



ALEX³ ALLERGY XPLOREER GEBRAUCHSANWEISUNG

INHALTSVERZEICHNIS

I.	SPRACHHINWEIS	2
II.	HAFTUNGSAUSSCHLUSS	2
III.	BESCHREIBUNG	2
IV.	ZWECKBESTIMMUNG	3
V.	ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS	3
VI.	PRINZIP DES VERFAHRENS	4
VII.	VERSAND UND LAGERUNG	4
VIII.	ABFALLENTSORGUNG	5
IX.	GLOSSAR DER SYMBOLE	5
X.	KIT-KOMPONENTEN	7
XI.	ERFORDERLICHE AUSTRÜSTUNG FÜR DIE VERARBEITUNG UND ANALYSE... ..	11
XII.	HANDHABUNG DER ARRAYS	11
XIII.	WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN	12
XIV.	TESTVERFAHREN	13
XV.	QUALITÄTSKONTROLLE	20
XVI.	DATENANALYSE	20
XVII.	ERGEBNIS	21
XVIII.	EINSCHRÄNKUNGEN DES VERFAHRENS	21
XIX.	ERWARTETE WERTE	22
XX.	LEISTUNGSMERKMALE	22
XXI.	GARANTIE	27
XXII.	ABKÜRZUNGEN	27



I. SPRACHHINWEIS

Diese Gebrauchsanweisung (IFU) wird gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 in mehreren Sprachen bereitgestellt. Bei Unstimmigkeiten oder Abweichungen zwischen der englischen Version und einer übersetzten Version ist die englische Version maßgebend und gilt als Referenz.

II. HAFTUNGSAUSSCHLUSS

Diese Gebrauchsanweisung wurde auf ihre Richtigkeit überprüft. Die Anweisungen für den ALEX³ Allergy Xplorer waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung korrekt. Nachfolgende Versionen dieser Anleitung können ohne vorherige Ankündigung aktualisiert werden.

Das ALEX³ Allergy Xplorer Kit ist ein In-vitro-Diagnostikum, das ausschließlich von geschultem Laborpersonal verwendet werden darf. Das ALEX³ Allergy Xplorer Kit darf nur für den vorgesehenen Zweck gemäß dieser Gebrauchsanweisung verwendet werden. Die Gebrauchsanweisung muss ausnahmslos befolgt werden. Wenn Sie mit der Verwendung des ALEX³ Allergy Xplorer Kits nicht vertraut sind, sind Sie verpflichtet, sich vor der Verwendung des Kits bei MacroArray Diagnostics (MADx) zu informieren. MADx übernimmt keine Haftung für die unsachgemäße Verwendung des ALEX³ Allergy Xplorer-Kits. MADx haftet nur bei grober Fahrlässigkeit oder Vorsatz für Schäden oder Sachschäden, die direkt oder indirekt auf Fehler in dieser Gebrauchsanweisung zurückzuführen sind, und für Personenschäden nur im Rahmen der zwingenden gesetzlichen Bestimmungen.

Sollte eine Bestimmung oder Bedingung in dieser Gebrauchsanweisung ganz oder teilweise aufgrund eines Gesetzes oder einer Rechtsvorschrift als rechtswidrig oder nicht durchsetzbar erachtet werden, so gilt diese Bestimmung oder Bedingung oder ein Teil davon insoweit als nicht Bestandteil dieser Gebrauchsanweisung, ohne dass die Durchsetzbarkeit der übrigen Bestimmungen dieser Gebrauchsanweisung davon berührt wird.

Diese Gebrauchsanweisung ist urheberrechtlich geschützt. Kein Teil davon darf ohne vorherige schriftliche Genehmigung von MADx in irgendeinem elektronischen oder maschinenlesbaren Format vervielfältigt, reproduziert oder kopiert werden.

III. BESCHREIBUNG

Der ALEX³ Allergy Xplorer (ALEX³) ist ein Enzym-Immunoassay (ELISA) – basierter In-vitro-Diagnostest zur quantitativen Messung von allergenspezifischem IgE (sIgE). Er kann als manueller Test in Kombination mit dem ImageXplorer-Gerät (REF 11-0000-01) oder als automatisierter Test mit den Systemen MAX 9k (REF 17-0000-01) oder MAX 45k (REF 16-0000-01) verwendet werden.



Diese Gebrauchsanweisung gilt für folgende Produkte:

Basis UDI-DI	REF	Produkt
91201229203JS	03-2001-01	ALEX ³ für 20 Analysen
	03-5001-01	ALEX ³ für 50 Analysen

IV. ZWECKBESTIMMUNG

ALEX³ Allergy Xplorer ist ein Testkit zur In-vitro-Untersuchung von humanem Serum oder Plasma (ausgenommen EDTA-Plasma) zur Unterstützung der Diagnose von Patienten mit IgE-vermittelten Erkrankungen in Verbindung mit anderen klinischen Befunden oder diagnostischen Testergebnissen.

Das IVD-Medizinprodukt bestimmt quantitativ allergenspezifisches IgE (sIgE) und quantitativ Gesamt-IgE (tIgE) im Bereich von 2 bis 1000 kU/l (semiquantitativ 1001–2500 kU/l). Das Produkt wird von geschultem Laborpersonal und medizinischem Fachpersonal in einem medizinischen Labor verwendet.

V. ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Allergische Reaktionen sind sofort auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I, die durch Antikörper der Immunglobulinklasse IgE vermittelt werden. Nach Exposition gegenüber bestimmten Allergenen führt die IgE-vermittelte Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren aus Mastzellen und Basophilen zu klinischen Symptomen wie Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis, atopischem Ekzem und gastrointestinalen Symptomen [1]. Daher hilft ein detailliertes Sensibilisierungsmuster für bestimmte Allergene bei der Beurteilung von Allergikern [2-6]. Es gibt keine Einschränkungen hinsichtlich der Testpopulation. Bei der Entwicklung von IgE-Assays werden Alter und Geschlecht in der Regel nicht als kritische Faktoren berücksichtigt, da die in diesen Assays gemessenen IgE-Spiegel nicht wesentlich von diesen demografischen Faktoren abhängen.

Alle wichtigen Typ-I-Allergenquellen werden von ALEX³ abgedeckt. Eine vollständige Liste der ALEX³-Allergen-Extrakte und molekularen Allergene finden Sie am Ende dieser Anleitung.

Wichtige Informationen für den Anwender!

Für die korrekte Anwendung von ALEX³ ist es erforderlich, dass der Anwender diese Gebrauchsanweisung sorgfältig liest und befolgt. Der Hersteller übernimmt keine Haftung für die Verwendung dieses Testsystems, die nicht in diesem Dokument beschrieben ist, oder für Änderungen des Testsystems durch den Anwender.

Achtung: Die Kit-Variante 03-2001-01 des ALEX³-Tests (20 Arrays) ist ausschließlich für die manuelle Verarbeitung bestimmt. Um diese ALEX³-Kit-Variante mit dem automatisierten MAX 9k zu verwenden, müssen die Washing Solution (REF 00-5003-01) und die Stop Solution (REF 00-5007-01) separat bestellt werden. Alle weiteren Produktinformationen finden Sie in der entsprechenden Gebrauchsanweisung: <https://www.madx.com/extras>.



Die ALEX³-Kit-Variante 03-5001-01 (50 Arrays) darf nur für die automatisierte Verarbeitung mit MAX 9k (REF 17-0000-01) sowie MAX 45k (REF 16-0000-01) verwendet werden, unter keinen Umständen mit dem ImageXplorer-Gerät (REF 11-0000-01).

VI. PRINZIP DES VERFAHRENS

ALEX³ ist ein Immunoassay-Test, der auf dem Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) basiert. Allergen-Extrakte oder molekulare Allergene, die an Nanopartikel gekoppelt sind, werden systematisch auf einer festen Phase in einem makroskopischen Array aufgebracht. Zunächst reagieren die partikelgebundenen Allergene mit spezifischem IgE, das in der Patientenprobe vorhanden ist. Nach der Inkubation wird unspezifisches IgE abgewaschen. Anschließend wird ein enzymmarkierter Anti-Human-IgE-Detection-Antikörper zugegeben, der mit dem partikelgebundenen spezifischen IgE einen Komplex bildet. Nach einem zweiten Waschschrift wird ein Substrat zugegeben, das durch das antikörpergebundene Enzym in einen unlöslichen, farbigen Niederschlag umgewandelt wird. Schließlich wird die Enzym-Substrat-Reaktion durch Zugabe eines Blockierungsreagenzes gestoppt. Die Menge des Niederschlags ist proportional zur Konzentration des spezifischen IgE in der Probe des Patienten. Nach dem Labortestverfahren erfolgt die Bildaufnahme und -analyse entweder mit dem manuellen System (ImageXplorer) oder dem automatisierten System (MAX 45k oder MAX 9k). Die Testergebnisse werden mit der RAPTOR SERVER Analysis Software analysiert und in IgE-Reaktionseinheiten (kU_A/l) angegeben. Die Gesamt-IgE-Ergebnisse werden ebenfalls in IgE-Reaktionseinheiten (kU/l) angegeben. RAPTOR SERVER ist in Version 1 erhältlich. Die vollständige vierstellige Versionsnummer finden Sie im Impressum von RAPTOR SERVER unter www.raptor-server.com/imprint.

VII. VERSAND UND LAGERUNG

Der Versand von ALEX³ erfolgt bei Raumtemperatur. Dennoch muss das Kit nach Lieferung sofort bei 2–8 °C gelagert werden. Bei korrekter Lagerung sind ALEX³ und seine Komponenten bis zum angegebenen Verfallsdatum verwendbar.



Die Reagenzien des Kits sind nach dem Öffnen 6 Monate lang haltbar (unter den angegebenen Lagerbedingungen).

Versand und Lagerung von Proben

Probenart	Serum	Plasma (Citrat)	Plasma (Heparin)
Kurzzeitlagerung	1 Woche bei 2–8 °C (keimfrei halten)		
Langzeitlagerung	25–37 Jahre bei -20 °C [7–8]		
Transport	17 Tage bei Raumtemperatur [9]		



VIII. ABFALLENTSORGUNG

Um eine sichere Entsorgung des Kits zu gewährleisten, müssen Benutzer die einschlägigen lokalen, regionalen und nationalen Vorschriften zur Abfallentsorgung und zum Umweltschutz einhalten. Besondere Aufmerksamkeit ist allen Komponenten oder Verbrauchsmaterialien zu widmen, die ein Risiko einer Infektion oder mikrobiellen Kontamination darstellen können (z.B. Verbrauchsmaterialien, die mit menschlichen Serumproben kontaminiert sind). Verwendete ALEX³-Kassetten und alle nicht verwendeten Kit-Komponenten sind als Laborchemikalienabfälle zu entsorgen.

IX. GLOSSAR DER SYMBOLE

	Warnung (GHS-Piktogramm) Weitere Informationen finden Sie im Sicherheitsdatenblatt.
	Katalognummer
	Ausreichend für <n> Tests
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist
	In-vitro-Diagnostikum
	CE-Kennzeichnung (Notified Body 2962: QMD Services GmbH, Zelinkagasse 10/3, 1010 Vienna, Austria)
	Chargennummer
	Gebrauchsanweisung beachten
	Hersteller



	Herstellungsdatum
	Nicht wiederverwenden
	Cartridge (Kassette)
	Verfallsdatum
	Temperaturgrenze
	Vorsicht
	Einmalige Produktkennung
	ALEX ³ -Symbol
	MacroArray Diagnostics (MADx)



X. KIT-KOMPONENTEN

Neue Nomenklatur für Reagenzienchargen

Achtung: Wir führen eine neue Chargennomenklatur für alle MADx-Reagenzien ein (die Nomenklatur für die Kassetten ist davon nicht betroffen).

ALEX³-Kits mit der Chargennummer 03EAA01 und nachfolgend produzierte Chargen sind von dieser Änderung betroffen.

Wichtige Details:

- **Keine Änderung der Kassettenetiketten**
- Die spezifischen Reagenzien einer Reagenziencharge weisen dieselbe Etikettenbezeichnung auf und können mit verschiedenen Kassettenchargen kombiniert werden.
Wir ändern nur **die Positionen 1 und 2** unseres **dreistelligen Codes** für die Reagenzien. Beispiel:
 - Reagenzien mit der Kennzeichnung **DAA** können mit den Kassettenchargen **DAA, DAB, DAC, DAD usw. bis DAT** kombiniert werden.
 - Reagenzien mit der Kennzeichnung **DBA** können mit den Kassettenchargen **DBA, DBB, DBC, DBD usw. bis DBT** kombiniert werden.
- Die RAPTOR SERVER Analysis Software wurde bereits aktualisiert, um diese Änderungen zu berücksichtigen. **Es sind keine Maßnahmen seitens der Kunden erforderlich.**
Der RAPTOR SERVER erkennt die richtigen Kassetten und kombiniert sie mit den entsprechenden Reagenzien.

Jede Komponente (Reagenz) ist bis zu dem auf dem Etikett der einzelnen Komponente angegebenen Datum haltbar. Reagenzien aus verschiedenen Reagenzienchargen (ersten beiden Buchstaben unterschiedlich) dürfen nicht kombiniert oder gemischt werden. Eine umfassende Liste der auf dem ALEX³-Array immobilisierten Allergenextrakte und molekularen Allergene erhalten Sie unter pm@macroarraydx.com.

Kit-Komponenten REF 03-2001-01	Inhalt	Eigenschaften (reaktive Inhaltsstoffe sind unterstrichen)
ALEX ³ Cartridge (Kassette)	2 Blister à 10 ALEX ³ für insgesamt 20 Analysen. Kalibrierung über Masterkurve über die RAPTOR SERVER Analysis Software verfügbar.	Polystyrol Kassette mit einem <u>Festphasen-Immunoassay</u> . Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern.



Kit-Komponenten REF 03-2001-01	Inhalt	Eigenschaften (reaktive Inhaltsstoffe sind unterstrichen)
ALEX ³ Sample Diluent	1 Flasche à 9 ml	<u>CCD Blocker</u> , TBS-Tween (0,2 %) Puffer, < 0,1 % Natriumazid. Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar.
Washing Solution	2 Flaschen à 50 ml	<u>TBS-Tween (0,2 %) Puffer</u> , < 0,1 % Natriumazid. Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate lang haltbar.
ALEX ³ Detection Antibody	1 Flasche à 11 ml	<u>Humaner Anti-IgE-Detektionsantikörper</u> in Konjugatpuffer mit Additiven. Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar.
ALEX ³ Substrate Solution	1 Flasche à 11 ml	<u>NBT/BCIP-Substrat</u> (NBT: 4-Nitro-Blau-Tetrazoliumchlorid, Lösung, BCIP: 5-brom-4-chlor-3-indolylphosphat, 4-Toluidinsalz). Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar.
(ALEX ³) Stop Solution	1 Flasche à 2,4 ml	<u>Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Lösung</u> Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar. Nach längerer Lagerung kann die Lösung trüb erscheinen. Dies hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse.



Kit-Komponenten REF 03-5001-01	Inhalt	Eigenschaften (reaktive Inhaltsstoffe sind unterstrichen)
ALEX ³ Cartridge (Kassette)	5 Blister à 10 ALEX ³ für insgesamt 50 Analysen. Kalibrierung über Masterkurve über die RAPTOR SERVER Analysis Software verfügbar.	Polystyrol Kassette mit einem <u>Festphasen-Immunoassay</u> . Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern.
ALEX ³ Sample Diluent	1 Flasche à 30 ml	<u>CCD Blocker</u> , TBS-Tween (0,2 %) Puffer, < 0,1 % Natriumazid. Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate lang haltbar.
Washing Solution	4 x conc. 1 Flasche à 250 ml	<u>TBS-Tween (0,2 %) Puffer</u> , < 0,1 % Natriumazid. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Vor Gebrauch 1:4 mit entmineralisiertem Wasser verdünnen (250 ml Washing Solution 4x conc. + 750 ml entmineralisiertes Wasser). Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar.
ALEX ³ Detection Antibody	1 Flasche à 30 ml	<u>Humaner Anti-IgE-</u> <u>Detektionsantikörper</u> in Konjugatpuffer mit Additiven. Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar.
ALEX ³ Substrate Solution	1 Flasche à 30 ml	<u>NBT/BCIP-Substrat</u> . Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar.



Kit-Komponenten REF 03-5001-01	Inhalt	Eigenschaften (reaktive Inhaltsstoffe sind unterstrichen)
(ALEX ³) Stop Solution	1 Flasche à 10 ml	<u>EDTA-Lösung.</u> Gebrauchsfertig. Bis zum Verfallsdatum bei 2–8 °C lagern. Reagenz vor Gebrauch auf Raumtemperatur bringen. Geöffnetes Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate haltbar. Nach längerer Lagerung kann die Lösung trüb erscheinen. Dies hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse.



XI. ERFORDERLICHE AUSRÜSTUNG FÜR DIE VERARBEITUNG UND ANALYSE

Zubehör	Beschreibung
Zubehör/Produkte für die <u>MANUELLE</u> Verarbeitung	
ImageXplorer (REF 11-0000-01)	Bildgebungsgerät, das speziell für die Erfassung von Bildern von Testkassetten mit ALEX-Technologie für die <u>manuelle</u> Handhabung entwickelt wurde.
Array holder (optional)	Produkt zur einfacheren Handhabung der Kassetten bei der <u>manuellen</u> Verarbeitung
Lab Rocker	Vertikaler Schüttler ist während des <u>manuellen</u> Testverfahrens erforderlich (BxTxH – 28x15x33 cm, Neigungswinkel 8°, erforderliche Drehzahl 8 U/min).
Incubation chamber	Erforderlich während des <u>manuellen</u> Testverfahrens (BxTxH – 35x25x2 cm)
Zubehör/Produkte für die <u>AUTOMATISIERTE</u> Verarbeitung	
MAX Geräte: MAX 45k (REF 16-0000-01) MAX 9k (REF 17-0000-01)	Geräte für die <u>automatisierte</u> Verarbeitung von Testkassetten auf Basis der ALEX-Technologie
Washing Solution 4x conc. (REF 00-5003-01)	Reagenzien für die <u>automatisierte</u> Aufbereitung von Testkassetten auf Basis der ALEX-Technologie. Die Washing Solution und Stop Solution sind Bestandteil des Kits, können aber bei Bedarf an größeren Mengen auch separat erworben werden.
Stop Solution (REF 00-5007-01)	
Sonstiges erforderliches Zubehör/Produkte	
RAPTOR SERVER Analysis Software (REF 22-0000-01)	Software zur Erfassung und Analyse der mit dem ImageXplorer oder MAX Geräten aufgenommenen Bilder.
PC oder Laptop	-
Pipetten & Spitzen	10–100 µl und 100–1000 µl
Entmineralisiertes Wasser	-

XII. HANDHABUNG DER ARRAYS

Berühren Sie die Array-Oberfläche nicht. Oberflächenbeschädigungen durch stumpfe oder scharfe Gegenstände können die korrekte Auswertung der Ergebnisse beeinträchtigen. Nehmen Sie keine ALEX³-Bilder auf, bevor das Array vollständig getrocknet ist (Trocknung bei Raumtemperatur).



XIII. WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

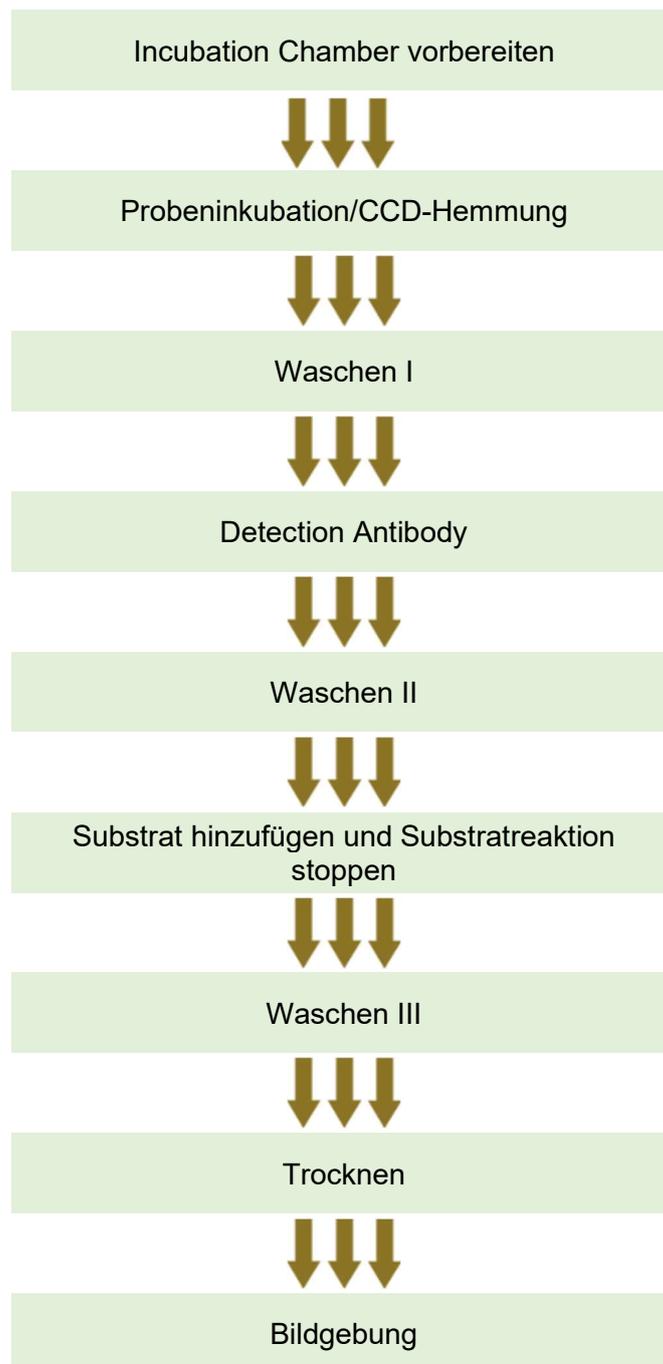
- Es wird empfohlen, Hand- und Augenschutz sowie Laborkittel zu tragen und bei der Vorbereitung und Handhabung von Reagenzien und Proben die guten Laborpraktiken zu befolgen.
- Gemäß guter Laborpraxis sollten alle aus Blut gewonnenen Materialien (z. B. Inhaltsstoffe von Reagenzien oder andere Komponenten) als potenziell infektiös betrachtet und mit den gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie Blutproben behandelt werden.
- ALEX³ Sample Diluent und Washing Solution enthalten Natriumazid (<0,1 %) als Konservierungsmittel und müssen mit Vorsicht behandelt werden. Sicherheitsdatenblatt ist auf Anfrage erhältlich.
- Die (ALEX³) Stop Solution enthält Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Lösung und muss mit Vorsicht behandelt werden. Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich.
- Nur für die In-vitro-Diagnostik. Nicht zur inneren oder äußeren Anwendung bei Menschen oder Tieren.
- Dieses Kit darf nur von Personen verwendet werden, die in Laborarbeiten geschult sind.
- Überprüfen Sie den Kit bei Erhalt auf Beschädigungen. Wenn eine der Komponenten beschädigt ist (z. B. Pufferflaschen), wenden Sie sich an MADx (support@madx.com) oder Ihren lokalen Vertriebspartner. Verwenden Sie keine beschädigten Kit-Komponenten, da dies zu einer schlechten Leistung des Kits führen kann.
- Verwenden Sie Reagenzien nicht nach Ablauf des Verfallsdatums.
- Reagenzien aus verschiedenen Chargen dürfen nicht gemischt werden.
- ALEX³-Kassetten sind nur zum **einmaligen Gebrauch** bestimmt und dürfen nicht wiederverwendet werden. Reagenzien können innerhalb von 6 Monaten nach dem ersten Öffnen oder bis zur vollständigen Verwendung des Kit-Inhalts, je nachdem, was zuerst eintritt, geöffnet und wiederverwendet werden.
- Ausführliche Anweisungen zur sicheren Entsorgung des Kits finden Sie in Kapitel VIII der Gebrauchsanweisung.
- Die folgenden P- und H-Sätze gelten für die Stop Solution: H319 – Verursacht schwere Augenreizung; P264 – Nach Gebrauch Haut gründlich waschen; P305+ P351+ P338 – Bei Kontakt mit den Augen: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser abspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen entfernen und weiter spülen; P337 + P313 – Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen.
- Jeder **schwerwiegende Vorfall** im Zusammenhang mit der Verwendung dieses Produkts ist dem **Hersteller** unter support@madx.com und der **zuständigen Behörde** des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient ansässig ist, zu melden.



XIV. TESTVERFAHREN

Manuelles Testverfahren

ALEX³ Kits können in Kombination mit dem ImageXplorer-Gerät (REF 11-0000-01) als manueller Test verwendet werden.





Vorbereitungen

Vorbereitung der Proben: Es können Serum- oder Plasmaproben (Heparin, Citrat, kein EDTA) aus Kapillar- oder Venenblut verwendet werden. Die Blutproben können nach Standardverfahren entnommen werden. Die Proben sind bei 2–8 °C bis zu einer Woche lang aufzubewahren. Serum- und Plasmaproben sind bei längerer Lagerung bei -20 °C aufzubewahren. Der Versand von Serum-/Plasmaproben bei Raumtemperatur ist möglich. Die Proben müssen vor der Verwendung immer Raumtemperatur erreichen.

Incubation chamber: Deckel bei allen Testschritten geschlossen halten, um einen Feuchtigkeitsabfall zu vermeiden.

Verfahren:

- 100 µl Probe + 400 µl ALEX³ Sample Diluent
- 500 µl ALEX³ Detection Antibody
- 500 µl ALEX³ Substrate Solution
- 100 µl (ALEX³) Stop Solution
- 4500 µl Washing Solution

Die Assay-Dauer beträgt ca. 3 h 30 min (ohne Trocknen des verarbeiteten Arrays).

Es wird nicht empfohlen, mehr Assays durchzuführen, als in 8 Minuten pipettiert werden können. Alle Inkubationen werden bei Raumtemperatur (20–26 °C) durchgeführt.

	<p>Alle Reagenzien sind bei Raumtemperatur (20–26 °C) zu verwenden. Der Assay darf nicht in direktem Sonnenlicht durchgeführt werden.</p>
---	---

Incubation chamber vorbereiten

Öffnen Sie die Inkubationskammer und legen Sie Papiertücher auf den Boden. Tränken Sie die Papiertücher mit entmineralisiertem Wasser, bis keine trockenen Stellen mehr zu sehen sind.

Manuelle Durchführung

1. Probeninkubation/CCD-Hemmung

Nehmen Sie die erforderliche Anzahl an ALEX³-Kassetten heraus und setzen Sie diese in den/die Array Holder ein. Geben Sie 400 µl ALEX³ Sample Diluent in jede Kassette. Geben Sie 100 µl Patientenprobe in die Kassetten. Achten Sie darauf, dass die Lösung gleichmäßig verteilt ist. Legen Sie die Kassetten in die vorbereitete Inkubationskammer und stellen Sie die Inkubationskammer mit den Kassetten so auf den Lab Rocker, dass die Kassetten entlang der Längsseite der Kassette schaukeln. Starten Sie die Seruminkubation bei 8 U/min für 2 Stunden. Schließen Sie die Inkubationskammer, bevor Sie den Lab Rocker starten. Entleeren



Sie die Proben nach 2 Stunden in einen Auffangbehälter. Wischen Sie Tropfen vorsichtig mit einem Papiertuch von der Kassette ab.



Vermeiden Sie es, die Array-Oberfläche mit dem Papiertuch zu berühren!
Vermeiden Sie jegliche Verschleppung oder Kreuzkontamination der Proben zwischen einzelnen ALEX³-Kassetten!

Optional oder positiv Hom s LF (CCD-Marker): Mit dem Standard-CCD-Antikörper-Inhibitionsprotokoll (wie in Absatz 2: Probeninkubation/CCD-Inhibition beschrieben) zeigen 98 % aller getesteten Proben ein negatives Ergebnis für den CCD-Inhibitionskontrollmarker Hom s LF. Falls Hom s LF mit dem Standardprotokoll positiv ist, wird das folgende Verfahren empfohlen:

Bereiten Sie ein 1-ml-Probenröhrchen vor, geben Sie 400 µl ALEX³ Sample Diluent und 100 µl Serum hinzu. Inkubieren Sie 30 Minuten lang (ohne zu schütteln) und fahren Sie dann mit dem üblichen Assay-Verfahren fort.

Hinweis: Der zusätzliche CCD-Hemmungsschritt führt in vielen, aber nicht allen Fällen zu einer vollständigen Hemmung der CCD-Antikörper (negatives Hom s LF).

1a. Waschen I

Geben Sie 500 µl Washing Solution in jede Kassette und inkubieren Sie diese auf dem Lab Rocker (bei 8 U/min) für 5 Minuten. Entleeren Sie die Washing Solution in einen Auffangbehälter und klopfen Sie die Kassetten kräftig auf einem Stapel trockener Papiertücher ab. Wischen Sie verbleibende Tropfen vorsichtig mit einem Papiertuch von den Kassetten ab.

Wiederholen Sie diesen Schritt noch zweimal.

2. Detection Antibody hinzufügen

Geben Sie 500 µl ALEX³ Detection Antibody in jede Kassette.



Stellen Sie sicher, dass die gesamte Array-Oberfläche mit der ALEX³ Detection Antibody-Lösung bedeckt ist.

Legen Sie die Kassetten in die Inkubationskammer auf dem Lab Rocker und inkubieren Sie sie 30 Minuten lang bei 8 U/min. Entleeren Sie die Detection Antibody-Lösung in einen Auffangbehälter und klopfen Sie die Kassetten kräftig auf einem Stapel trockener Papiertücher ab. Wischen Sie verbleibende Tropfen vorsichtig mit einem Papiertuch von den Kassetten ab.



2a. Waschen II

Geben Sie 500 µl Washing Solution in jede Kassette und inkubieren Sie diese auf dem Lab Rocker bei 8 U/min für 5 Minuten. Entleeren Sie die Washing Solution in einen Auffangbehälter und klopfen Sie die Kassetten mit dem kräftig auf einen Stapel trockener Papiertücher. Wischen Sie verbleibende Tropfen vorsichtig mit einem Papiertuch von den Kassetten ab.

Wiederholen Sie diesen Schritt noch viermal.

3+4. ALEX³ Substrate Solution hinzufügen und Substratreaktion stoppen

Geben Sie 500 µl ALEX³ Substrate Solution in jede Kassette. Starten Sie einen Timer, wenn Sie die erste Kassette befüllt haben, und füllen Sie dann die restlichen Kassetten. Stellen Sie sicher, dass die gesamte Array-Oberfläche mit der Substrate Solution bedeckt ist, und inkubieren Sie die Arrays genau 8 Minuten lang ohne zu schütteln (**Lab Rocker bei 0 U/min und in horizontaler Position**).

Nach genau 8 Minuten geben Sie 100 µl der (ALEX³) Stop Solution in alle Kassetten, beginnend mit der ersten Kassette, um sicherzustellen, dass alle Arrays gleich lang mit der ALEX³ Substrate Solution inkubiert werden. Nach dem Pipettieren der (ALEX³) Stop Solution auf alle Arrays vorsichtig schütteln, um die (ALEX³) Stop Solution gleichmäßig in den Array-Kassetten zu verteilen. Anschließend die (ALEX³) Substrate/Stop Solution aus den Kassetten entleeren und die Kassetten kräftig auf einen Stapel trockener Papiertücher klopfen. Verbleibende Tropfen vorsichtig mit einem Papiertuch von den Kassetten abwischen.



Der Lab Rocker darf während der Substratinkubation NICHT GESCHÜTTELT werden!

4a. Waschen III

Geben Sie 500 µl Washing Solution in jede Kassette und inkubieren Sie diese auf dem Lab Rocker bei 8 U/min für 30 Sekunden. Entleeren Sie die Washing Solution in einen Auffangbehälter und klopfen Sie die Kassetten kräftig auf einem Stapel trockener Papiertücher ab. Wischen Sie verbleibende Tropfen vorsichtig mit einem Papiertuch von den Kassetten ab.

5. Bildaufnahme

Nach Abschluss des Assay-Verfahrens lassen Sie die Arrays bei Raumtemperatur an der Luft trocknen, bis sie vollständig trocken sind (dies kann bis zu 45 Minuten dauern). Wenn die Arrays eine längere Trocknungszeit benötigen, sollten sie bis zur Analyse in einer lichtgeschützten Umgebung gelagert werden.



Die vollständige Trocknung ist für die Empfindlichkeit des Tests unerlässlich. Nur vollständig getrocknete Arrays liefern ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis.

Die getrockneten Arrays werden anschließend mit dem ImageExplorer gescannt.

Automatisiertes Testverfahren

ALEX³ Kits können als automatisierter Assay mit den Systemen MAX 9k (REF 17-0000-01) oder MAX 45k (REF 16-0000-01) verwendet werden. Diese IVD-Medizinprodukte verarbeiten automatisch Arrays auf Basis der ALEX-Technologie und erfassen Bilder davon.



Das Personal muss in der Handhabung der MAX Geräte (MAX 45k oder MAX 9k) geschult sein. Die aktuelle Version der MAX IFU (Systeme) finden Sie hier: <https://www.madx.com/extras>.

Vorbereitungen

Vorbereitung der Proben: Es können Serum- oder Plasmaproben (Heparin, Citrat, kein EDTA) aus Kapillar- oder Venenblut verwendet werden. Die Blutproben können nach Standardverfahren entnommen werden. Lagern Sie die Proben bis zu einer Woche bei 2–8 °C. Lagern Sie Serum- und Plasmaproben bei längerer Lagerung bei -20 °C. Der Versand von Serum-/Plasmaproben bei Raumtemperatur ist zulässig. Lassen Sie die Proben vor der Verwendung immer Raumtemperatur erreichen.

Vorbereitung der Washing Solution (nur für REF 03-5001-01 und REF 00-5003-01 bei Verwendung mit MAX Gerät): Gießen Sie den Inhalt 1 Fläschchens Washing Solution in den Waschbehälter des Geräts. Füllen Sie den Behälter bis zur roten Markierung mit entmineralisiertem Wasser und mischen Sie ihn mehrmals vorsichtig, ohne Schaum zu erzeugen. Das geöffnete Reagenz ist bei 2–8 °C 6 Monate lang haltbar.

Automatische Durchführung des Tests

Anweisungen zur Durchführung eines Tests finden Sie in den Unterkapiteln XVII.7-10 der MAX-Gebrauchsanweisung und müssen befolgt werden.

Je nach Probenvolumen stehen für die Verwendung von ALEX³ zwei Betriebsmodi zur Verfügung: manuell vorverdünnt und nicht vorverdünnt.



Artikel	MAX 45k	MAX 9k
Probenröhrchen für geringe Volumina	Sarstedt-Reaktionsgefäße mit „false-bottom“ 2,5 ml, 75 x 13 (rund) Bestellnummer: 60.614.010	
Mindestprobenvolumen für 1 ALEX ³ -Test, Kleinvolumen-Röhrchen	Nicht vorverdünnt: 200 µl Manuell vorverdünnt: 120 µl Serum + 480 µl Sample Diluent	
13 mm Standardröhrchen	Höhe: 75–100 mm Beispiel: Sarstedt-Röhrchen 5 ml 75x13 mm PS-Bestellnummer: 55.475 Mit mitgeliefertem Adapter verwenden	Höhe: 75 mm Beispiel: Sarstedt-Röhrchen 5 ml 75 x 13 mm PS Bestellnummer: 55.475
16 mm Standardröhrchen	Mindesthöhe: 75 mm, maximale Höhe: 100 mm Beispiel: Sarstedt-Röhrchen 13 ml 100 x 16 mm PS-Bestellnummer: 55.459	-
Mindestprobenvolumen für 1 ALEX ³ -Test, 13/16 mm Standardröhrchen	Nicht vorverdünnt: 400 µl Manuell vorverdünnt: 145 µl Serum + 580 µl Sample Diluent	



Bevor Sie andere als die oben angegebenen Röhrchen verwenden, wenden Sie sich bitte an den MADx-Support oder Ihren Händler.

Detaillierte Anforderungen an die Röhrchen und Anweisungen zur Verdünnung finden Sie im MAX IFU Kapitel XXI (Technische Spezifikation). Die aktuelle Version der MAX IFU (Systeme) finden Sie hier: <https://www.madx.com/extras>.

Optional oder positiv Hom s LF (CCD-Marker): Mit dem Standardprotokoll zur CCD-Antikörperhemmung (wie in Absatz 2: Probeninkubation/CCD-Hemmung beschrieben) zeigen 98 % aller getesteten Proben ein negatives Ergebnis für den CCD-Hemmungskontrollmarker Hom s LF.

Falls Hom s LF mit dem Standardprotokoll positiv ist, sollten die Serumproben manuell vorverdünnt (siehe Tabelle oben) und 30 Minuten lang inkubiert werden (ohne Schütteln), bevor die Probenröhrchen in den Probenkarussell geladen werden.

Bildanalyse

Gescannte Arrays auf Basis der ALEX-Technologie werden mit der RAPTOR SERVER Analysis Software analysiert (Details finden Sie in der RAPTOR SERVER IFU unter <https://www.madx.com/extras>).



Die RAPTOR SERVER Analysis Software ist nur in Kombination mit dem ImageExplorer-Gerät und den MAX-Geräten verifiziert, daher übernimmt MADx keine Verantwortung für Ergebnisse, die mit anderen Bildaufnahmegegeräten (wie Scannern) erzielt wurden.

Auf ALEX³ befinden sich zwei Sample Pipetting Control (SPC)-Punkte. Beide Punkte dienen dazu, sicherzustellen, dass die Patientenproben in jedes Array des jeweiligen Assay-Laufs übertragen wurden. Nach der Verarbeitung müssen die SPC-Punkte mit bloßem Auge gut sichtbar sein. Sind sie nicht sichtbar, wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Vertriebspartner oder den MADx-Support, um zu erfahren, wie Sie vorgehen sollen. Sind die SPC-Punkte sichtbar, wurden die Patientenproben korrekt pipettiert.

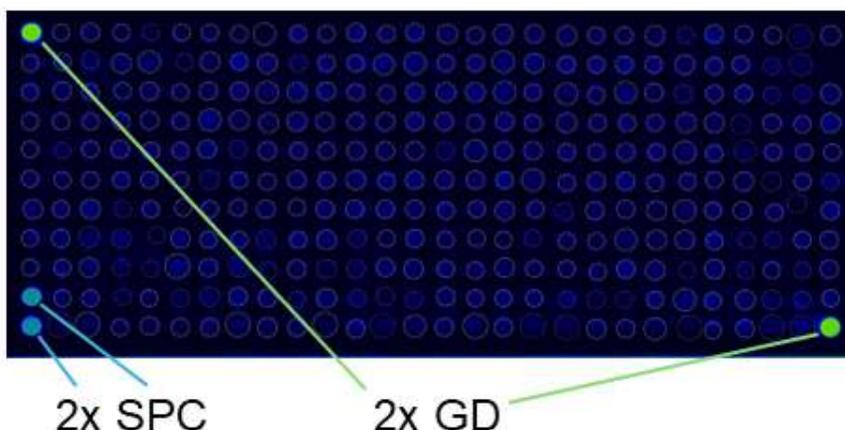
Das Array der Messung mit Raster wird im Analysebildbereich angezeigt. Die Software identifiziert automatisch die Position des Arrays in den Bilddaten anhand der Guide Dots (GD). Auf ALEX³ befinden sich 2 Guide Dots.

Nach der Verarbeitung müssen die Guide Dots mit bloßem Auge gut sichtbar sein. Bitte überprüfen Sie auch deren korrekte Ausrichtung, wie in der Abbildung für ALEX³ unten gezeigt. Wenn sie nicht sichtbar sind, wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Händler oder den MADx-Support, um zu erfahren, wie Sie vorgehen sollen. Wenn die Guide Dots sichtbar sind, kann die Kassette weiter analysiert werden.

Während der Bildaufnahme einer ALEX³-Kassette wertet der RAPTOR SERVER das Signal aller Guide Dots sowie das Hintergrundsignal der Membranoberfläche aus. Wenn alle Qualitätskriterien erfüllt sind, wird das Feld „automatic QC“ unter dem Bild auf „OK“ gesetzt.

Um den Einfluss von Artefakten in der automatisierten Bildanalyse (Satellitentropfen, Probenverunreinigungen, Staub, verschmierte Flecken usw.) auszuschließen, müssen die Bilder vor der Freigabe der Ergebnisse von einem geschulten Bediener überprüft werden, um falsche Ergebnisse auszuschließen. Bei Abweichungen zwischen dem verarbeiteten Array und dem vom RAPTOR SERVER erfassten Bild wenden Sie sich bitte an Ihren lokalen Vertriebspartner oder den MADx-Support.

ALEX³





Assay-Kalibrierung

Die ALEX³-Master-Kalibrierungskurve wurde durch Referenztests mit Serumpräparaten mit spezifischem IgE (sIgE) gegen verschiedene Antigene erstellt, die den vorgesehenen Messbereich abdecken. Die Kurvenparameter für jede Charge werden durch ein internes Referenztestsystem anhand von Serumpräparaten angepasst, die mit ImmunoCAP (Thermo Fisher) getestet wurden, das derzeit als „Referenzmethode“ für In-vitro-IgE-Tests gilt (WAO-Positionspapier). Für sIgE ist kein Referenzmaterial verfügbar. Für tIgE ist ein WHO-Referenzpräparat 11/234 verfügbar, das für die Erstellung der tIgE-Masterkurve verwendet wurde.

Die sIgE-Ergebnisse sind quantitativ und werden in kU_A/l angegeben. Die Gesamt-IgE-Ergebnisse (tIgE) werden in IgE-Reaktionseinheiten (kU/l) angegeben, wobei 1 kU/l 2,42 ng/ml entspricht. Gesamt-IgE-Ergebnisse von 2-1000 kU/l sind quantitativ und werden aus Anti-IgE-Messungen mit chargenspezifischen Kalibrierfaktoren berechnet, die von der RAPTOR SERVER Analysis Software bereitgestellt und anhand der chargenspezifischen QR-Codes ausgewählt werden. Für tIgE sind Ergebnisse von 1001-2500 kU/l semiquantitativ.

Systematische Schwankungen der Signalwerte zwischen Chargen werden durch heterologe Kalibrierung anhand einer IgE-Referenzkurve normalisiert. Zur systematischen Anpassung an chargenspezifische Messabweichungen wird ein Korrekturfaktor verwendet.

XV. QUALITÄTSKONTROLLE

Protokollierung für jeden Assay

Gemäß der guten Laborpraxis wird empfohlen, die Chargennummern aller verwendeten Reagenzien zu dokumentieren.

Kontrollproben

Gemäß der guten Laborpraxis wird empfohlen, in definierten Intervallen Qualitätskontrollproben einzubeziehen. Referenzwerte für bestimmte handelsübliche Kontrollseren können auf Anfrage von MADx zur Verfügung gestellt werden.

XVI. DATENANALYSE

Für die Bildanalyse der verarbeiteten Arrays ist der ImageXplorer oder ein MAX Gerät zu verwenden. ALEX³ Bilder werden automatisch mit der RAPTOR SERVER Analysis Software analysiert und ein Bericht mit den Ergebnissen für den Anwender erstellt.



XVII. ERGEBNIS

ALEX³ quantifiziert sIgE (im Bereich von 0,3–50 kU_A/l) und tIgE (im Bereich von 2–1000 kU/l). Bei tIgE-Konzentrationen zwischen 1001 und 2500 kU/l erfolgt die Quantifizierung semiquantitativ.

Allergenspezifische IgE-Antikörper werden als IgE-Antworteinheiten (kU_A/l) angegeben, die Gesamt-IgE-Ergebnisse als kU/l. Die RAPTOR SERVER Analysis Software berechnet und meldet automatisch die sIgE- und tIgE-Ergebnisse.

Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse des ALEX³-Tests werden automatisch analysiert und in einem Bericht dargestellt, der von der RAPTOR SERVER Analysis Software erstellt wird. Zur weiteren Unterstützung der klinischen Interpretation der Testergebnisse wurde ein spezielles Softwaremodul – RAVEN Interpretation Guidance – implementiert. **Einzelheiten zur Erstellung des RAPTOR SERVER-Berichts und zur Interpretation durch RAVEN finden Sie in der Gebrauchsanweisung der RAPTOR SERVER Analysis Software, Unterkapitel VII.2.1-2.4.**

Die aktuelle Version der RAPTOR SERVER Analysis Software IFU finden Sie unter: <https://www.madx.com/extras>

XVIII. EINSCHRÄNKUNGEN DES VERFAHRENS

Eine endgültige klinische Diagnose sollte nur in Verbindung mit allen verfügbaren klinischen Befunden durch medizinisches Fachpersonal gestellt werden und nicht allein auf den Ergebnissen einer einzigen diagnostischen Methode basieren.

In bestimmten Anwendungsbereichen (z. B. Nahrungsmittelallergie) können zirkulierende IgE-Antikörper nicht nachweisbar sein, obwohl eine klinische Manifestation einer Nahrungsmittelallergie gegen ein bestimmtes Allergen vorliegt, da diese Antikörper spezifisch für Allergene sein können, die während der industriellen Verarbeitung, beim Kochen oder bei der Verdauung verändert werden und daher nicht in dem ursprünglichen Lebensmittel vorhanden sind, auf das der Patient getestet wird.

Negative Ergebnisse auf Giftstoffe weisen lediglich auf nicht nachweisbare Konzentrationen von giftstoffspezifischen IgE-Antikörpern hin (z. B. aufgrund einer langfristigen Nicht-Exposition) und schließen das Vorliegen einer klinischen Überempfindlichkeit gegenüber Insektenstichen nicht aus.

Bei Kindern, insbesondere bis zum Alter von 2 Jahren, liegt der Normalbereich für tIgE niedriger als bei Jugendlichen und Erwachsenen [10]. Daher ist zu erwarten, dass bei einem höheren Anteil von Kindern unter 2 Jahren der Gesamt-IgE-Spiegel unter der angegebenen Nachweisgrenze liegt. Diese Einschränkung gilt nicht für die spezifische IgE-Messung.



XIX. ERWARTETE WERTE

Der enge Zusammenhang zwischen allergenspezifischen IgE-Antikörperspiegeln und allergischen Erkrankungen ist bekannt und in der Literatur ausführlich beschrieben [1]. Jeder sensibilisierte Patient zeigt bei der Untersuchung mit ALEX³ ein individuelles IgE-Profil. Die IgE-Reaktion mit Proben von gesunden, nicht allergischen Personen liegt bei Tests mit ALEX³ unter 0,3 kU_A/l für einzelne molekulare Allergene und für Allergenextrakte. Der Referenzbereich für Gesamt-IgE bei Erwachsenen liegt bei < 100 kU/l. Die gute Laborpraxis empfiehlt, dass jedes Labor seinen eigenen Bereich für erwartete Werte festlegt.

XX. LEISTUNGSMERKMALE

Die Zusammenfassung der Sicherheits- und Leistungsmerkmale finden Sie auf der MADx-Website: <https://www.madx.com/extras>.

1. Genauigkeit

ALEX³ zeigt eine hohe Genauigkeit, die sich in einer guten Präzision (Wiederholbarkeits-CV 6,6 %, Gesamtpräzisions-CV 13,8 %) und einer hohen Richtigkeit gegenüber der Referenzmethode ($R^2 > 0,9$) äußert.

(a) Präzision

Die Präzision des ALEX³-Tests wurde gemäß dem in der Richtlinie EP05-A3 beschriebenen „Single-Site-Studie“-Design bewertet. Dabei werden mehrere Proben an 20 Tagen mit einem Lauf pro Tag und drei Wiederholungen pro Lauf („20 x 1 x 3 Design“) getestet. Die statistische Analyse behandelt die mit „Tagen“ und „Durchläufen“ verbundenen Variationsquellen als Faktoren. Diese Methode liefert Schätzungen für zwei Arten der Präzision: Wiederholbarkeit (= Präzision innerhalb eines Durchlaufs) und Präzision innerhalb des Labors (= Präzision innerhalb eines Geräts = Gesamtpräzision). [11]

Wiederholbarkeit	Ergebnisse
CV [0,3–1,0 kU _A /l]	13,7 %
CV [1,0–10,0 kU _A /l]	7,0 %
CV [>10,0 kU _A /l]	5,7 %
CV [>1,0 kU _A /l]	6,6 %
Gesamtpräzision	Ergebnisse
CV [0,3–1,0 kU _A /l]	25,7 %
CV [1,0–10,0 kU _A /l]	14,4 %
CV [>10,0 kU _A /l]	12,6 %
CV [>1,0 kU _A /l]	13,8 %



(b1) Messgenauigkeit (slgE)

63 verschiedene Proben wurden mit allen 3 ALEX³-Methoden und ALEX² (MAX 45k) getestet. Ausgewählte Proben wurden zusätzlich mit der ImmunoCAP-Methode auf die Prioritätsallergene getestet. Der beobachtete Bestimmungskoeffizient R² zwischen den verschiedenen Methoden ist für alle Prioritätsallergene dargestellt:

Ara h 2

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,940	0,922	0,939	0,960
ALEX3 MAX 45K			0,993	0,990	0,998
ALEX3 MAX 9K				0,985	0,989
ALEX3 IX Manual					0,988
ALEX2 MAX 45k					

Pla l 1

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,949	0,993	0,987	0,978
ALEX3 MAX 45K			0,950	0,967	0,984
ALEX3 MAX 9K				0,976	0,969
ALEX3 IX Manual					0,996
ALEX2 MAX 45k					

Phl p 1

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,934	0,984	0,910	0,952
ALEX3 MAX 45K			0,976	0,769	0,964
ALEX3 MAX 9K				0,853	0,967
ALEX3 IX Manual					0,868
ALEX2 MAX 45k					

Der p 2

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,969	0,956	0,943	0,962
ALEX3 MAX 45K			0,991	0,983	0,993
ALEX3 MAX 9K				0,992	0,998
ALEX3 IX Manual					0,985
ALEX2 MAX 45k					

Gal d 1

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,986	0,983	0,980	0,979
ALEX3 MAX 45K			1,000	0,997	0,998
ALEX3 MAX 9K				0,999	0,998
ALEX3 IX Manual					1,000
ALEX2 MAX 45k					

Gal d 2

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,984	0,993	0,988	0,991
ALEX3 MAX 45K			0,997	0,999	0,999
ALEX3 MAX 9K				0,998	1,000
ALEX3 IX Manual					1,000
ALEX2 MAX 45k					

Pru p 3

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,954	0,991	0,972	0,975
ALEX3 MAX 45K			0,962	0,935	0,998
ALEX3 MAX 9K				0,991	0,994
ALEX3 IX Manual					0,995
ALEX2 MAX 45k					

Gly m 4

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,927	0,966	0,932	0,966
ALEX3 MAX 45K			0,992	1,000	0,992
ALEX3 MAX 9K				0,994	1,000
ALEX3 IX Manual					0,994
ALEX2 MAX 45k					

Art v 1

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,949	0,952	0,940	0,951
ALEX3 MAX 45K			0,998	0,995	0,999
ALEX3 MAX 9K				0,992	0,998
ALEX3 IX Manual					0,995
ALEX2 MAX 45k					

Car i

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,899	0,942	0,935	0,947
ALEX3 MAX 45K			0,989	0,996	0,979
ALEX3 MAX 9K				0,997	0,998
ALEX3 IX Manual					0,990
ALEX2 MAX 45k					

Fet d 1

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,911	0,954	0,844	0,871
ALEX3 MAX 45K			0,982	0,976	0,988
ALEX3 MAX 9K				0,961	0,975
ALEX3 IX Manual					0,997
ALEX2 MAX 45k					

Art v

R ²	ImmunoCAP	ALEX3 MAX 45K	ALEX3 MAX 9K	ALEX3 IX Manual	ALEX2 MAX 45k
ImmunoCAP		0,992	0,998	0,994	0,991
ALEX3 MAX 45K			0,994	0,999	0,978
ALEX3 MAX 9K				0,996	0,995
ALEX3 IX Manual					0,984
ALEX2 MAX 45k					

Ergebnisse	Der mittlere R ² -Wert zwischen allen Methoden beträgt 0,972
	Der mittlere R ² -Wert zwischen ImmunoCAP und ALEX ³ _MAX 45k beträgt 0,949
	Der mittlere R ² -Wert zwischen ImmunoCAP und ALEX ³ _MAX 9k beträgt 0,969
	Der mittlere R ² -Wert zwischen ImmunoCAP und ALEX ³ _ImageXplorer beträgt 0,947 (Einzelheiten siehe Abbildung oben).

(b2) Messgenauigkeit (tlgE)

28 Proben wurden mit allen 3 ALEX³-Methoden und ImmunoCAP als Referenzmethode für tlgE getestet. Zusätzlich wurde eine negative Probe mit dem WHO-Standard 11/234 versetzt und in 9 verschiedenen Verdünnungen doppelt getestet.



Ergebnisse	<u>Vergleich der tlgE-Methoden „echte Proben“:</u> R ² tlgE ImmunoCAP und ALEX ³ _MAX 45k beträgt 0,963 R ² tlgE ImmunoCAP und ALEX ³ _MAX 9k beträgt 0,919 R ² tlgE ImmunoCAP und ALEX ³ _ImageXplorer beträgt 0,963
	<u>Vergleich der tlgE-Methoden „angereicherte Proben“:</u> R ² MAX 45k beträgt 0,996 und der CV-Wert bei Verdünnung beträgt 5,62% . R ² MAX 9k beträgt 0,981 und der CV-Wert für die Verdünnungsreihe beträgt 5,67% . R ² ImageXplorer beträgt 0,966 und der CV-Wert bei Verdünnung beträgt 7,19% .

4. Analytische Empfindlichkeit

Die Nachweisgrenze (LoD) für sIgE wurde für repräsentative Allergenkomponenten (Prioritätsallergene) bestimmt und beträgt 0,3 kU_A/l für alle getesteten Allergenkomponenten. Die Nachweisgrenze (LoD) für tlgE beträgt 1,27 kU/l. [12]

5. Analytische Spezifität

Bei normalen physiologischen Konzentrationen ist keine Kreuzreaktivität mit anderen humanen Immunglobulinen (IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 und IgM) nachweisbar.

Es gibt keine nachweisbare Interferenz mit Citrat oder Heparin aus der Probenvorbereitung oder mit Bilirubin, Cholesterin/Triglyceriden und Hämoglobin in normalen physiologischen Konzentrationen. Es gibt auch keine Interferenz mit tlgE, das in Konzentrationen von bis zu 3000 kU/l getestet wurde.

6. Metrologische Rückführbarkeit der Kalibrator- und Kontrollmaterialwerte

Nicht anwendbar

7. Messbereich des Assays

Der Messbereich wurde wie folgt festgelegt:

Spezifisches IgE (quantitativ): 0,3–50 kU_A/l

Gesamt-IgE (quantitativ): 2–1000 kU/l

Gesamt-IgE (semiquantitativ): 1001–2500 kU/l

Dies basiert auf der LoD und der oberen Messbereichsgrenze (Hook-Effekt), die in allgemeiner Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie I/LA20, 3. Auflage, berechnet wurde.



Der Assay-Cut-off-Wert beträgt 0,3 kU_A /l für spezifisches IgE.

(a) Linearität

Positive Serumproben wurden mit einer Blindprobe im Verhältnis 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 und 1:128 seriell verdünnt. Die unverdünnten und verdünnten Proben wurden gemäß dem ALEX³-Assay-Protokoll getestet.

Für Gesamt-IgE wurde eine Blindprobe mit dem WHO-Präparat 11/234 als 3. Internationaler Standard für Serum-IgE in einer Konzentration von 2500 kU/l versetzt und seriell verdünnt, um den gesamten Messbereich abzudecken.

Die erhaltenen Werte (O) werden mit den geschätzten Werten (E) verglichen. Für die ausgewählten Prioritätsallergene wird der Quotient O/E berechnet.

Ergebnisse	<p><u>slgE:</u> 83,8 % (oder 264 von 315) aller O/E-Werte für die Prioritätsallergene lagen innerhalb von 0,8–1,2</p> <p><u>tlgE:</u> 85,0 % (oder 17 von 20) aller O/E-Werte der mit tlGE versetzten Präparate lagen innerhalb von 0,8–1,2</p>
-------------------	---

8. Informationen zur klinischen Leistungsfähigkeit

Da 247 von 300 Allergenen bereits im ALEX²-Array enthalten waren, ist die Bewertung der klinischen Leistungsfähigkeit von ALEX² teilweise auf ALEX³ übertragbar. 53 neue Allergene wurden anhand von Seren klinisch gut charakterisierter Patienten validiert, die gegenüber der jeweiligen Allergenquelle sensibilisiert waren. Alle Allergene wurden mit klinisch validierten Seren bewertet. Die neuen Allergene binden spezifisch IgE-Antikörper von mindestens fünf Patienten, die gegenüber der entsprechenden Allergenquelle sensibilisiert sind. Wo möglich, wurden die Ergebnisse auch mit den entsprechenden ImmunoCAP-spezifischen Allergenen verglichen, wodurch die Spezifität weiter bestätigt wurde. Die Spezifität der neuen Allergene wurde durch das Fehlen einer IgE-Bindung in Seren von nicht sensibilisierten Personen validiert. In Fällen, in denen kein spezifisches ImmunoCAP verfügbar war, wurde der Allergenextrakt wirksam als Ersatz verwendet, was die Robustheit der klinischen Leistung demonstriert. Die klinische Leistung ist daher verifiziert.

(a) Klinische Studie ALEX²

Eine klinische Studie mit dem Titel „Diagnostische Genauigkeit des automatisierten Laborsystems MADx Multi Array Xplorer (MAX 45k) und des MADx Allergy Explorer Version 2 (ALEX²) – IgE-Multiplex-Test zur Diagnose vordefinierter Gruppen spezifischer Allergen mit hoher Priorität (MADMAX)“ (ClinicalTrials.gov ID: NCT04435678) wurde im April 2022 erfolgreich abgeschlossen.



Insgesamt wurden 837 Patienten eingeschlossen, darunter 689 allergische und 148 nicht allergische Personen.

(a1) Sensitivität:

Allergietyp	Sensitivität (95 %-Konfidenzintervall)
Birkenpollenallergie (n=111)	94,6 % (88,6–98,0)
Graspollenallergie (n=113)	98,2 % (93,8–99,8)
Hausstaubmilbenallergie (n=148)	91,2 % (85,4–95,2)
Katzenallergie (n=107)	92,5 % (85,8–96,7)
Bienenallergie (n=104)	76,0 % (66,6–83,8)
Wespenallergie (n=106)	94,3 % (88,1–97,9)

(a2) Spezifität:

Test	Spezifität (95 %-Konfidenzintervall)
ALEX ² -Test im Vergleich zu klinischen Symptomen (n=146)	95,9 % (91,3–98,5)

(a3) Wahrscheinlichkeitsverhältnis

Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis wurde anhand der Sensitivitäts- und Spezifitätsdaten nach folgender Formel berechnet: Sensitivität / (1 - Spezifität).

Allergietyp	Berechnete Wahrscheinlichkeitsverhältnis
Birkenpollenallergie (n=111)	23,1 (0,946/(1-0,959))
Gräserpollenallergie (n=113)	24,0 (0,982/(1-0,959))
Hausstaubmilbenallergie (n=148)	22,2 (0,912/(1-0,959))
Katzenallergie (n=107)	22,6 (0,925/(1-0,959))
Bienenallergie (n=104)	18,5 (0,760/(1-0,959))
Wespenallergie (n=106)	23,0 (0,943/(1-0,959))

9. Informationen zur Stabilität

Stabilitätsprüfungen in einer beschleunigten Stabilitätsstudie von ALEX³ zeigten eine hohe Robustheit bei einer Lagerung von 2 Jahren nach der Herstellung bei 2–8 °C. Daher beträgt die festgelegte Haltbarkeitsdauer 2 Jahre. Zusätzlich wurden im Rahmen der beschleunigten Stabilitätsstudie Transportstabilitätsstudien durchgeführt. Für die Transportsimulationsstudie wurden die Kits vor der Prüfung einem Transportsimulationsprotokoll (TS) unterzogen. Zusätzlich wurden die Verpackung und die Kennzeichnung auf ihre Zweckmäßigkeit geprüft.



XXI. GARANTIE

Die Leistungsdaten wurden unter Verwendung des in dieser Gebrauchsanweisung beschriebenen Verfahrens ermittelt. Jede Änderung oder Modifikation des Verfahrens kann die Ergebnisse beeinflussen, und MacroArray Diagnostics lehnt in einem solchen Fall alle ausdrücklichen Gewährleistungen (einschließlich der stillschweigenden Gewährleistung der Marktgängigkeit und Gebrauchstauglichkeit) ab. Folglich haften MacroArray Diagnostics und seine lokalen Vertriebspartner in einem solchen Fall nicht für indirekte oder Folgeschäden.

XXII. ABKÜRZUNGEN

ALEX	Allergy Xplorer
CCD	Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzymgebundener Immunosorbent-Assay
IgE	Immunglobulin E
IVD	In-vitro-Diagnostik
kU/l	Kilogramm pro Liter
kU _A /l	Kiloeinheiten allergenspezifisches IgE pro Liter
MADx	MacroArray Diagnostics
REF	Referenznummer
U/min	Umdrehungen pro Minute
sIgE	Allergen-spezifisches IgE
tIgE	Gesamt-IgE
µl	Mikroliter



ALLERGENLISTE ALEX³

Allergen-Extrakte:

Aca m, Aca s, Ach d, Ail a, All c, All s, Ama r, Amb a, Api m, Art v, Ave s, Ber e, Bos d_meat, Bos d_milk, Bro pa, Cam d, Can f_male urine, Can s, Cap h_epithelia, Cap h_milk, Car i, Car p, Che a, Che q, Chi spp, Cic a, Cla h, Clu h, Cuc p, Cup s, Equ c_meat, Equ c_milk, Fag e, Fic b, Fic c, Gal d_meat, Gal d_white, Gal d_yolk, Hel a, Hom g, Hor v, Jug r_pollen, Jun a, Lit spp, Loc m, Lol spp, Lup a, Mac i, Mel g, Ory_meat, Ovi a_meat, Ovi a_milk, Pan b, Pan m, Pap s, Par j, Pas n, Pen ch, Per a, Pers a, Phr c, Pin p, Pol d, Pru du, Pyr c, Raj c, Rud spp, Sal k, Sal s, Sco s, Sec c_flour, Sec c_pollen, Ses i, Sin a, Sol spp, Sol t, Sola l, Sus d_epithelia, Ten m, Tri s, Tyr p, Zea m

Gereinigte natürliche Inhaltsstoffe:

α-Gal, nAct d1 nAna o 1, nAna o 3, nApi m 1, nAra h 1, nAra h 3, nBos d 12, nBos d 4, nBos d 5, nBos d 6, nBos d 8, nCan f 3, nCoc n 1, nCor a 11, nCor a 9, nCry j 1, nCup a 1, nEqu c 3, nFag e 2, nGal d 2, nGal d 3, nGal d 4, nGal d 5, nGly m 5, nGly m 6, nJug r 4, nLit v 7, nMac i 1.0101(28-76), nOle e 7, nPap s 1.0101 (27-846), nPis v 2, nPis v 3, nPla a 2, nPru du 6, nSal s 6, nTri a aA_TI, nZea m 1

Rekombinante Komponenten:

rAct d 10, rAct d 2, rAct d 5, rAln g 1, rAln g 4, rAlt a 1, rAlt a 6, rAmb a 1, rAmb a 4, rAna o 2, rAni s 1, rAni s 3, rApi g 1, rApi g 2, rApi g 6, rApi g 7, rApi m 10, rApi m 2, rAra h 15, rAra h 18, rAra h 2, rAra h 6, rAra h 8, rAra h 9, rArg r 1, rArt v 1.0101, rArt v 3.0201, rAsp f 1, rAsp f 3, rAsp f 4, rAsp f 6, rAsp f 8, rBer e 1, rBet v 1, rBet v 6, rBet v 7, rBla g 1, rBla g 2, rBla g 4, rBla g 5, rBla g 9, rBlo t 10, rBlo t 2, rBlo t 21, rBlo t 5, rBos d 10, rBos d 11, rBos d 2, rBos d 9, rCan f 1, rCan f 2, rCan f 4, rCan f 6, rCan f Fel d 1 like, rCan s 3, rCar i 1, rCari 2 (256-386), rCar i 4, rCav p 1, rChe a 1, rCla h 8, rClu h 1, rCor a 1.0401, rCor a 14, rCor a 8, rCra c 6, rCuc m 2, rCyn d 1, rCyp c 1, rCyp c 2, rDer f 1, rDer f 15, rDer f 18, rDer f 2, rDer p 1, rDer p 10, rDer p 2, rDer p 20, rDer p 21, rDer p 23, rDer p 5, rDer p 7, rDol m 2, rDol m 5, rEqu c 1, rEqu c 4, rFel d 1, rFel d 2, rFel d 4, rFel d 7, rFra a 3, rFra e 1, rGad m 1, rGal d 1, rGal d 7, rGly d 2, rGly m 4, rGly m 8, rHel a 3, rHev b 1, rHev b 11, rHev b 3, rHev b 5, rHev b 6.02, rHom s LF, rJug r 1, rJug r 2, rJug r 3, rJug r 6, rLen c 1, rLen c 3, rLep d 2, rMac r 1, rMac r 2, rMal d 1, rMal d 3, rMala s 11, rMala s 13, rMala s 5, rMala s 6, rMan i 1, rMes a 1, rMus a 2, rMus a 5, rMus m 1, rOle e 1, rOle e 9, rOry c 1, rOry c 2, rOry c 3, rPar j 2, rPen m 1, rPen m 2, rPen m 3, rPen m 4, rPer a 6, rPer a 7, rPers a 1, rPhl p 1, rPhl p 12, rPhl p 2, rPhl p 5.0101, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhod s 1, rPin p 1, rPis s 1, rPis s 2, rPis s 3, rPis v 1, rPla a 1, rPla a 3, rPla l 1, rPol d 5, rPru av 3, rPru p 3, rPru p 7, rQue a 1, rRaj c Parvalbumin, rRat n 1, rSal k 1, rSal k 5, rSal s 1, rSco s 1, rSes i 1, rSin a 1, rSola l 6, rSus d 1, rThu a 1, rTri a 14, rTri a 19, rTri a 36, rTri a 37, rTyr p 10, rTyr p 2, rVes v 1, rVes v 5, rVit v 1, rXip g 1, rZea m 14



REFERENZEN

1. Hamilton, R.G. (2008). Assessment of human allergic diseases. *Clinical Immunology*. 1471-1484. doi: 10.1016/B978-0-323-04404-2.10100-9.
2. Harwanegg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D, Spitzauer S, Valenta R. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2003 Jan;33(1):7-13. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01550.x. PMID: 12534543.
3. Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, Huber M, Schmidt WM, Twardosz A, Barletta B, Becker WM, Blaser K, Breiteneder H, Chapman M, Cramer R, Duchêne M, Ferreira F, Fiebig H, Hoffmann-Sommergruber K, King TP, Kleber-Janke T, Kurup VP, Lehrer SB, Lidholm J, Müller U, Pini C, Reese G, Scheiner O, Scheynius A, Shen HD, Spitzauer S, Suck R, Swoboda I, Thomas W, Tinghino R, Van Hage-Hamsten M, Virtanen T, Kraft D, Müller MW, Valenta R. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J*. 2002 Mar;16(3):414-6. doi: 10.1096/fj.01-0711fje. Epub 2002 Jan 14. PMID: 11790727
4. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, Bartra J, del Cuvillo A, Montoro J, Jáuregui I, Dávila I, Mullol J, Valero A. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19 Suppl 1:19-24. PMID: 19476050.
5. Ott H, Fölster-Holst R, Merk HF, Baron JM. Allergen microarrays: a novel tool for high-resolution IgE profiling in adults with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2010 Jan-Feb;20(1):54-61. doi: 10.1684/ejd.2010.0810. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19801343.
6. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010 Oct;40(10):1442-60. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20682003.
7. Gislefoss RE, Grimsrud TK, Mørkrid L. Stability of selected serum proteins after long-term storage in the Janus Serum Bank. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(5):596-603. doi: 10.1515/CCLM.2009.121. PMID: 19290843.
8. Henderson CE, Ownby D, Klebanoff M, Levine RJ. Stability of immunoglobulin E (IgE) in stored obstetric sera. *J Immunol Methods*. 1998 Apr 1;213(1):99-101. doi: 10.1016/s0022-1759(98)00014-3. PMID: 9671128.
9. Rodríguez-Capote K, Schnabl KL, Maries OR, Janzen P, Higgins TN. Stability of specific IgE antibodies to common food and inhalant allergens. *Clin Biochem*. 2016 Dec;49(18):1387-1389. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.03.003. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26994557.
10. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, Roberts WL, Hill HR. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):589-91.
11. CLSI Protocols for Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline Third Edition CLSI Document EP5-A3 (ISBN 1-56238-968-8) 2014.
12. CLSI Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guidelines. CLSI document EP17-A2 (ISBN ISBN 1-56238-796-0), 2012.



ÄNDERUNGSHISTORIE

Version	Beschreibung	Ausgabedatum	Ersetzt
02	Adaptation to English IFU Version 03	09-2025	01



© Copyright by MacroArray Diagnostics

MacroArray Diagnostics (MADx)

Lemböckgasse 59, Top 4

1230 Vienna, Austria

+43 (0)1 865 2573

www.madx.com

Versionsnummer: 03-IFU-01-DE-02