 605  
Free Tel: 808 887 53

#### Finland

Tel: +31 703075 606  
Free Tel: 0800 918 263  
Free Fax: 0800 918 262

#### Norway

Tel: +31 703075 605  
Free Tel: 800 16 731

#### Sweden

Tel: +31 703075 605  
Free Tel: 020 79 09 06

### Laboratory Diagnostics Team:

Tel: +49 941 290 10-40  
Fax: +49 941 290 10-50

