

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Gebruiksaanwijzing

IVD

Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries. All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2022–2023 Cepheid.

See Section 26, Revision History for a description of changes.

Cepheid[®], het Cepheid-logo, GeneXpert[®] en Xpert[®] zijn handelsmerken van Cepheid, gedeponeerd in de VS en in andere landen.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende eigenaren.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT AAN DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. GEEN ANDERE RECHTEN WORDEN HIERBIJ OVERGEDRAGEN, HETZIJ UITDRUKKELIJK, OF STILZWIJGEND, OF VIA UITSLUITING. BOVENDIEN WORDEN ER MET DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN OP WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2022–2023 Cepheid.

Zie Paragraaf 26, Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van de wijzigingen.

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek.

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Beoogd doel

3.1 Beoogd gebruik

De Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190-test is een in-vitrodiagnostiekttest voor gebruik op het Cepheid GeneXpert[®] Dx System voor de kwantificatie van de BCR-ABL1 p190- en ABL1 mRNA-transcripts in perifere bloedmonsters van patiënten met een diagnose van Philadelphia-positieve (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] chronische myeloïde leukemie (CML) en acute lymfatische leukemie (ALL) met expressie van BCR-ABL1-fusietranscript type e1a2. De test maakt gebruik van automatische, kwantitatieve realtime reverse transcriptie-polymerasekettingreactie (RT-qPCR) en is bestemd voor het meten van de procentuele verhouding van BCR-ABL1 p190-mRNA ten opzichte van ABL1-mRNA bij t(9;22)-positieve CML- of ALL-patiënten tijdens monitoring van de behandeling.

De test monitort geen andere fusietranscripts die resulteren uit t(9;22) en is niet bestemd voor de diagnose van CML of ALL.

3.2 Beoogde gebruiker/omgeving

De Xpert BCR-ABL Ultra p190-test is bestemd voor gebruik door opgeleide gebruikers in een laboratoriumomgeving.

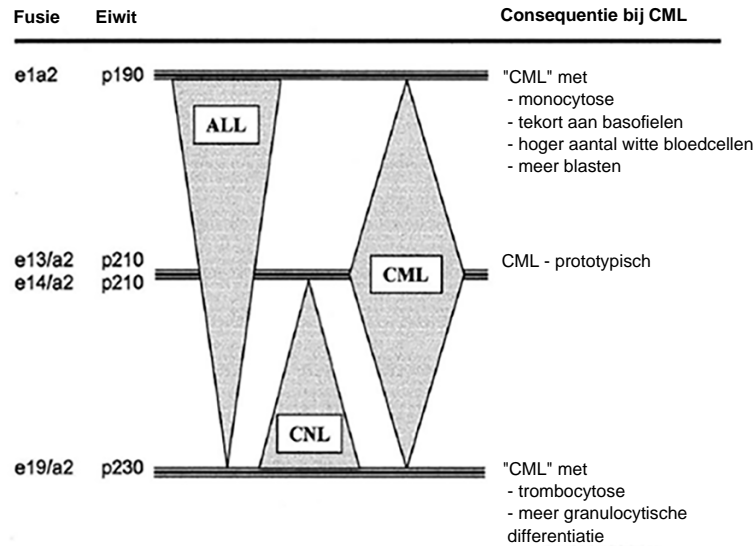
4 Samenvatting en uitleg

Het **Philadelphia-chromosoom (Ph)** is een ingekort chromosoom dat resulteert uit de translocatie van het 3'-deel van het ABL-gen op chromosoom 9 naar het 5'-deel van het BCR-gen op chromosoom 22. Het breekpunt op het ABL-gen doet zich vrij constant voor aan het 5'-uiteinde van exon a2, terwijl de breekpunten van het BCR-gen variabel zijn maar zich hoofdzakelijk voordoen in clusters in 3 verschillende regio's (breekpuntclusterregio of bcr). Afhankelijk van het breekpunt op chromosoom 22 zijn segmenten van verschillende formaten verbonden met de 3'-sequenties van het ABL-gen. Er zijn grote (M-bcr), kleine (m-bcr) en microbreekpunten, die elk resulteren in mRNA-fusietranscripts van verschillende formaten.¹

Het Ph-chromosoom wordt waargenomen bij meer dan 95% van de patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) en tot 20-30% van de volwassenen met acute lymfatische leukemie (ALL), 5% van de kinderen met ALL en bij 1-2% van de patiënten met acute myeloïde leukemie (AML).¹

Bij CML is de BCR-ABL p210 aanwezig bij meer dan 95% van de patiënten en deze wordt ook geconstateerd bij circa 30% van de Ph-positieve (Ph+) ALL-patiënten. Bij de overige patiënten met Ph+ ALL en in zeldzame gevallen van CML (1-3%) is de BCR-ABL p190 aanwezig. Bij CML kunnen de BCR-ABL p210 en p190 gelijktijdig aanwezig zijn. De fusie-eiwitten p210 en p190 vertonen beide toegenomen activiteit van tyrosinefosfokinase in vergelijking met het normale p145 c-abl-eiwit.^{1,2}

Bij Ph+ ALL-patiënten wordt de p190-vorm gedetecteerd bij circa 80% van Ph+ pediatrische ALL en 20-40% van Ph+ ALL bij volwassenen.¹ Daarbij neemt de frequentie van het Ph-chromosoom toe met de leeftijd. Het is aanwezig bij 10% van de ALL-patiënten in de leeftijd 15-30, 25% in de leeftijd 40-49 en 20-40% ouder dan 50 jaar.³⁻⁵



Acute lymfatische leukemie (ALL) is een hematologische maligniteit waarbij zich een ophoping van onvolgroeide, gebrekkig gedifferentieerde witte bloedcellen (WBC) ofwel lymfoblasten voordoet in beenmerg, bloed en andere weefsels. ALL is geclassificeerd als een zeldzame kanker (weesziektenummer ORPHA:513; GARD 522), met een prevalentie van 1,7/100.000. In de Verenigde Staten is ALL de meest voorkomende kanker bij kinderen van de geboorte tot een leeftijd van 15 jaar en vormt het 75% van alle gevallen van kinderleukemie.^{6,7}

De aanwezigheid van het Ph-chromosoom bij ALL-patiënten na consolidatie vormt een belangrijke predictor voor recidief en monitoring wordt aanbevolen. Er bestaan momenteel echter geen vastgestelde richtlijnen ter definitie van de monitoringfrequentie van ALL-patiënten met gebruik van metingen van BCR-ABL p190-transcript voor de detectie van minimale residuele ziekte (minimal residual disease; MRD). De NCCN-richtlijnen bevatten definitieve tijdstippen voor de monitoring van BCR-ABL p210 bij CML-patiënten, dus het meten van BCR-ABL p190 voor de monitoring van ALL geschiedt met vergelijkbare frequenties.⁵

Chronische myeloïde leukemie (CML) wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van het Ph-chromosoom, waarbij > 95% van de gevallen samenhangt met BCR-ABL p210 en slechts 1-3% van de gevallen samenhangt met BCR-ABL p190.^{2,3}

Anders dan bij de internationale standaard voor BCR-ABL van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO IS) voor het p210-transcript bestaat er momenteel geen internationaal erkende referentie die kan worden gebruikt voor het standaardiseren van het p190-fusietranscript. Derhalve detecteren de huidige moleculaire assays voor p190 gewoonlijk het fusietranscript en rapporteren ze dit als een percentage ten opzichte van de expressie van een intern controlegen (bijv. ABL).

5 Principe van de procedure

De Xpert BCR-ABL Ultra p190 is een geautomatiseerde test voor het kwantificeren van de hoeveelheid BCR-ABL1 p190-transcript in de vorm van de verhouding BCR-ABL p190/ABL1. De test wordt uitgevoerd op het Cepheid GeneXpert Dx System, dat monsterzuivering, nucleïnezuuramplificatie en detectie van de targetsequentie in eenvoudige of complexe monsters met behulp van realtime RT-PCR en geneste PCR-testen automatiseert en integreert. Het systeem bestaat uit een instrument, een computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van testen en het weergeven van de resultaten. Het systeem vereist het gebruik van GeneXpert-wegwerpcartridges voor eenmalig gebruik die de RT-PCR- en geneste-PCR-reagentia bevatten en waarin de RT-PCR- en geneste-PCR-processen plaatsvinden. Voor een volledige beschrijving van het systeem raadpleegt u de toepasselijke *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

De Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridge bevat reagentia voor de detectie van BCR-ABL1 p190-fusiegenen die resulteren uit een klein breekpunt, translocation-e1a2, en het ABL1-transcript als een endogene controle in perifere bloedmonsters. De hoeveelheid BCR-ABL1 p190-transcript wordt gekwantificeerd als de procentuele verhouding van BCR-ABL1 p190/ABL1. Er zijn twee controles opgenomen in de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test – de endogene controle (ABL1) en een probecheckcontrole (PCC). De endogene ABL1-controle normaliseert het BCR-ABL1 p190-target en waarborgt dat er voldoende monster wordt gebruikt in de test. De PCC verifieert de rehydratatie van reagentia, het vullen van de PCR-buis en de aanwezigheid en functionaliteit van alle reactiecomponenten in de cartridge, waaronder probes en kleurstoffen.

6 Reagentia en instrumenten

6.1 Meegeleverde materialen

De Xpert BCR-ABL Ultra p190-kit (GXBCRABLP190-CE-10) bevat voldoende reagentia om 10 testmonsters of kwaliteitscontrolemonsters te verwerken. De kit bevat het volgende:

Xpert BCR-ABL Ultra-reagentia		10 van elk per kit
Proteïnase K (PK)		10 x 130 µl per flacon
Bestanddeel		Reagens-ingrediënt
Proteïnase K		< 5%
Lyse-reagens (LY) (guanidiniumchloride)		10 x 5,3 ml per flacon
Bestanddeel		Reagens-ingrediënt
Guanidiniumchloride		25-50%
Urea		25-50%
Natriumdodecylsulfaat		< 2%
Wasreagens		10 x 2,9 ml per ampul
Bestanddeel		Reagens-ingrediënt
Ethanol		< 50%
Guanidiniethiocynaat		< 50%
Xpert BCR-ABL Ultra p190 Cartridges met geïntegreerde reactiebuis		10 per kit
Bestanddeel	Reagens-ingrediënt	Hoeveelheid
Bead 1 (gevriesdroogd)	Enzym: Taq-DNA-polymerase < 50 E/bead	1 per cartridge
	dNTPs < 0,05%	
Bead 2 (gevriesdroogd)	Primers en probes < 0,005%	1 per cartridge
Bead 3 (gevriesdroogd)	Primers en probes < 0,005%	1 per cartridge
Bead 4 (gevriesdroogd)	Enzym: Taq-DNA-polymerase < 50 E/bead	1 per cartridge
	dNTPs < 0,05%	
Spoelreagens	Kaliumchloride < 4%	2 ml per cartridge
	Natriumazide < 0,1%	
	Polyethyleenglycol < 15%	
	Tween 20 < 0,2%	
Elutioreagens	Trizmabase < 0,3%	2,5 ml per cartridge
	Trizmahydrochloride < 0,1%	
	Natriumazide < 0,05%	

Cd

1 per kit

- Assay Definition File (ADF)
- Instructies voor het importeren van ADF in de GeneXpert Dx-software
- Gebruiksaanwijzing (bijsluiters)

Opmerking

De bovienne serumalbumine (BSA) in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd uit runderplasma afkomstig uit de Verenigde Staten. Er zijn geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten aan de dieren gevoerd; de dieren slaagden voor ante- en postmortale tests. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

Opmerking

Analysecertificaten en gegevensbladen met partijspecificaties zijn verkrijgbaar via de technische ondersteuning van Cepheid.

6.2 Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

- GeneXpert Dx System (catalogusnummer verschilt per configuratie): GeneXpert-instrument, computer, barcodescanner en gebruikershandleiding.
- Voor GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx-software, versie 6,2 of hoger
- Printer: Als een printer nodig is, kunt u contact opnemen met de technische ondersteuning van Cepheid om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen.
- Vortexmixer
- Microcentrifuge (minimaal 1000 x g)
- Pipetten en pipetpunten met aerosolfilter
- Conische buisjes van 50 ml
- Absolute ethanol van reagenskwaliteit

7 Opslag en hantering

- Bewaar de inhoud van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-kit bij 2-8 °C tot de op het etiket vermelde uiterste gebruiksdatum.
- Open het deksel van een cartridge pas als u klaar bent om een test uit te voeren.
- Gebruik geen cartridges waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Het wasreagens is een heldere, kleurloze vloeistof. Gebruik het wasreagens niet als het troebel of verkleurd is geraakt.
- Haal twintig (20) minuten voordat u met de procedure begint het bloedmonster, de cartridge en de reagentia voor monsterpreparatie uit de opslag, zodat ze op kamertemperatuur kunnen komen (20-30 °C).

8 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

8.1 Algemeen

- Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek.
- Behandel alle biologische monsters, waaronder gebruikte cartridges en reagentia, alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke monsters mogelijk infectieus zijn, moeten alle biologische monsters worden gehanteerd in overeenstemming met standaard voorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar bij de Amerikaanse (VS) Centers for Disease Control and Prevention⁹ en het Clinical and Laboratory Standards Institute¹⁰.
- Volg de door uw instelling bepaalde veiligheidsprocedures voor het werken met chemische stoffen en het hanteren van biologische monsters.
- De prestatiekenmerken van deze test zijn uitsluitend vastgesteld met bloed afgenomen in EDTA-buisjes. De prestaties van deze test met andere monstertypen of monsters zijn niet geëvalueerd.
- Betrouwbare resultaten hangen af van adequate afname, transport, opslag en verwerking van monsters. Onjuiste testresultaten kunnen ontstaan door onjuiste afname, hantering of opslag van monsters, een technische fout, verwisseling van monsters, of doordat het target-transcript in het monster onder de detectielimiet (LoD) van de test ligt. Het is

noodzakelijk dat de bijsluiter en de *GeneXpert Dx System Operator Manual* nauwgezet worden nageleefd om foutieve resultaten te voorkomen.

- Het uitvoeren van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test buiten het aanbevolen bereik voor opslagtemperatuur en -tijd van de kit of het monster kan foutieve of ongeldige resultaten opleveren.
- Biologische monsters, overbrengingshulpmiddelen en gebruikte cartridges moeten worden beschouwd alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen en vereisen standaard voorzorgsmaatregelen. Volg de procedures van uw instelling inzake milieufval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken vertonen van chemisch gevaarlijk afval dat in uw land of regio op een specifieke wijze moet worden afgevoerd. Als nationale of regionale voorschriften geen duidelijke aanwijzingen geven voor de juiste afvoer, moeten biologische monsters en gebruikte cartridges worden afgevoerd volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) inzake het hanteren en afvoeren van medisch afval.¹¹

8.2 Monster

- Handhaaf de juiste opslagcondities tijdens het transport van het monster om de integriteit van het monster te waarborgen (zie Paragraaf 10). De stabiliteit van monsters onder andere dan de aanbevolen transportcondities is nog niet geëvalueerd.
- Vries volbloedmonsters niet in.
- Correcte afname, opslag en vervoer van monsters zijn essentieel voor correcte resultaten.

8.3 Test/reagens


- Vervang geen Xpert BCR-ABL Ultra p190-reagentia door andere reagentia.
- Open het deksel van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridge uitsluitend wanneer u monster en wasreagens aanbrengt.
- Een cartridge die is gevallen nadat hij uit de verpakking is genomen, mag niet worden gebruikt.
- De cartridge niet schudden. Schudden of laten vallen van de cartridge na het openen van het cartridgegedeksel kan ongeldige resultaten opleveren. Plaats het monster-ID-etiket niet op het deksel van de cartridge of op het streepjescode-etiket op de cartridge.
- Gebruik geen cartridge waarvan het streepjescode-etiket is beschadigd. Gebruik geen cartridge waarvan de reactiebuis is beschadigd.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridges moeten op kamertemperatuur (20 °C - 30 °C) zijn wanneer ze worden gebruikt voor het testen.
- Iedere Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridge voor eenmalig gebruik wordt voor het verwerken van slechts één test gebruikt. Verwerkte cartridges niet opnieuw gebruiken.
- Pipetpunten niet hergebruiken.
- Gebruik geen cartridges die er nat uitzien of waarvan de dekselverzegeling lijkt te zijn verbroken.
- Gebruik de Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridge niet als er een reagens is aangebracht in de verkeerde opening. Open Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridges niet nadat de test is voltooid.
- Reserveer een set pipetten en reagentia exclusief voor het prepareren van monsters.
- Draag schone laboratoriumjassen en -handschoenen. Verwissel van handschoenen tussen het hanteren van elk monster door.
- Draag handschoenen in geval van gemorste monsters of controles en gebruik keukenpapier om het gemorste materiaal op te nemen. Reinig en desinfecteer alle werkoppervlakken in het laboratorium grondig met een vers bereide oplossing van 0,5% natriumhypochloriet in gedistilleerd of gedeïoniseerd water (verdun huishoudelijk bleekwater 1:10). De uiteindelijke concentratie actief chloor moet 0,5% bedragen. Na het opdrogen van het werkoppervlak neemt u het af met 70% ethanol. Wat apparatuur aangaat, volgt u de aanbevelingen van de fabrikant voor de ontsmetting van apparatuur. In plaats hiervan kunt u bij een verontreinigingsvoorzorg of een voorval met gemorst materiaal ook de standaardprocedures van uw instelling volgen.
- Gebruikte cartridges kunnen potentieel besmettelijk materiaal en sterk geamplificeerde PCR-target(s) bevatten. Probeer geen enkel onderdeel van de cartridge te openen of te wijzigen alvorens deze af te voeren.

9 Chemische gevaren^{12,13}

Opmerking

Veiligheidsinformatiebladen (safety data sheets, SDS) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com op het tabblad **ONDERSTEUNING (SUPPORT)**.

Opmerking De onderstaande informatie geldt voor de proteïnase K-, lyse-, was- en spoelreagentia.

- VN-GHS-gevaarpictogram: 
- Signaalwoord: GEVAAR
- **VN-GHS-gevarenaanduidingen**
 - Schadelijk bij inslikken H302
 - Licht ontvlambare vloeistof en damp H225
 - Veroorzaakt huidirritatie H315
 - Veroorzaakt ernstige oogirritatie H319
 - Kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken H336
 - Veroorzaakt vermoedelijk genetische defecten H341
- **VN-GHS-voorzorgsmaatregelen**
 - **Preventie**
 - Raadpleeg vóór gebruik het veiligheidsinformatieblad voor bijzondere instructies.
 - Pas gebruiken nadat u alle veiligheidsvoorschriften gelezen en begrepen heeft.
 - Gebruik persoonlijke beschermingsmiddelen: handschoen, een bril, gelaatsscherm en kleding.
 - Uitsluitend gebruiken op goed geventileerde plaatsen.
 - Verwijderd houden van warmte/vonken/open vuur en hete oppervlakken.
 - Nevel, damp of spray niet inademen.
 - Na het werken met dit product handen grondig wassen.
 - **Respons**
 - In geval van BRAND: blussen met geschikt middel.
 - Na INADEMING: het slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten in een houding die het ademen vergemakkelijkt.
 - Als het slachtoffer zich onwel voelt, een ANTIGIFCENTRUM of een arts raadplegen.
 - Bij MORSEN: verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken. Bij contact met de huid of het haar, afspoelen met water/douche.
 - Bij HUIDIRRITATIE: Een arts raadplegen.
 - Bij contact met de OGEN: contactlenzen verwijderen, indien mogelijk. De ogen enkele minuten lang grondig spoelen met water. Bij aanhoudende oogirritatie: Een arts raadplegen.
 - Specifieke behandeling: zie de aanvullende eerstehulpmaatregelen in het veiligheidsinformatieblad.
 - Na (mogelijke) blootstelling: Een arts raadplegen.
 - **Opslag/Verwijdering**
 - Gekoeld bewaren.
 - In goed gesloten verpakkingen bewaren.
 - Voer de inhoud en/of container af volgens de plaatselijke, regionale, nationale en/of internationale wet- en regelgeving.

10 Monsterafname, -transport en -opslag

- Voor de test zijn volbloedmonsters afgenomen in EDTA-vacuümbuisjes vereist. Monsters kunnen vóór gebruik tot 72 uur worden bewaard bij 2-8 °C. Het plasma mag niet van de cellen worden gescheiden.
- Juiste monstername, juiste opslag van monsters en juist transport van monsters zijn van cruciaal belang voor de werking van de test.

11 Procedure

11.1 Voordat u begint

Haal twintig (20) minuten voordat u met de procedure begint het bloedmonster, de reagentia voor monsterpreparatie en de cartridges uit de koeling, zodat ze op kamertemperatuur kunnen komen. Centrifugeer de proteïnase K (PK) kort in een microcentrifuge.

Belangrijk Haal de cartridge uit de kartonnen verpakking voordat u het monster prepareert. (Zie Paragraaf 11.2, Het monster prepareren.)

Belangrijk Start de test op het GeneXpert Dx-instrument binnen 1 uur nadat u het geprepareerde monster in de cartridge hebt aangebracht.

11.2 Het monster prepareren

11.2.1 Een monster prepareren met een onbekende witte-bloedceltelling (WBC) of monsters met minder dan 30 miljoen WBC/ml

1. Breng 100 µl PK (proteïnase K) aan onder in een nieuw conisch buisje van 50 ml.
2. Zorg dat het bloedmonster goed gemengd is door het bloedafnamebuisje direct voor het pipetteren 8 keer om te keren. Zie de instructies van de fabrikant voor het EDTA-bloedafnamebuisje.
3. Voeg 4 ml bloedmonster toe aan het buisje dat al proteïnase K bevat.
4. Meng het monster 3 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
5. Incubeer 1 minuut lang bij kamertemperatuur.
6. Voeg aan hetzelfde buisje 2,5 ml lysereagens (LY) toe.

Opmerking Bewaar het resterende lysereagens om het in stap 13 weer te gebruiken.

7. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
8. Incubeer 5 minuten lang bij kamertemperatuur.
9. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
10. Incubeer 5 minuten lang bij kamertemperatuur.
11. Meng het monster door 10 maal tegen de onderkant van het buisje te tikken.
12. Breng 1 ml van het geprepareerde lysaat over naar een nieuw conisch buisje van 50 ml.

Opmerking Overgebleven lysaat kan worden gebruikt voor een hertest. Bewaar overgebleven lysaat gedurende maximaal 4 uur bij 2-8 °C of tot 24 weken bij -20 °C of lager.

13. Voeg aan het nieuwe conische buisje met lysaat 1,5 ml van het bewaarde lysereagens (LY) uit stap 6 toe.
14. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
15. Incubeer 10 minuten lang bij kamertemperatuur.
16. Voeg aan hetzelfde conische buisje 2 ml absolute ethanol van reagenskwaliteit (aangeschaft door de gebruiker) toe.
17. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling. Zet het buisje opzij.
18. Werp overgebleven PK- of LY-reagentia weg.

11.2.2 Een monster prepareren met een WBC-telling hoger dan 30 miljoen cellen/ml

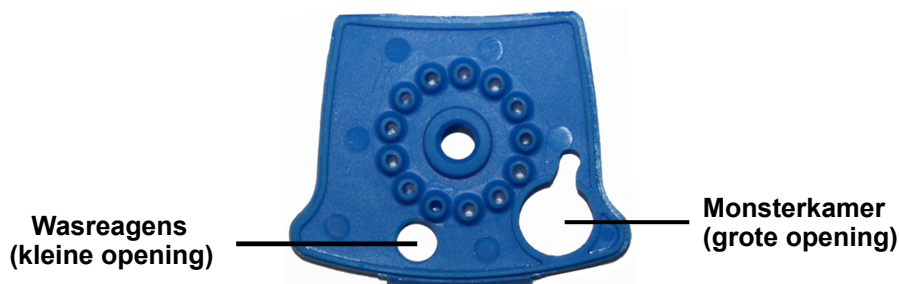
1. Breng 100 µl PK (proteïnase K) aan onder in een nieuw conisch buisje van 50 ml.
2. Zorg dat het bloedmonster goed gemengd is door het bloedafnamebuisje direct voor het pipetteren 8 keer om te keren. Zie de instructies van de fabrikant voor het EDTA-bloedafnamebuisje.
3. Voeg 50 µl bloedmonster toe aan het buisje dat al proteïnase K bevat.
4. Meng het monster 3 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
5. Incubeer 1 minuut lang bij kamertemperatuur.
6. Voeg aan hetzelfde buisje 2,5 ml lysereagens (LY) toe.
7. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
8. Incubeer 5 minuten lang bij kamertemperatuur.
9. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
10. Incubeer 5 minuten lang bij kamertemperatuur.
11. Voeg aan hetzelfde conische buisje 2 ml absolute ethanol van reagenskwaliteit (aangeschaft door de gebruiker) toe.
12. Meng het monster 10 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling. Zet het buisje opzij.

13. Werp overgebleven PK- of LY-reagentia weg.

11.3 De cartridge gereedmaken

Het monster aanbrengen in de Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridge:

1. Haal de cartridge uit de kartonnen verpakking.
2. Inspecteer de cartridge op beschadiging. Niet gebruiken indien beschadigd.
3. Licht het deksel van de cartridge op en breng de volledige inhoud van de ampul met wasreagens (1) aan in de wasreagenskamer (kleine opening). Zie Afbeelding 1.
4. Breng de volledige inhoud van het geprepareerde monster met een pipet aan in de monsterkamer (grote opening). Zie Afbeelding 1.



Afbeelding 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridge (bovenaanzicht)

5. Sluit het deksel van de cartridge. Zorg dat het deksel stevig vastklikt. Start de test (zie Paragraaf 11.4, De test starten).

11.4 De test starten

Deze paragraaf geeft de elementaire stappen aan voor het uitvoeren van de test. Zie de *GeneXpert Dx System Operator Manual* voor uitgebreide instructies.

Belangrijk Voordat u een test start, controleert u of het instrument werkt met GeneXpert Dx-software versie 6.2 of hoger gebruikt en of het juiste assaydefinitiebestand (ADF) in de software is geïmporteerd.

Opmerking De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft veranderd.

1. Schakel het GeneXpert-instrument in:

Bij gebruik van het GeneXpert Dx-instrument schakelt u eerst het GeneXpert Dx-instrument in en daarna de computer. De GeneXpert-software wordt automatisch gestart. Als dat niet het geval is, dubbelklikt u op het pictogram van de GeneXpert Dx-software snelkoppeling op het Windows®-bureaublad.
2. Log in op de GeneXpert-instrumentsysteemsoftware met uw gebruikersnaam en wachtwoord.
3. Klik in het venster **GeneXpert-systeem (GeneXpert System)** op **Test aanmaken (Create Test)** (GeneXpert Dx). Het venster **Test aanmaken (Create Test)** verschijnt. Het dialoogvenster **Barcode patiënt-ID scannen (Scan Patient ID Barcode)** verschijnt.
4. Scan of typ de Patiënt-ID (Patient ID) in. Als u typt, dient u erop te letten dat u de Patiënt-ID (Patient ID) correct typt. De Patiënt-ID (Patient ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster **Resultaten weergeven (View Results)** en in alle rapporten. Het dialoogvenster **Barcode monsternummer scannen (Scan Sample ID Barcode)** verschijnt.
5. Scan de Monster-ID (Sample ID) of typ hem in. Als u de Monster-ID (Sample ID) typt, moet u erop letten dat u de Monster-ID (Sample ID) correct typt. Het monsternummer (Sample ID) is gekoppeld aan de testresultaten en wordt vermeld in het venster **Resultaten weergeven (View Results)** en in alle rapporten. Het dialoogvenster **Barcode cartridge scannen (Scan Cartridge Barcode)** verschijnt.
6. Scan de barcode van de cartridge. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch te vullen: Selecteer assay (Select Assay), Reagenspartij-ID (Reagent Lot ID), Serienummer cartridge (Cartridge SN) en Uiterste gebruiksdatum (Expiration Date).

Opmerking

Als scannen van de barcode op de cartridge niet lukt, herhaalt u de test met een nieuwe cartridge. Als u de barcode van de cartridge in de software hebt gescand en het assaydefinitiebestand (ADF) niet beschikbaar is, verschijnt er een scherm dat aangeeft dat het assaydefinitiebestand (ADF) niet in het systeem is geladen. Als dit scherm verschijnt, neemt u contact op met de technische ondersteuning van Cepheid.

7. Klik op **Test starten (Start Test)**. In het dialoogvenster dat verschijnt, typt u uw wachtwoord, indien nodig.
8. Open de instrumentmoduledeur met het groene knipperlicht en laad de cartridge.
9. Sluit de deur. De test start en het groene lichtje houdt op met knipperen. Als de test is afgelopen, gaat het lichtje uit.
10. Wacht tot het systeem de deur ontgrendelt, voor u de moduledeur opent. Verwijder vervolgens de cartridge.
11. Voer de gebruikte cartridges af in de daarvoor bestemde bakken voor monsterafval in overeenstemming met de standaardpraktijken van uw instelling.

12 Resultaten weergeven en afdrukken

Deze rubriek omvat de elementaire stappen voor het weergeven en afdrukken van resultaten. Zie de voor meer uitgebreide instructies over het weergeven en afdrukken van de resultaten *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Klik op het pictogram **Resultaten weergeven (View Results)** om de resultaten te bekijken.
2. Na voltooien van de test klikt u op de knop **Verslag (Report)** in het venster **Resultaten weergeven (View Results)** om resultaten te bekijken en/of een pdf-bestand van het verslag te genereren.

13 Kwaliteitscontrole

Elke test bevat een endogene controle (ABL) en een probecheckcontrole (PCC).

Endogene ABL-controle – De endogene ABL-controle verifieert dat er voldoende monster wordt gebruikt bij de test. Daarnaast detecteert deze controle met het monster samenhangende remming van de realtime PCR-test. De ABL slaagt als hij voldoet aan de toegewezen acceptatiecriteria.

Probecheckcontrole (PCC) – Vóór de aanvang van de PCR-reactie meet het GeneXpert-systeem het fluorescentiesignaal afkomstig van de probes om rehydratatie van de beads, het vullen van de reactiebuis en de functionaliteit van alle reactiecomponenten in de cartridge te controleren. De PCC slaagt als hij voldoet aan de toegewezen acceptatiecriteria.

14 Interpretatie van de resultaten

De kwantitatieve outputs van Xpert BCR-ABL Ultra p190 worden verstrekt als een procentuele verhouding van BCR-ABL1 p190/ABL1. Voorbeelden van mogelijke resultaten en interpretaties zijn vermeld in Tabel 1.

Tabel 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Mogelijke resultaten en interpretatie

Probecheck*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Testresultaat	Opmerkingen	
GESLAAGD (PASS)	GESLAAGD (PASS)	POS	BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [#,%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,%])	Berekende waarde % verhouding wordt gerapporteerd. Zie Afbeelding 2.	
			BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [onder LoD; < 0,0065%] BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; < 0.0065%]	Berekende waarde % verhouding ligt onder de detectielimiet en wordt niet gerapporteerd. Zie Afbeelding 3.	
			BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [boven bovenste LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])	Berekende waarde % verhouding ligt boven de kwantificatielimiet en wordt niet gerapporteerd. Zie Afbeelding 4.	
	NIET GESLAAGD (FAIL)	NEG of ONGELDIG (INVALID)	NEG	BCR-ABL p190 NIET GEDETECTEERD [voldoende ABL-transcript] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	e1a2 Ct is nul of ligt boven de acceptatiedrempel. Zie Afbeelding 5.
			ONGELDIG [BCR-ABL p190-transcript te hoog] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	e1a2 Ct ligt onder de acceptatiedrempel.	
			ONGELDIG [geen ABL-transcript] (INVALID [No ABL transcript])	Waarde ABL Ct is nul. Geen ABL gedetecteerd. Zie Afbeelding 6.	
			ONGELDIG [onvoldoende ABL-transcript] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	ABL Ct ligt boven de acceptatiedrempel. Zie Afbeelding 7.	
NIET GESLAAGD (FAIL)	ONGELDIG (INVALID)	ONGELDIG [ABL-transcript te hoog] (INVALID [Too high ABL transcript])	ABL Ct ligt onder de acceptatiedrempel.		
		ONGELDIG [BCR-ABL p190-en ABL-transcripts te hoog] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	De Ct-waarde van zowel e1a2 als ABL ligt onder de acceptatiedrempel. Zie Afbeelding 8.		
		FOUT (ERROR)	Probecheckcontrole voldeed niet aan de acceptatiecriteria. Zie Afbeelding 9.		

* Zie het tabblad Analytresultaten (Analyte Results) in de GeneXpert Dx-systeemsoftware voor de details

Opmerking

GeneXpert-systemen berekenen resultaten automatisch op basis van Ct-waarden (*cyclus-threshold*) die door de test worden gegenereerd en partijspecifieke parameters die tijdens de fabricage worden toegewezen. De software past het volgende algoritme toe, waarbij de ΔCt -waarde (delta Ct) wordt verkregen uit ABL Ct min BCR-ABL p190 Ct, en het rendement (E) en de schaalfactor (SF) partijspecifieke waarden zijn:

$$\text{procentuele verhouding} = \text{rendement}^{(\Delta Ct)} \times \text{schaalfactor} \times 100$$

Opmerking

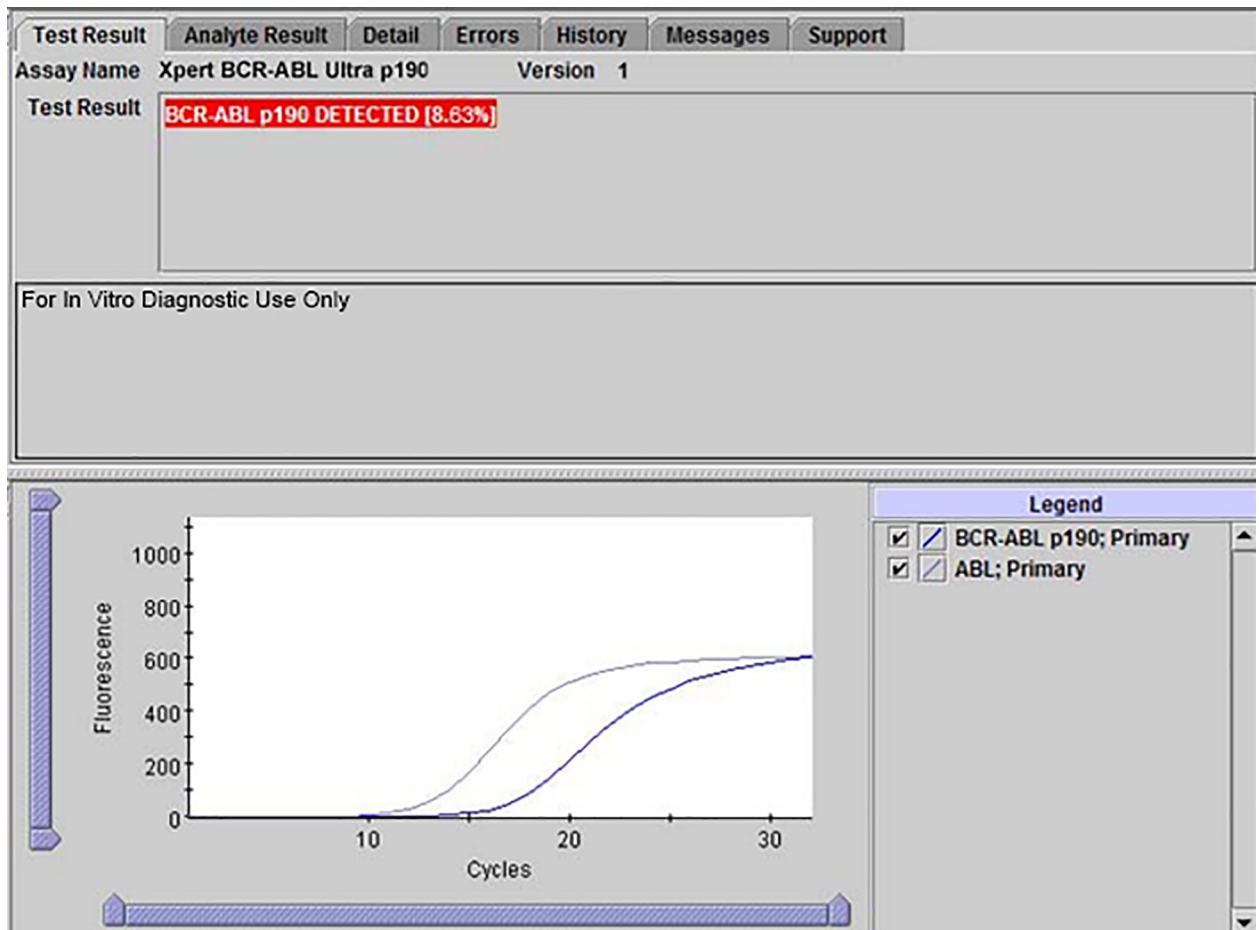
De kwantificatie van BCR-ABL1 p190 (e1a2)- en ABL1-transcripts wordt aan de hand van de rendements- en schaalfactorwaarde geïkht op basis van de aantallen kopieën die bestaan uit *in vitro* getranscribeerd RNA (IVT-RNA) van synthetisch BCR-ABL p190 en ABL1. De rendements- en schaalfactorwaarde zijn ingebed in de barcode van elke cartridge. Gegevensbladen met partijspecificaties zijn verkrijgbaar via de technische ondersteuning van Cepheid.

14.1 BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)

Voor een resultaat “**BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)**” is BCR-ABL p190 detecteerbaar met BCR-ABL p190 Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan de afkapwaarde van “32” en ABL Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan “18”.

Voorbeeld: ABL Ct = 11,4; BCR-ABL p190 Ct = 15,6 ; $\Delta Ct = -4,2$
 Partijspecifieke $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ verhouding} = 2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63\%$

Resultaat: **BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**. Zie Afbeelding 2.



Afbeelding 2. GeneXpert DxVenster Resultaten bekijken van : BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

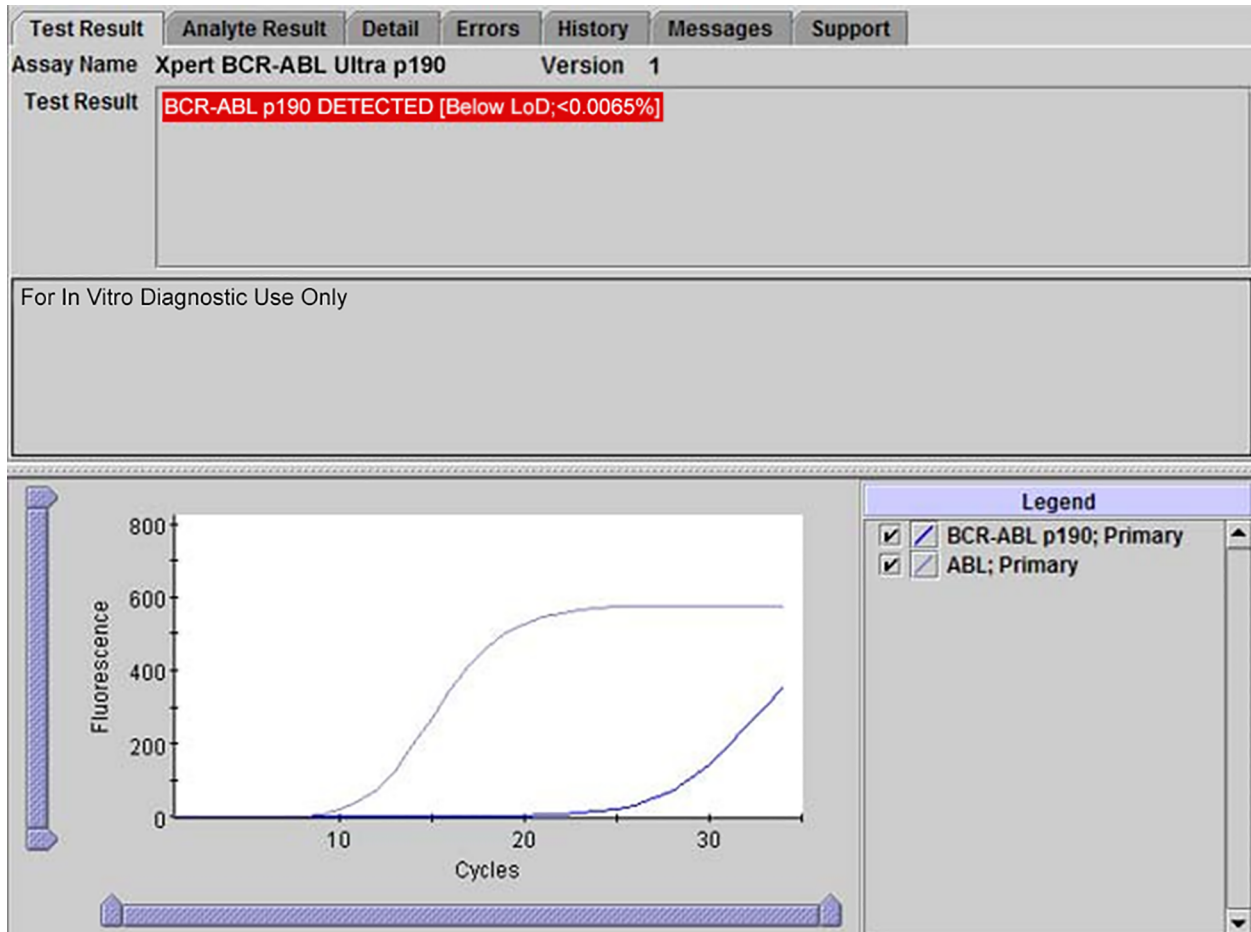
14.2 BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [onder LoD; < 0,0065%]

BCR-ABL p190 is gedetecteerd op een niveau < 0,0065%.

Voor een resultaat “**BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [onder LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; < 0.0065%])**” is BCR-ABL p190 detecteerbaar met BCR-ABL p190 Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan de afkapwaarde van “32” en ABL Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan “18”.

Voorbeeld: ABL Ct = 10,1; BCR-ABL p190 Ct = 24,8; $\Delta Ct = -14,8$
 Partijspecifieke $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ verhouding} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$ is kleiner dan de gedefinieerde LoD van de test van 0,0065%

Resultaat: **BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [onder LoD; < 0,0065%] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; < 0.0065%])**. Zie Afbeelding 3.



Afbeelding 3. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert
 Dx: BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [onder LoD; < 0,0065%]

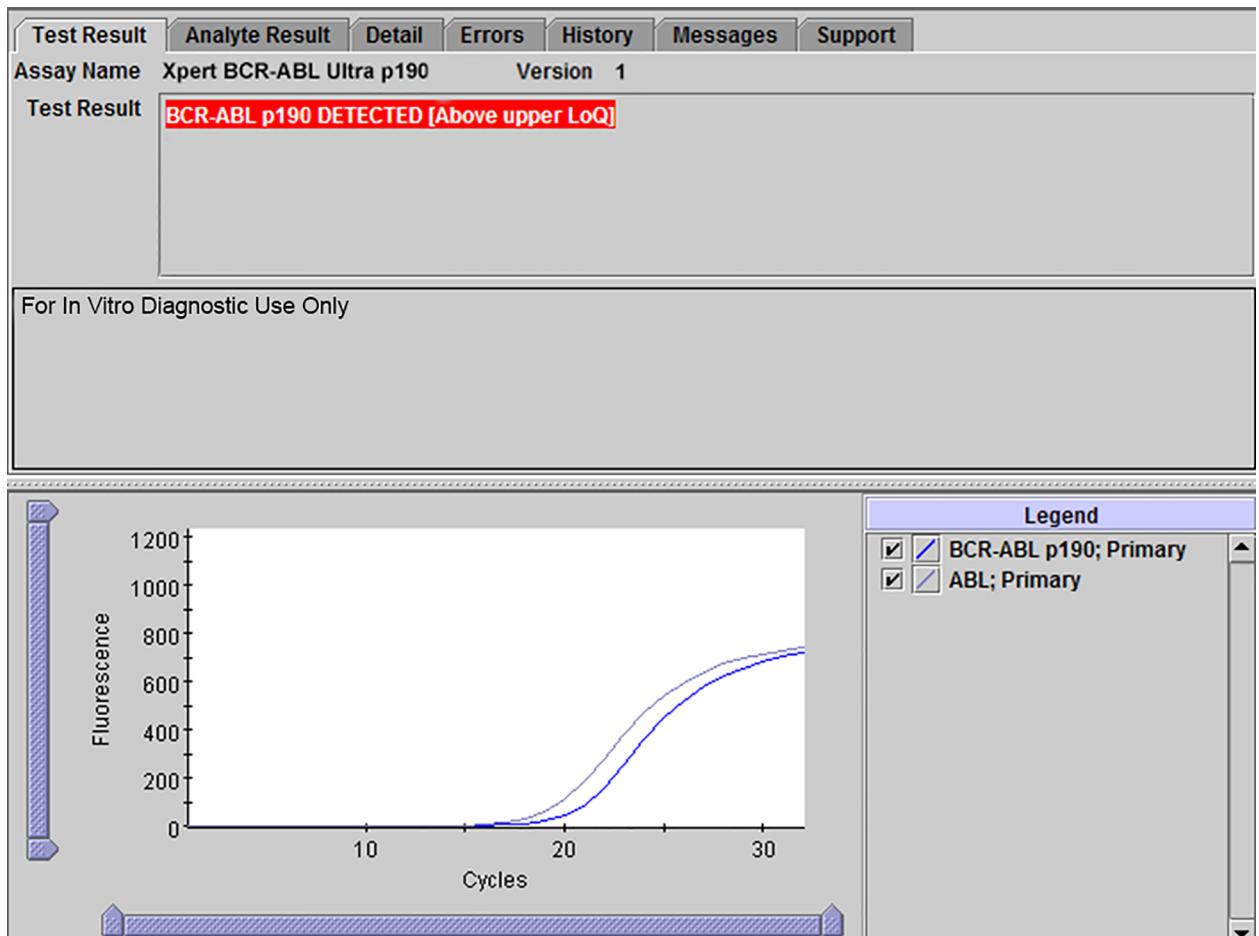
14.3 BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [boven bovenste LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

BCR-ABL p190 is gedetecteerd op een niveau > 25%.

Voor een resultaat “**BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [boven bovenste LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**” is BCR-ABL p190 detecteerbaar met BCR-ABL p190 Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan de afkapwaarde van “32” en ABL Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan “18”.

Voorbeeld: ABL Ct = 17,2; BCR-ABL p190 Ct = 18,7; $\Delta Ct = -1,6$
 Partijspecifieke $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ verhouding} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$ is groter dan de gedefinieerde bovenste LoQ van de test van 25%

Resultaat: **BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [boven bovenste LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])**. Zie Afbeelding 4.



Afbeelding 4. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [boven bovenste LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

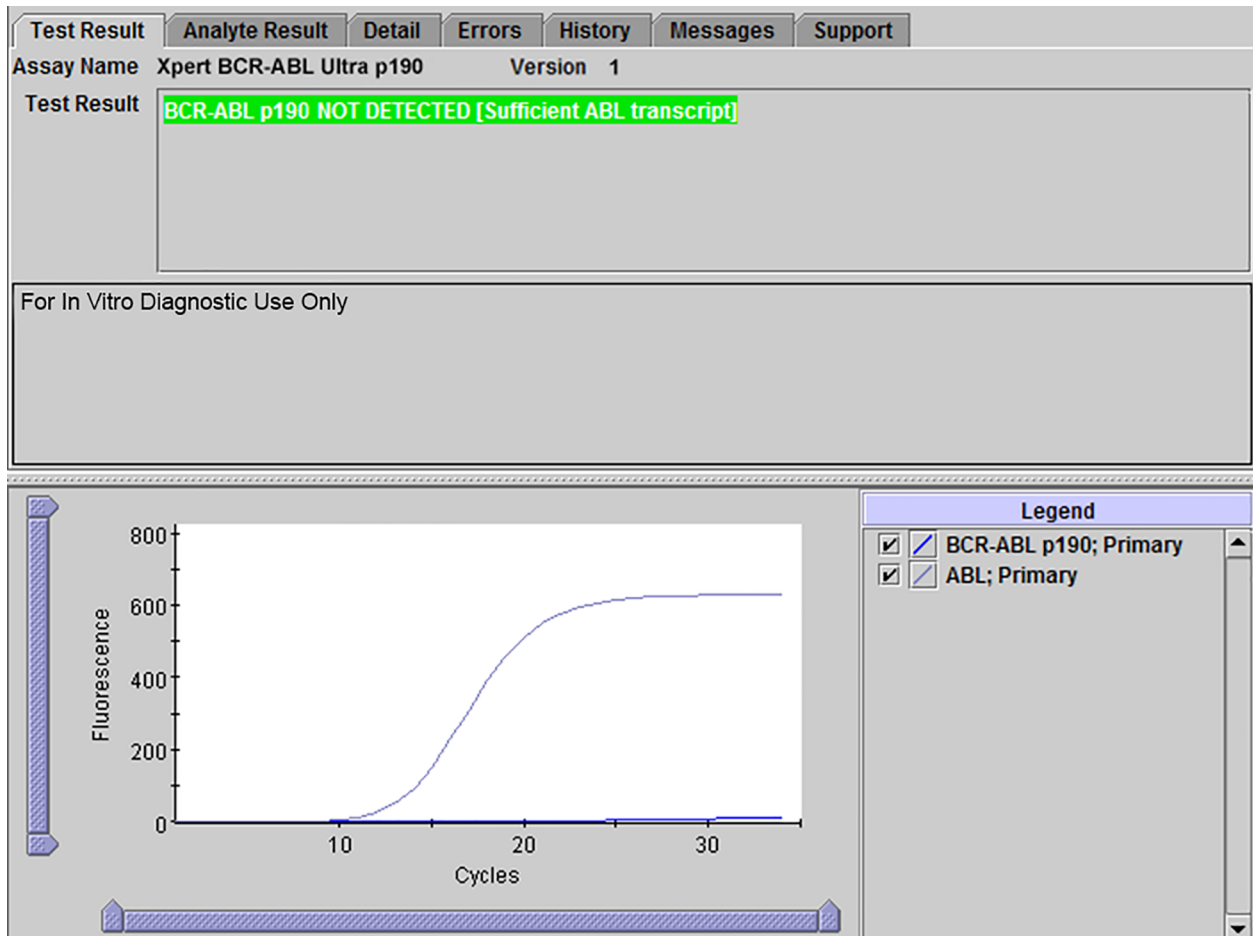
14.4 BCR-ABL p190 NIET GEDETECTEERD [voldoende ABL-transcript] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 is niet gedetecteerd met BCR-ABL p190 Ct gelijk aan “0” of groter dan de afkapwaarde van “32” en ABL Ct groter dan “8” en kleiner dan of gelijk aan “18”.

Wanneer BCR-ABL p190 niet-detecteerbaar is met BCR-ABL p190 Ct gelijk aan “0” of groter dan de afkapwaarde van “32”, kijkt de GeneXpert-software eerst naar de ABL Ct om te controleren of de ABL Ct groter dan of gelijk aan “8” en kleiner dan of gelijk aan “18” is, om er verzekerd van te zijn dat er “Voldoende ABL-transcript (Sufficient ABL transcript)” is. Zie Tabel 2.

Voorbeeld: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 is kleiner dan “18”.

Resultaat: **BCR-ABL p190 NIET GEDETECTEERD [voldoende ABL-transcript] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]).** Zie Afbeelding 5.



Afbeelding 5. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert Dx: BCR-ABL p190 NIET GEDETECTEERD [voldoende ABL-transcript] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

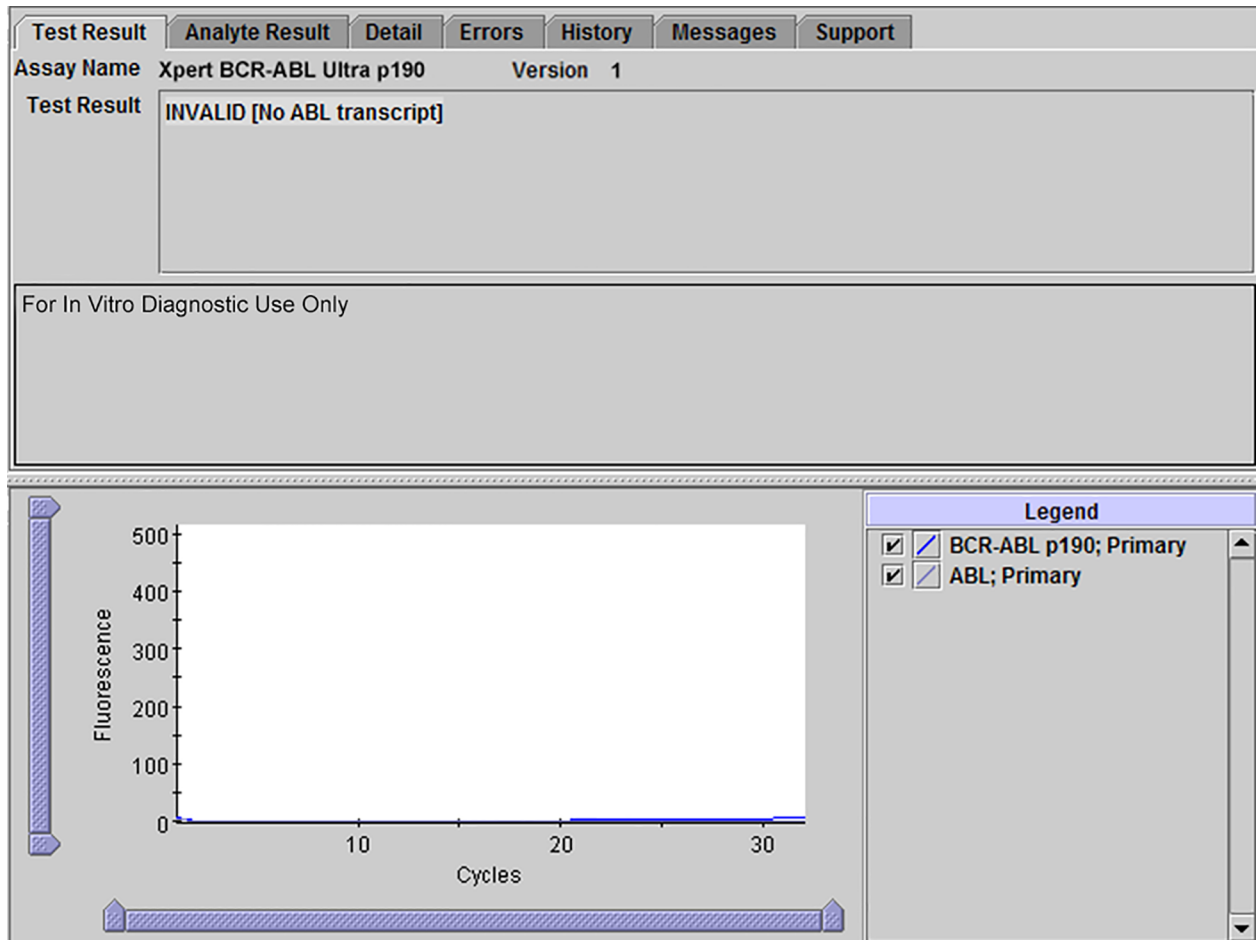
14.5 ONGELDIG [geen ABL-transcript] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 is niet gedetecteerd met ABL Ct gelijk aan "0".

Wanneer BCR-ABL p190 wordt gedetecteerd dan wel niet wordt gedetecteerd, kijkt de GeneXpert-software eerst naar de ABL Ct om te bevestigen dat de ABL Ct kleiner dan of gelijk aan "18" is, om ervan verzekerd te zijn dat er "Voldoende ABL-transcript (Sufficient ABL transcript)" is. Zie Paragraaf 16, Probleemoplossingsgids.

Voorbeeld: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 0.

Resultaat: **ONGELDIG [geen ABL-transcript] (INVALID [No ABL transcript])**. Zie Afbeelding 6.



**Afbeelding 6. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert Dx:
ONGELDIG [geen ABL-transcript] (INVALID [No ABL transcript])**

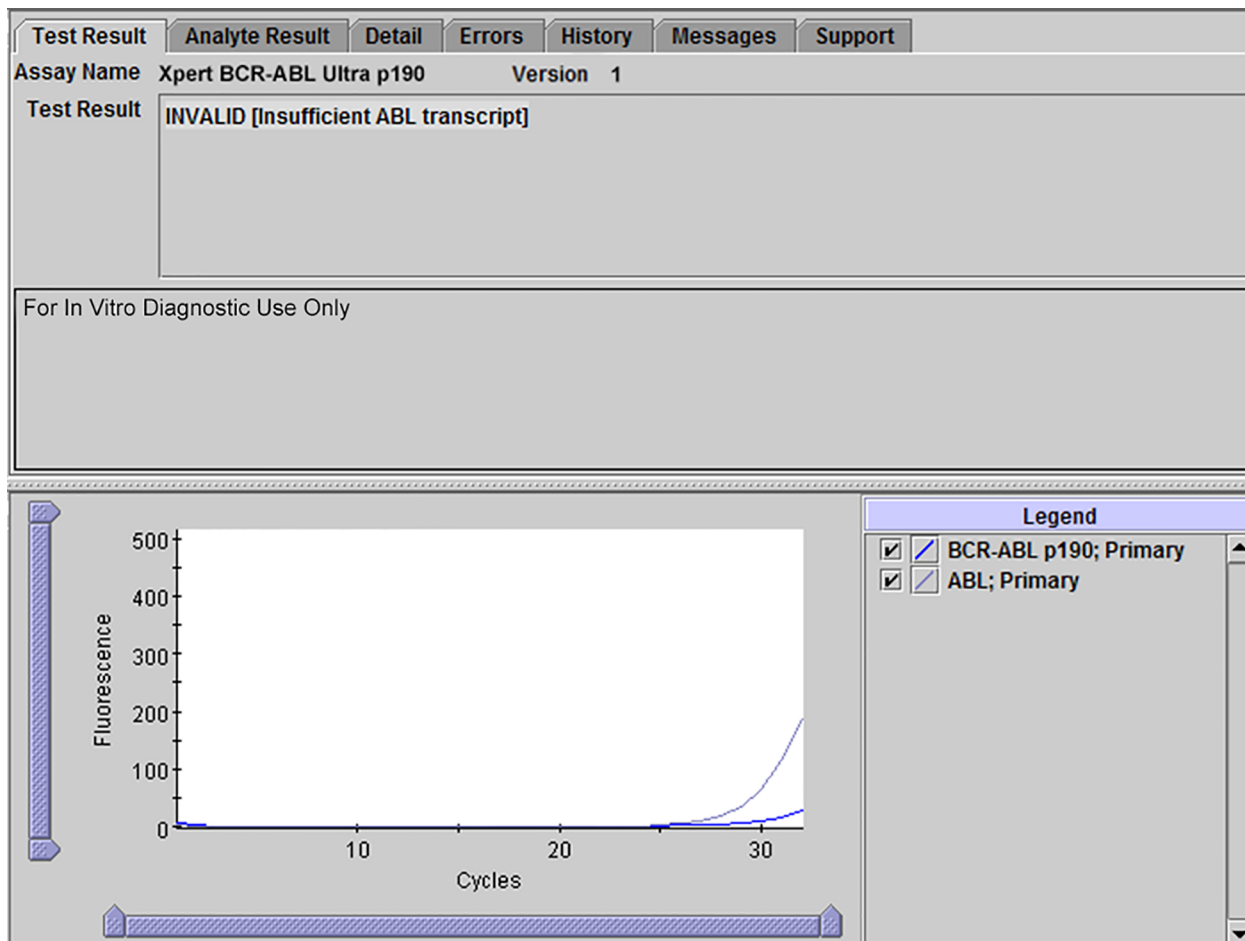
14.6 ONGELDIG [onvoldoende ABL-transcript] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 is niet gedetecteerd met ABL Ct groter dan "18".

Wanneer BCR-ABL p190 wordt gedetecteerd dan wel niet wordt gedetecteerd, kijkt de GeneXpert-software eerst naar de ABL Ct om te bevestigen dat de ABL Ct kleiner dan of gelijk aan "18" is, om ervan verzekerd te zijn dat er "Voldoende ABL-transcript (Sufficient ABL transcript)" is. Zie Paragraaf 16, Probleemoplossingsgids.

Voorbeeld: BCR-ABL p190 Ct = 31,2; ABL Ct = 28 is groter dan "18".

Resultaat: **ONGELDIG [onvoldoende ABL-transcript] (INVALID [Insufficient ABL transcript]).** Zie Afbeelding 7.



Afbeelding 7. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert Dx: **ONGELDIG [onvoldoende ABL-transcript] (INVALID [Insufficient ABL transcript])**

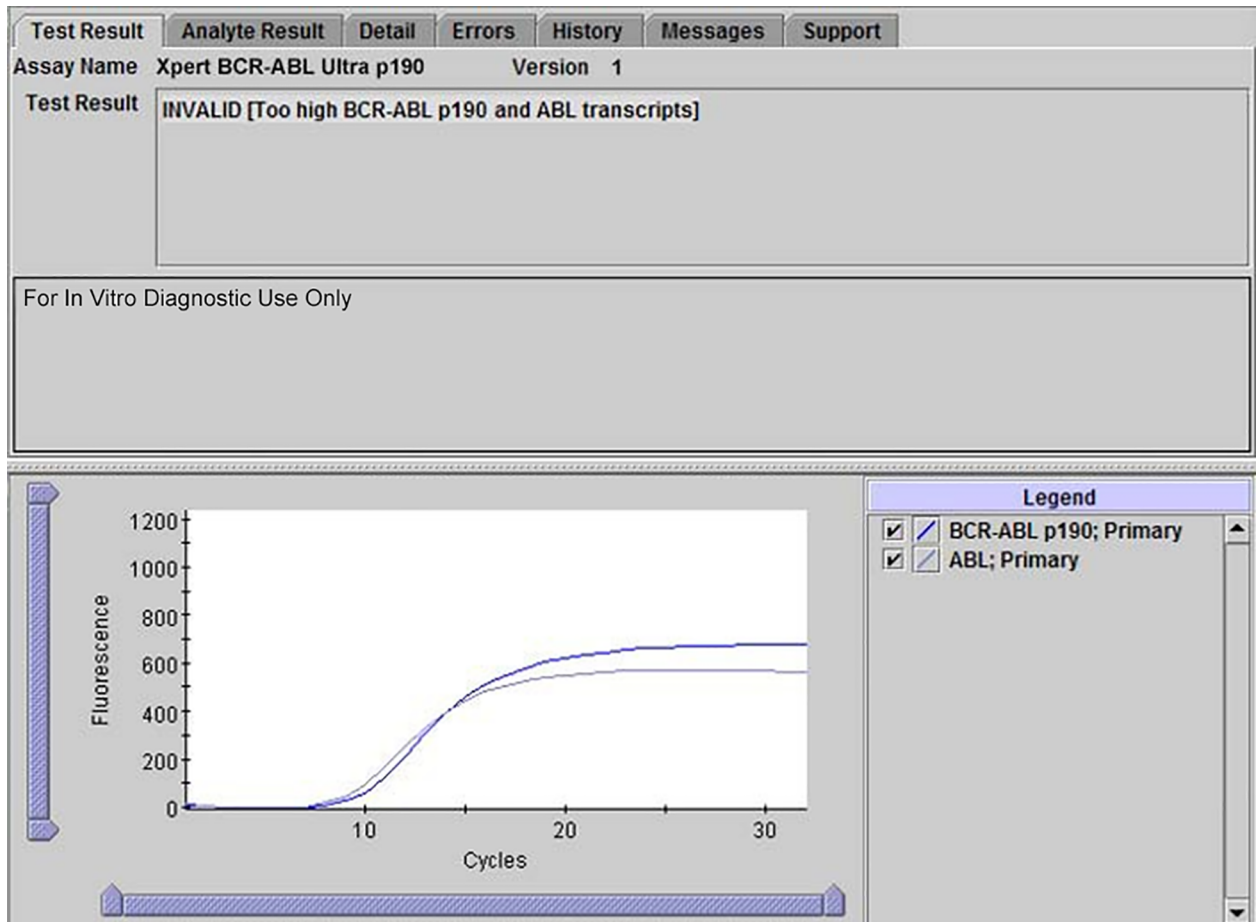
14.7 ONGELDIG [BCR-ABL p190- en ABL-transcripts te hoog] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 is gedetecteerd met Ct van zowel BCR-ABL p190 als ABL kleiner dan "8".

Wanneer BCR-ABL p190 wordt gedetecteerd dan wel niet wordt gedetecteerd, kijkt de GeneXpert-software eerst naar de ABL Ct om te bevestigen dat de ABL Ct kleiner dan of gelijk aan "18" is, om ervan verzekerd te zijn dat er "Voldoende ABL-transcript (Sufficient ABL transcript)" is. Zie Paragraaf 16, Probleemoplossingsgids.

Voorbeeld: BCR-ABL p190 Ct = 7,9; ABL Ct = 7,6 is kleiner dan "8".

Resultaat: **ONGELDIG [BCR-ABL p190- en ABL-transcripts te hoog] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**. Zie Afbeelding 8.



Afbeelding 8. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert Dx: **ONGELDIG [BCR-ABL p190- en ABL-transcripts te hoog] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])**

14.8 FOUT (ERROR)

The screenshot shows the GeneXpert Dx software interface. At the top, there are tabs for 'Test Result', 'Analyte Result', 'Detail', 'Errors', 'History', 'Messages', and 'Support'. The 'Test Result' tab is active. Below the tabs, the 'Assay Name' is 'Xpert BCR-ABL Ultra p190' and the 'Version' is '1'. The 'Test Result' is displayed as 'ERROR' in a yellow box. Below this, there is a section labeled 'For In Vitro Diagnostic Use Only'. At the bottom of the interface, there is a large grey area with the text '<No Data Available>'.

Afbeelding 9. Venster Resultaten bekijken van GeneXpert Dx: FOUT (ERROR)

15 Beperkingen

- Het product is uitsluitend bestemd voor in-vitrodiagnostiek.
- De test is niet bestemd voor gebruik met externe kalibratoren.
- De test is niet geïndiceerd voor de bepaling of een TKI-behandeling moet worden gestaakt, noch voor de monitoring na het staken van de behandeling.
- De prestaties van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test zijn uitsluitend gevalideerd bij gebruik van de procedures vermeld in deze gebruiksaanwijzing. Modificaties van deze procedures kunnen de prestaties van de test wijzigen.
- Dit product is gevalideerd voor bloed dat is afgenomen in EDTA-buisjes.
- Gebruik geen heparine als antistollingsmiddel, want dat kan de PCR-reactie remmen.
- De monstertypen natriumcitraat (Na-citraat), buffy-coat en beenmerg zijn niet gevalideerd.
- Foutieve resultaten kunnen ontstaan door het onjuist afnemen, hanteren of bewaren van monsters of het vermengen van monsters. Strikte naleving van de gebruiksaanwijzing is vereist om foutieve resultaten te voorkomen.
- De Xpert BCR-ABL Ultra p190-test is uitsluitend bestemd voor de detectie van het p190 BCR-ABL-fusietranscript e1a2. Het vermogen om andere dan de in deze gebruiksaanwijzing beschreven fusietranscripts te detecteren is niet geëvalueerd. De test detecteert geen grote of microbreekpunten, microdeleties of mutaties.
- De Xpert BCR-ABL Ultra p190 is niet bestemd voor de detectie van de e13a2/b2a2 en e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) of andere kleine translocaties die mogelijk aanwezig zijn in een perifere bloedmonster van een patiënt met leukemie.
- Voor sommige monsters met zeer hoge witte-bloedceltellingen (hoger dan 30 miljoen cellen/ml) rapporteert de Xpert BCR-ABL Ultra p190 mogelijk het resultaat **ONGELDIG (INVALID)** (Type 2) vanwege overmatige BCR-ABL p190- of ABL-niveaus in het monster. Zie Tabel 2 voor meer informatie.
- Sommige monsters met zeer lage niveaus van ABL-transcript of met witte bloedcellen lager dan 150.000 cellen/ml worden mogelijk als **ONGELDIG (INVALID)** (Type 1) gerapporteerd. Het resultaat 'onbepaald' sluit de aanwezigheid van zeer kleine hoeveelheden leukemiecellen bij de patiënt niet uit.
- Bij CML p230-transcript met e19a2-microbreekpunt kan een positief BCR-ABL-resultaat onder de LoD van de test (0,0065%) worden gerapporteerd wanneer er wordt getest bij een hoog targetniveau (> 3,52 log boven LoD).

- Mutaties of polymorfismen in de primer- of probe-bindingsgebieden kunnen gevolgen hebben voor de detectie van nieuwe of onbekende varianten en kunnen tot fout-negatieve resultaten leiden.
- Sommige patiënten met zeer lage niveaus van BCR-ABL1-transcript (d.w.z. onder LoD 0,0065%) worden mogelijk gerapporteerd als **BCR-ABL p190 NIET GEDETECTEERD [voldoende ABL-transcript] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Derhalve sluit het resultaat 'niet gedetecteerd' de aanwezigheid van zeer kleine hoeveelheden leukemiecellen bij de patiënt niet uit.
- De test is gevalideerd voor gebruik op de GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Probleemoplossingsgids

Tabel 2. Probleemoplossingsgids

Testresultaat	Mogelijke oorzaken	Suggesties
ONGELDIG (INVALID)	Type 1: Mislukte endogene ABL-controle: <ul style="list-style-type: none"> • Gebrekkige kwaliteit monster • Remming van RT-PCR • Als ABL Ct > 18 en/of eindpunt < 200 	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer de kwaliteit van het monster (bijv. overschrijding van opslaglimiet, waaronder tijd en temperatuur). • Herhaal de test met het oorspronkelijke monster (indien beschikbaar) of met behulp van bewaard lysaat en een nieuwe cartridge volgens de procedure beschreven in Paragraaf 17.1, Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) of ONGELDIG (INVALID) (Type 1).
	Type 2: Niveau van BCR-ABL-transcript kan niet worden bepaald doordat het monster overmatig veel BCR-ABL p190-en/of ABL-transcripts bevat (Ct < 8)	Herhaal de test met het oorspronkelijke monster (indien beschikbaar) of met behulp van bewaard lysaat en een nieuwe cartridge volgens de procedure beschreven in Paragraaf 17.2, Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) (Code 2008) of ONGELDIG (INVALID) (Type 2).
FOUT (ERROR) (Code 2008)	Druk boven limiet (foutbericht 2008)	<ul style="list-style-type: none"> • Controleer de kwaliteit van het monster • Controleer op een sterk verhoogde WBC-telling • Herhaal de test met het oorspronkelijke monster (indien beschikbaar) of met behulp van bewaard lysaat en een nieuwe cartridge volgens de procedure beschreven in Paragraaf 17.2, Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) (Code 2008) of ONGELDIG (INVALID) (Type 2).
FOUT (ERROR) (Code 5006, 5007, 5008 en 5009^a)	Mislukte probecheck	Herhaal de test met het oorspronkelijke monster (indien beschikbaar) of met behulp van bewaard lysaat en met een nieuwe cartridge volgens de procedure beschreven in Paragraaf 17.1, Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) of ONGELDIG (INVALID) (Type 1).
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	Mislukte gegevensverzameling. De gebruiker is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was, of er was een stroomuitval.	Herhaal de test met het oorspronkelijke monster (indien beschikbaar) of met behulp van bewaard lysaat en met een nieuwe cartridge volgens de procedure beschreven in Paragraaf 17.1, Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) of ONGELDIG (INVALID) (Type 1).

^a Dit is geen complete lijst met FOUT (ERROR)-codes.

17 Hertesten

17.1 Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) of ONGELDIG (INVALID) (Type 1)

Herhaal de test voor monsters die het resultaat **FOUT (ERROR)** of **ONGELDIG (INVALID)** krijgen doordat de cyclusthreshold (Ct) voor ABL de maximaal geldige Ct-afkapwaarde (Ct > 18) overschrijdt of doordat het eindpunt onder de drempelinstelling (< 200) ligt. Zie ook Tabel 2.

1. Meet het bloedmonstervolume:

- Als er *voldoende* bloedmonstervolume beschikbaar is, herhaalt u de test met gebruik van het oorspronkelijke bloedafnamebuisje. Hierbij volgt u de procedure in Paragraaf 11.2.1.

-OF-

- Als er *onvoldoende* bloedmonstervolume is, kan de hertest worden uitgevoerd met het bewaarde lysaat uit Paragraaf 11.2.1, stap 12.
 - a. Als het bewaarde lysaat uit Paragraaf 11.2.1, stap 12 ingevroren wordt bewaard, laat u het vóór het gebruik ontdooien en op kamertemperatuur komen.
 - b. Zorg dat het lysaat goed gemengd is door het monster 10 seconden lang continu te mengen met een vortexmixer bij de maximale instelling, waarna u het 3 minuten opzij zet om de belletjes te laten bezinken. Ga naar stap 2.
2. Breng 1 ml van het bewaarde lysaat over naar een nieuw conisch buisje van 50 ml.
 3. Voeg aan het nieuwe conische buisje met lysaat 1,5 ml lysereagens (LY) toe.
 4. Volg stap 14-17 in Paragraaf 11.2.1 om het definitieve lysaat te maken.
 5. Open de cartridge door het deksel op te lichten en breng de volledige inhoud van de ampul met wasreagens (1) aan in de wasreagenskamer (met kleine opening). Zie Afbeelding 1.
 6. Breng de volledige inhoud van het geprepareerde monster met een pipet aan in de monsterkamer (grote opening). Zie Afbeelding 1.
 7. Sluit het deksel van de cartridge. Start de test (zie Paragraaf 11.4).

17.2 Hertestprocedure voor FOUT (ERROR) (Code 2008) of ONGELDIG (INVALID) (Type 2)

Herhaal de test voor monsters met BCR-ABL- en/of ABL-transcriptniveau onder de minimaal geldige Ct-afkapwaarde (Ct < 8) en/of wanneer de druklimiet is overschreden. Zie ook Tabel 2.

1. Breng 100 µl PK (proteïnase K) aan onder in een nieuw conisch buisje van 50 ml.

2. Meet het bloedmonstervolume:

- Als er *voldoende* bloedmonstervolume beschikbaar is, herhaalt u de test met gebruik van het oorspronkelijke bloedafnamebuisje. Zorg dat het bloedmonster goed gemengd is door het bloedafnamebuisje direct voor het pipetteren 8 keer om te keren. Ga naar stap 3.

-OF-

- Als er *onvoldoende* bloedmonstervolume is, kan de hertest worden uitgevoerd op basis van het bewaarde lysaat uit Paragraaf 11.2.1, stap 12.
 - a. Als het bewaarde lysaat uit Paragraaf 11.2.1, stap 12 ingevroren wordt bewaard, laat u het vóór het gebruik ontdooien en op kamertemperatuur komen. Als er lysaat uit de koeling wordt gebruikt, moet u het vóór gebruik op kamertemperatuur laten komen.
 - b. Zorg dat het lysaat goed gemengd is door het monster 10 seconden lang continu te mengen met een vortexmixer bij de maximale instelling, waarna u het 3 minuten opzij zet om de belletjes te laten bezinken. Ga naar stap 3.
3. Voeg aan het buisje dat al proteïnase K bevat 50 µl van het oorspronkelijke bloedmonster toe, indien beschikbaar, of 80 µl bewaard lysaat uit Paragraaf 11.2.1, stap 12.
 4. Meng het monster 3 seconden lang continu met een vortexmixer op de maximale instelling.
 5. Incubeer 1 minuut lang bij kamertemperatuur.
 6. Volg stap 6-13 in Paragraaf 11.2.2 om het definitieve lysaat te maken.
 7. Open de cartridge door het deksel op te lichten en breng de volledige inhoud van de ampul met wasreagens (1) aan in de wasreagenskamer (met kleine opening). Zie Afbeelding 1.
 8. Breng de volledige inhoud van het geprepareerde monster met een pipet aan in de monsterkamer (grote opening). Zie Afbeelding 1.

9. Sluit het deksel van de cartridge. Start de test (zie Paragraaf 11.4).

18 Verwachte waarden

Het Xpert BCR-ABL Ultra p190-bereik beslaat essentiële klinische besluitvormingspunten voor de monitoring van CML en ALL. Verwachte waarden worden uitgedrukt als procentuele verhouding tussen BCR-ABL p190-mRNA (e1a2) en het ABL-mRNA en lopen uiteen van 0,0065% tot 25%. Metingen onder dit bereik worden gerapporteerd als 'niet gedetecteerd' of onder de detectielimiet (limit of detection; LoD). Metingen boven dit bereik worden gerapporteerd als boven de kwantificatielimiet (limit of quantitation; LoQ). Zie Paragraaf 14 voor details.

19 Klinische prestaties

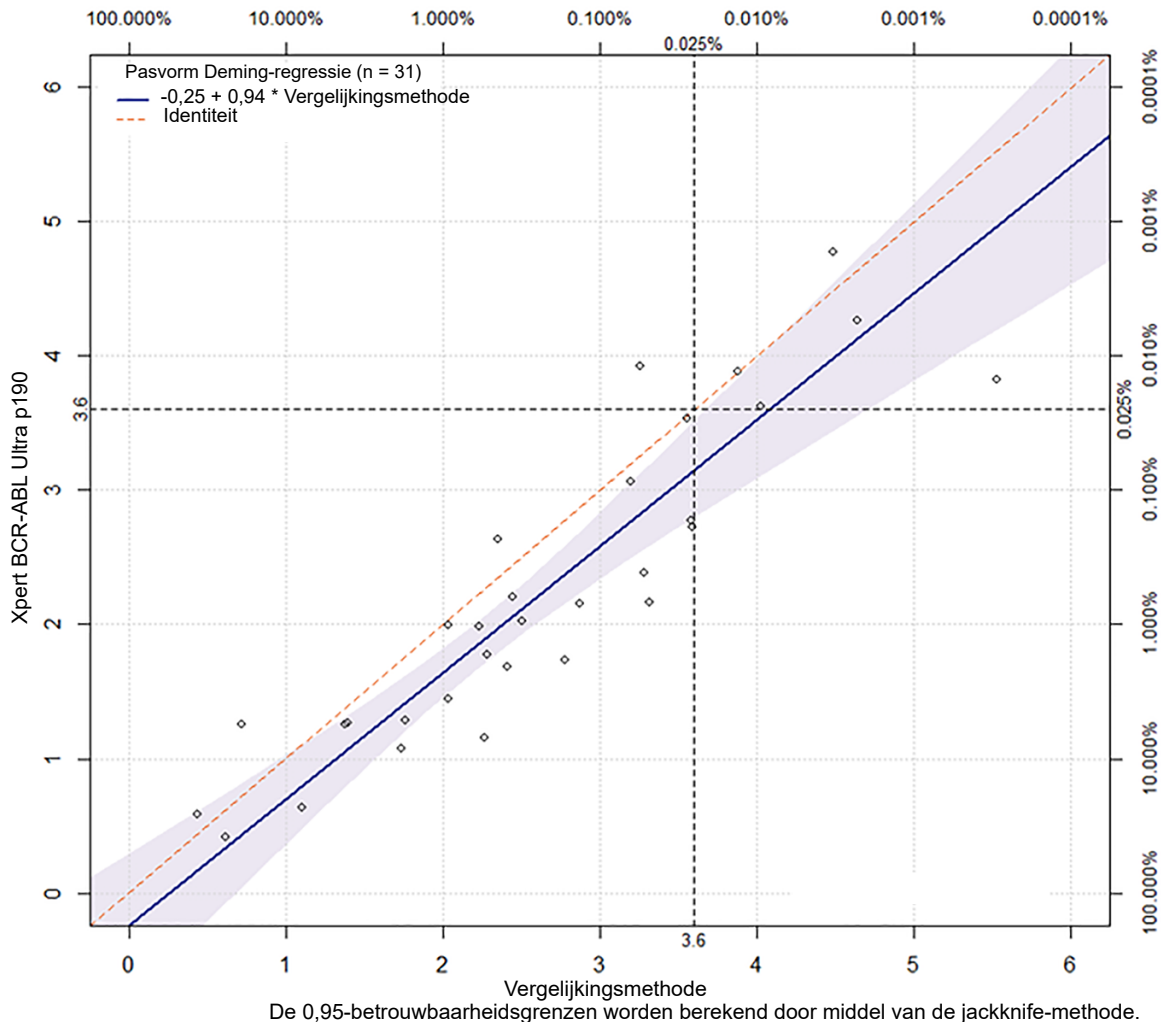
De klinische prestaties van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test werden in het kader van een multicentrisch klinisch onderzoek geëvalueerd bij drie instellingen in de VS. Het onderzoek werd uitgevoerd met gebruik van prospectief verzamelde EDTA-monsters van perifeer bloed (PB) van patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL) en chronische myeloïde leukemie (CML) tijdens monitoring van de behandeling. Daarnaast werd in het onderzoek gekeken naar overgebleven monsters in de vorm van ingevroren klinische lysaten die werden bereid uit EDTA-PB van dezelfde patiëntenpopulatie. De prestaties van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test werden vergeleken met een moleculaire test die de mRNA-transcripts detecteert en kwantificeert voor de p190-positieve [t(9;22)(q34;q11)] CML- en ALL-patiënten met expressie van BCR-ABL1-fusietranscript type e1a2 en die ABL gebruikt als het mRNA-transcript voor endogene controle.

In totaal 47 monsters werden ingeschreven in dit onderzoek. Van die 47 monsters hadden er 9 een RNA-opbrengst van < 100 ng/ml. Deze werden uitgesloten uit de analyses. In totaal 9 monsters werden uitgesloten, zodat er 38 overbleven in de uiteindelijke dataset. Het is belangrijk om op te merken dat alle 9 monsters die werden uitgesloten geldige Xpert BCR-ABL Ultra p190-testresultaten opleverden.

Leeftijd en geslacht werden vastgelegd voor de 38 in dit onderzoek ingeschreven monsters. Monsters werden afgenomen bij 25 mannen (65,8%) en 13 vrouwen (34,2%). Alle monsters waren afkomstig van patiënten in de leeftijd van 20 tot 88 jaar, met als gemiddelde 54,5 jaar. Drieëntwintig monsters (61%) werden afgenomen bij patiënten met de diagnose ALL en 15 monsters (39%) werden afgenomen bij patiënten met de diagnose CML.

Van de 38 in aanmerking komende monsters werden zeven (7) monsters uitgesloten uit de Deming-regressie omdat ze een negatieve uitslag hadden voor ten minste één van de testen. Eenendertig monsters binnen het kwantitatieve bereik van beide testen werden opgenomen in de Deming-regressieanalyse.

De Deming-regressieanalyse voor procentuele-verhoudingsresultaten (percent ratio; PR) vertoont een goede correlatie tussen de metingen van de Xpert BCR-ABL Ultra p190 en die van de vergelijkingsmethode voor wat betreft de PR-meting. De intercept bedroeg 0,01 en de helling 1,08; beide voldeden aan de acceptatiecriteria. De r van Pearson bedroeg 0,814. Er werd logreductie (LR) toegepast om de verdeling van de PR-data te normaliseren. Deming-regressieanalyse aan de hand van LR-metingen werd uitgevoerd en wordt gepresenteerd in Afbeelding 10 hieronder.



Afbeelding 10. Deming-regressie voor LR

Afbeelding 10 toont een sterke correlatie tussen de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test en de vergelijkingstest voor wat betreft LR-metingen. De Deming-regressie heeft een helling van 0,94 en een intercept van -0,25. Resultaten van Deming-regressie voor de LR-waarden voldeden ook aan de acceptatiecriteria voor de intercept en helling. De totale correlatie (Pearson) $r = 0,904$ was sterk.

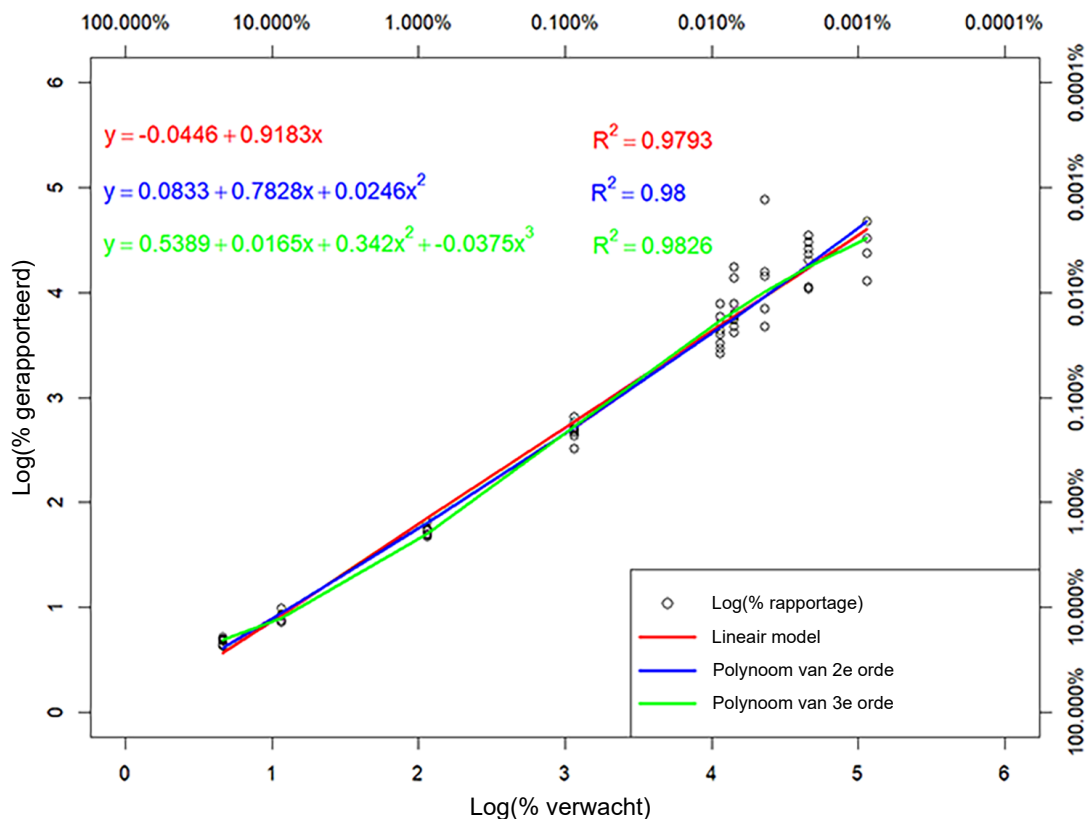
De positieve voorspelde bias van 0,01 in procentuele rapportage (LR: -0,39) evenals de verdeling duiden erop dat voor de meeste monsters de Xpert-test een hogere concentratie van het p190-transcript meet dan de vergelijkingstest. De Xpert BCR-ABL Ultra p190-test vertoonde een sterke correlatie van 0,904 met de vergelijkingstest en had een lage bias gezien de LR-metingen. Het in dit onderzoek waargenomen percentage onbepaald bedroeg 0%, dus werd ook aan het acceptatiecriterium van onbepaald $\leq 5\%$ voldaan. De Xpert BCR-ABL Ultra p190-test vertoonde een aanvaardbare overeenstemming met de vergelijkingstest, wat wordt aangetoond door de helling en intercept in een Deming-regressieanalyse.

20 Analytische prestaties

20.1 Lineariteit/dynamisch bereik

De lineariteit werd geëvalueerd voor het kleine breekpunt, e1a2, met gebruik van totaal RNA uit een ALL SUP-B15-cel lijn. Totaal RNA uit BCR-ABL p190-transcript werd in een achtergrondlysaat bereid uit ALL-negatief klinisch monster verdund tot targetbereiken van ~25% tot 0,001% (LR [logreductie] 0,60 tot LR5). De panelleden, met inbegrip van het negatieve niveau, werden op twee testkitpartijen getest met 4 replicaten per kitpartij.

Testen en statistische analyses werden uitgevoerd conform CLSI EP06-A. Er werden lineaire regressieanalyses uitgevoerd voor polynomen van de eerste, tweede en derde orde. Het resultaat voor het e1a2-breekpunt werd aangemerkt als lineair als de polynomiale-regressiecoëfficiënten niet-significant waren (p-waarden > 0,05). De lineaire-regressiecurve is weergegeven in Afbeelding 11 hieronder.



Afbeelding 11. Lineaire-regressiecurven voor breekpunt-transcript e1a2

De geschatte regressie-intercepts, -hellingen en -R²-waarden uit het lineaire model zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3. Regressiecoëfficiënten uit lineair model

Breekpunt	Intercept	Helling	R ²
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

Tezamen genomen staven de data een waarneming van lineariteit van ~25%/LR 0,60 tot 0,001%/LR5 met een maximale SD van 0,26. Het rapporteerbare bereik loopt van de lineariteitslimieten op 25%/LR0,6 tot de LoQ op 0,0065%/LR4,19.

20.2 Analytische gevoeligheid (detectielimiet, kwantificatielimiet, blancolimiet)

De detectielimiet (limit of detection; LoD) werd geschat voor het e1a2-breekpunt door het testen van seriële verdunningen van ALL-positieve klinische monsters [> 10%]. De gegevens voor de verschillende verdunningen werden samengevoegd en de LoD werd geschat door middel van probitregressieanalyse. De resulterende analyse leverde een geschatte LoD van 0,0070% op voor het e1a2-breekpunt.

De LoD werd geverifieerd door toepassing van de niet-parametrische methode beschreven in CLSI-adviesdocument EP17-A2 (Tabel 4). Drie unieke ALL-positieve monsters, representatief voor het e1a2-breekpunt, werden verdund tot een streefniveau van 0,0065%. Tweehonderdvijftien replicaten werden in de loop van 3 dagen door 4 operators getest met 3 testkitpartijen.

Tabel 4. Geverifieerde detectielimiet in %

Breekpunt	Positieven/replicaties	% positieven	Gemiddelde % verhouding
e1a2	206/215	96,0%	0,0065%

Xpert BCR-ABL Ultra p190 De LoD voor e1a2 is 0,0065%.

De kwantificatielimiet (limit of quantitation; LoQ) werd geschat aan de hand van de gegevens verkregen in het LoD- en het lineariteitsonderzoek. Het gemiddelde en de standaarddeviatie voor de % BCR-ABL p190/ABL-waarden werd voor de replicaten berekend op niveaus gelijk aan de LoD of hoger, met een positiviteit groter dan of gelijk aan 95%. De LoQ wordt gemeld als de minimale % BCR-ABL p190/ABL-melding die betrouwbaar kan worden gekwantificeerd, wat voldoet aan het precisiedoel van detectie van het e1a2-transcript met een positiviteit groter dan of gelijk aan 95%, met een standaarddeviatie van de logreductie (LR) van $\leq 0,36$ LR. De LoQ van de test kan niet groter zijn dan de LoD van de test; derhalve is de LoQ vastgesteld op gelijk aan de LoD, 0,0065%. De resultaten werden ook geëvalueerd aan de hand van de acceptatiecriteria voor standaarddeviatie (SD) $\leq 0,36$ LR en vielen binnen de acceptatiecriteria.

Het onderzoek naar de blancolimiet (Limit of Blank; LoB) werd uitgevoerd ter schatting van de hoogste % BCR-ABL p190/ABL-verhouding die waarschijnlijk zal worden gedetecteerd in $\geq 95\%$ van de p190-negatieve EDTA-volbloedmonsters. De LoB van de test werd bepaald op basis van 387 geldige datapunten in een niet-gecensureerde niet-parametrische analyse, zoals omschreven in CLSI EP17-A2, wat een geschatte LoB van 0,00032% BCR-ABL p190/ABL opleverde.

20.3 Analytische specificiteit

De analytische specificiteit van Xpert BCR-ABL Ultra p190 werd geëvalueerd door het testen van EDTA-volbloedmonsters van twintig (20) gezonde donoren (niet-CML en niet-ALL). Elk monster werd in viervoud getest.

Het BCR-ABL p190-sigitaal werd gedetecteerd in een van de 80 replicaties, wat aantoont dat de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test een analytische specificiteit voor het BCR-ABL p190-transcript van 98,8% had.

20.4 Carry-overcontaminatie

Er is een onderzoek uitgevoerd om aan te tonen dat op zich zelf staande GeneXpert-cartridges voor eenmalig gebruik carry-overcontaminatie vanuit cartridges die achtereenvolgens in dezelfde module worden getest voorkomen. Om dit aan te tonen werden negatieve monsters getest nadat er in dezelfde GeneXpert-module zeer sterke positieve monsters waren getest. Dit onderzoek bestond uit het verwerken van een **NEGATIEF (NEGATIVE)** normaal EDTA-monster (ALL-negatief bloed) in dezelfde GeneXpert-module direct na een sterk **POSITIEF (POSITIVE)** monster (gesimuleerd ALL-positief bloed) met SUP-B15-cellen toegevoegd aan ALL-negatief bloed om te komen tot $\geq 10\%$. Het testschema werd 10 maal herhaald voor elk monster, beginnend en eindigend met negatief, op twee GeneXpert-modules, met als resultaat 21 negatieven en 20 positieven per module. Alle twintig BCR-ABL p190-positieve werden correct gerapporteerd als **BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [#,##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##%])**, terwijl alle eenentwintig BCR-ABL p190-negatieve monsters correct werden gerapporteerd als **BCR-ABL p190 NIET GEDETECTEERD [voldoende ABL-transcript] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**.

20.5 Potentieel storende stoffen

Bij dit onderzoek werden vijf stoffen beoordeeld die aanwezig kunnen zijn in EDTA-volbloedmonsters en die mogelijk de prestaties van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test kunnen verstoren. De geteste verbindingen en niveaus (zie Tabel 5) waren gebaseerd op advies uit CLSI-document EP07-A2. Potentieel storende stoffen werden getest op de achtergrond van ALL-EDTA-volbloedmonsters, gemanipuleerd door toevoeging van ALL SUP-B15-cellen, representatief voor drie niveaus met vijf monsters per niveau: > 1%, 0,1-0,02% en negatief. De testcontroles bestonden uit SUP-B15-cellen in EDTA-volbloed bij het betreffende niveau van BCR-ABL p190-transcript zonder de storende stof. Elk ALL-monster werd getest bij afwezigheid en aanwezigheid van de vijf afzonderlijke potentieel storende stoffen, met 4 replicaten per toestand.

Een stof werd aangemerkt als niet storend als bij aanwezigheid daarvan de waargenomen gemiddelde % verhouding binnen een 3-voudig verschil viel bij vergelijking met de controle.

Bij geen van de in dit onderzoek beoordeelde storende stoffen werd een klinisch significante remmende uitwerking op de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test waargenomen. Hoewel in sommige geteste toestanden enige variabiliteit en statistisch significante verschillen (p-waarde < 0,05) werden waargenomen, vielen de gerapporteerde % verhoudingen voor de test- en controletestand binnen het acceptabele 3-voudige bereik.

Tabel 5. Potentieel storende stoffen getest met Xpert BCR-ABL Ultra p190

Storende stoffen	Geteste concentratie
Ongeconjugeerde bilirubine	20 mg/dl
Cholesterol, totaal	500 mg/dl
Triglyceriden, totaal (lipiden)	3000 mg/dl
Heparine	3500 E/l
EDTA (te kleine afname)	900 mg/dl

21 Reproduceerbaarheid en precisie

De reproduceerbaarheid en precisie van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test werden beoordeeld in een multicentrisch onderzoek conform CLSI EP05-A3, "Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline" en CLSI EP15-A3, "User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline".

Tabel 6 toont het panel van vijf monsters dat werd bereid en opgenomen in dit onderzoek.

Tabel 6. Reproduceerbaarheidspanel voor Xpert BCR-ABL Ultra p190

Monsternr.	Beschrijving van het panel	Gedetecteerd niveau BCR-ABL p190/ABL (procentuele verhouding)
1	LR1: e1a2	~10%
2	LR2: e1a2	~1%
3	LR3: e1a2	~0,1%
4	LR3.7: e1a2	~0,02%
5	Negatief	Niet gedetecteerd

Elk van de vijf panelleden werd twee maal per dag op zes verschillende dagen in duplo getest door twee verschillende operators op drie verschillende locaties. Er werden drie partijen Xpert BCR-ABL Ultra p190-kits gebruikt en elke operator voerde testen uit met één partij (3 locaties x 2 operators x 3 partijen x 2 dagen (2 dagen testen per cartridgepartij) x 2 runs x 2 replicaten = 144 replicaten/panellid).

Tabel 7. Standaarddeviatie en variatiecoëfficiënt (CV) met procentuele verhouding (PR)

Panellid	N	Gemiddelde	Locatie		Operator		Partij		Dag		Run		Binnen test		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (verhouding ~10%)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (verhouding ~1%)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (verhouding ~0,1%)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (verhouding ~0,02%)	143 ^a	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

^a Eén monster leverde een onbepaald resultaat op bij zowel de test als de herhaalde test.

De totale variatiecoëfficiënt (CV) van de procentuele verhouding tussen de gerapporteerde kwantitatieve waarden, varieerde van 25,53 tot 77,30 voor de positieve monsters. De variantiecomponent van de PR tussen de gerapporteerde waarden, bedroeg niet meer dan 50% van de totale testvariantie voor de volgende factoren: Tussen locaties, tussen operators, tussen dagen en tussen runs. Analyse van de variantie over de gemiddelde kwantitatieve waarde van de PR leverde vergelijkbare resultaten op.

Tabel 8. Standaarddeviatie en variatiecoëfficiënt (CV) van logreductie (LR)

Panellid	N	Gemiddelde	Locatie		Operator		Partij		Dag		Run		Binnen test		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (verhouding ~10%)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (verhouding ~1%)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (verhouding ~0,1%)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3.7: e1a2 (verhouding ~0,02%)	143 ^a	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

^a Eén monster leverde een onbepaald resultaat op bij zowel de test als de herhaalde test.

Het percentage totale variatiecoëfficiënt (CV) van de LR van de gerapporteerde kwantitatieve waarden, varieerde van 26,17 tot 88,68 voor de positieve monsters.

22 Literatuurverwijzingen

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. *Blood*. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood*. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.
6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet encyclopedia*. Augustus 2007. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513.
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. *Blood*. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (raadpleeg de laatste uitgave). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (raadpleeg de laatste uitgave).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. VERORDENING (EG) nr. 1272/2008 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefoon: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europees hoofdkantoor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefoon: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Technische ondersteuning

Zorg dat u onderstaande informatie bij de hand hebt voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Productnaam
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Eventuele foutberichten
- Softwareversie en, indien van toepassing, computerservicetagnummer

Verenigde Staten




















Telefoon: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com

Frankrijk

Telefoon: + 33 563 825 319
E-mail: support@cepheideurope.com

Contactgegevens voor alle locaties voor technische ondersteuning van Cepheid zijn beschikbaar op onze website:
www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

25 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	CE-markering – Europese conformiteit
	Hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Batchcode
	Niet opnieuw gebruiken
	Vervaldatum
	Waarschuwing
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Temperatuurbeperring
	Biologische risico's
	Ontvlambare vloeistoffen
	Toxisch voor reproductie- en orgaansystemen
	Gemachtigd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefoon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefoon: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



26 Revisiegeschiedenis

Beschrijving van wijzigingen: 302-6673, Rev. B naar Rev. C

Doel: bijwerking van de gebruiksaanwijzing

Rubriek	Beschrijving van wijziging
8.3	Een waarschuwing toegevoegd om cartridges niet te openen of te wijzigen alvorens ze af te voeren.
11.2.1	Opmerking over resterend lysaat bijgewerkt.
17	De instructies voor hertest bijgewerkt en de rubriek Verwijzingen gecorrigeerd.
19	De diagramlabels in afbeelding 10 bijgewerkt.
21	De inhoud met betrekking tot reproduceerbaarheid en precisie bijgewerkt.
25	Symbolen en definities CH REP en Importeur toegevoegd aan tabel met symbolen. Informatie met adres in Zwitserland CH REP en Importeur toegevoegd.
26	Tabel Revisiegeschiedenis bijgewerkt.