

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Gebruiksaanwijzing



Verklaringen over handelsmerken, patenten en auteursrechten

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.

© 2022–2026 Cepheid.

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

Alle andere handelsmerken zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

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

© 2022–2026 Cepheid.

Zie Paragraaf 26, Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van wijzigingen.

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek.

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

2 Typische 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-vitro* diagnostische test voor gebruik op de Cepheid GeneXpert[®] Dx System voor de kwantificering van de BCR-ABL1 p190 en ABL1 mRNA-transcripten in perifeer bloed van patiënten met gediagnosticeerde Philadelphia positieve (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] chronische myeloïde leukemie (CML) en acute lymfoblastaire leukemie (ALL) die BCR-ABL1 fusie transcript type e1a2 tot expressie brengen. De test maakt gebruik van geautomatiseerde, kwantitatieve, omgekeerde transcriptiepolymerase-kettingreactie in real-time (RT-qPCR) en is bedoeld voor het meten van de procentuele verhouding van BCR-ABL1 p190 mRNA versus ABL1 mRNA in t (9;22)-positieve CML- of ALL-patiënten tijdens het monitoren van de behandeling.

De test controleert geen andere fusietranscripten die het gevolg zijn van t (9;22) en is niet bedoeld voor de diagnose van CML of ALL.

3.2 Beoogde gebruiker/omgeving

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

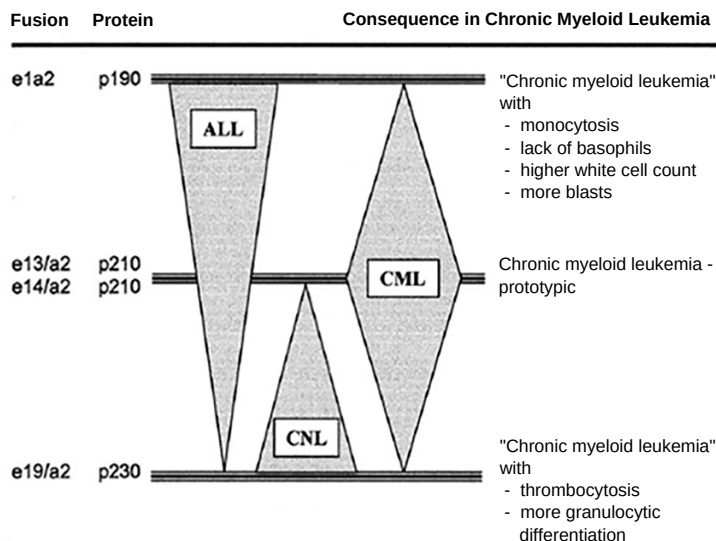
4 Samenvatting en uitleg

Philadelphia chromosoom (Ph) is een verkort chromosoom dat het gevolg is van 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 is vrij constant aan het 5'-uiteinde van exon a2, terwijl de breekpunten van het BCR-gen variabel zijn, maar voornamelijk geclusterd in 3 verschillende regio's (breekpuntclusterregio's of bcr). Afhankelijk van het breekpunt op chromosoom 22 worden segmenten van verschillende grootte verbonden met de 3'-sequenties van het ABL-gen. Er zijn grote (M-bcr), kleine (m-bcr) en micro-breekpunten die elk resulteren in mRNA-fusietranscripten van verschillende grootte.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 lymfoblastaire leukemie (ALL), 5% van de kinderen met ALL en bij 1-2% van de patiënten met acute myeloïde leukemie (AML).¹

In CML is BCR-ABL p210 aanwezig in meer dan 95% van de patiënten en het wordt ook gevonden in ongeveer 30% van de Ph-positieve (Ph+) ALL patiënten. Bij de overige patiënten met Ph+ ALL en in zeldzame gevallen van CML (1-3%) is BCR-ABL p190 aanwezig. In CML kunnen BCR-ABL p210 en p190 naast elkaar voorkomen. Zowel de p210 als de p190 fusie-eiwitten vertonen een verhoogde tyrosine fosfokinase-activiteit vergeleken met het normale p145 c-abl eiwit.^{1,2}

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



Acute lymfoblastaire leukemie (ALL) is een hematologische maligniteit waarbij er een ophoping is van onvolgroeide, slecht gedifferentieerde witte bloedcellen (WBC); lymfoblasten, in het beenmerg, bloed en ander weefsel. ALL is geclassificeerd als een zeldzame vorm van kanker (orpha-nummer ORPHA:513; GARD 522) met een prevalentie van 1,7/100.000. In de Verenigde Staten is ALL de meest voorkomende vorm van kanker bij kinderen vanaf de geboorte tot 15 jaar, en vormt 75% van alle gevallen van kinderleukemie.^{6,7}

De aanwezigheid van het Ph-chromosoom bij ALL patiënten na consolidatie is een belangrijke voorspeller van terugval en monitoring wordt aanbevolen. Er zijn momenteel echter geen gevestigde richtlijnen die de controlefrequentie van ALL patiënten definiëren met behulp van metingen van BCR-ABL p190 transcript voor detectie van minimale residuele ziekte (MRD). De NCCN-richtlijnen hebben definitieve tijdstippen voor het monitoren van BCR-ABL p210 in CML patiënten. Het meten van BCR-ABL p190 om ALL te monitoren wordt daarom in vergelijkbare frequenties gedaan.⁵

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

In tegenstelling tot de internationale standaard van de Wereldgezondheidsorganisatie voor BCR-ABL (WHO IS) voor het p210-transcript, is er momenteel geen internationaal erkende referentie die gebruikt kan worden om het p190-fusietranscript te standaardiseren. Daarom detecteren de huidige moleculaire assays voor p190 meestal het fusietranscript en rapporteren dit als een percentage ten opzichte van de expressie van een intern controle-gen (bijvoorbeeld 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 Verstreckte materialen

De Xpert BCR-ABL Ultra p190-kit (GXBCRABLP190-CE-10) bevat voldoende reagentia om 10 testspecimens of specimens voor kwaliteitscontrole 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 injectieflacon
Component	Reagens-ingrediënt
Proteïnase K	<5%

Lysis-reagens (LY) (Guanidiniumchloride)	10 x 5,3 ml per injectieflacon
Component	Reagens-ingrediënt
Guanidiniumchloride	25 - 50%
Ureum	25 - 50%
Natriumdodecylsulfaat	<2%

Wasreagens	10 x 2,9 ml per ampul
Component	Reagens-ingrediënt
Ethanol	<50%
Guanidiniumthiocynaat	<50%

Xpert BCR-ABL Ultra p190-cartridges met geïntegreerde reageerbuizen		10 per kit
Component	Reagens-ingrediënt	Hoeveelheid
Bead 1 (gevriesdroogd)	Enzym: Taq DNA polymerase <50U/parel	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 <50U/parel	1 per cartridge
	dNTPs <0,05%	
Spoelreagens	Kaliumchloride <4%	2 ml per cartridge
	Natriumazide <0,1%	
	Polyethyleenglycol <15%	
	Tween 20 <0,2%	
Elutioreagens	Trizma basis <0,3%	2,5 ml per cartridge
	Trizma-chloorhydraat <0,1%	

Natriumazide <0,05%

CD**1 per kit**

- Assay-definitiebestand (ADF)
- Instructies om ADF in GeneXpert Dx-software te importeren
- Gebruiksaanwijzing (bijsluiters)

Aantekening

Veiligheidsinformatiebladen (VIB) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com onder het tabblad SUPPORT.

Aantekening

De proteïnestabilisator afkomstig van runderen in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd van runderplasma verkregen in de Verenigde Staten. De dieren kregen geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten te eten; de dieren voldeden aan de ante- en postmortemtests. Tijdens de verwerking werd het materiaal niet gemengd met ander dierlijk materiaal.

Aantekening

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

6.2 Benodigde maar niet verstrekte materialen

- GeneXpert Dx System (catalogusnummer varieert per configuratie): GeneXpert-instrument, computer, barcodescanner en bedieningshandleiding.
- Voor GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx softwareversie 6.2 of hoger
- Printer: Als een printer nodig is, neem dan contact op met Cepheid Technical Support om de aanschaf van een aanbevolen printer te regelen.
- Vortexmenger
- Microcentrifuge (minimaal 1000 x g)
- Pipetten en pipetpunten met aerosolfilter
- 50 ml conische buis
- Reagenskwaliteit absolute ethanol

7 Opslag en verwerking

- Bewaar de inhoud van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-kit bij 2-8 °C tot de vervaldatum op het etiket.
- Open het deksel van de cartridge pas als u klaar bent om de test uit te voeren.
- Gebruik geen cartridges waarvan de vervaldatum is verstreken.
- Het wasreagens is een heldere, kleurloze vloeistof. Gebruik het wasreagens niet als het troebel of verkleurd is.
- Haal twintig (20) minuten voor aanvang van de procedure het bloedspecimen, de cartridge en de reagentia voor specimenpreparatie uit de opslagruimte om ze op kamertemperatuur te laten komen (20–30 °C).

8 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

8.1 Algemeen

- Voor *in-vitro* diagnose.
- Behandel alle biologische specimens, inclusief gebruikte cartridges en reagentia, alsof ze besmettelijke agentia kunnen overdragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke specimens besmettelijk kunnen zijn, moeten alle biologische specimens behandeld worden volgens de standaard voorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van specimens zijn verkrijgbaar bij de U.S. Centers for Disease Control and Prevention⁹ en het Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁰
- Volg de veiligheidsprocedures van uw instelling voor het werken met chemische producten en het hanteren van biologische specimens.
- De prestatiekenmerken van deze test zijn vastgesteld met alleen bloed verzameld in EDTA-buizen. De prestaties van deze test met andere types specimens of monsters zijn niet geëvalueerd.

- Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van de juiste verzameling, transport, opslag en verwerking van het specimen. Foutieve testresultaten kunnen ontstaan door onjuiste afname, behandeling of opslag van specimens, technische fouten, verwisseling van specimens of doordat het doeltranscript in het specimen onder de detectiegrens (LoD) van de test ligt. Zorgvuldige naleving van de instructies op de bijsluiter en de *GeneXpert Dx System Operator Manual* is noodzakelijk om foutieve resultaten te voorkomen.
- Het uitvoeren van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test buiten de aanbevolen temperatuurbereiken en bewaartijden van de kit of het specimen kan foutieve of ongeldige resultaten opleveren.
- Biologische specimens, transferapparaten en gebruikte cartridges moeten behandeld worden alsof ze infectieuze agentia kunnen overdragen waarvoor standaard voorzorgsmaatregelen nodig zijn. Volg de procedures voor milieuafval van uw instelling voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken vertonen van chemisch gevaarlijk afval waarvoor specifieke nationale of regionale verwijderingsprocedures vereist zijn. Als nationale of regionale voorschriften geen duidelijke richtlijnen geven voor de juiste verwijdering, moeten biologische specimens en gebruikte cartridges worden verwijderd volgens de richtlijnen voor het verwerken en verwijderen van medisch afval van de WHO (wereldgezondheidsorganisatie).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 cartridgedeksel 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 (verdund 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 verontreinigingsvoorval 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}

Aantekening Veiligheidsinformatiebladen (VIB) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com onder het tabblad **SUPPORT**.

Aantekening De onderstaande informatie is van toepassing op de proteïnase K-, lysis-, was- en spoelreagentia.

- UN 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
 - Verdacht van het veroorzaken van genetische schade H341
- **VN GHS-voorzorgsmaatregelen**
 - **Preventie**
 - Raadpleeg het veiligheidsinformatieblad voor speciale instructies voor gebruik.
 - Niet gebruiken voordat alle veiligheidsmaatregelen zijn gelezen en begrepen.
 - Gebruik persoonlijke beschermingsmiddelen: handschoenen, oogbescherming, gelaatsscherm en kleding.
 - Alleen gebruiken in goed geventileerde ruimtes.
 - Uit de buurt houden van hitte, vonken, open vuur en/of hete oppervlakken.
 - Vermijd het inademen van nevel, dampen of spray.
 - Handsen grondig wassen na gebruik.
 - **Reactie**
 - In geval van BRAND: Gebruik geschikte media voor uitdoving.
 - Indien INGEADEMD: Breng het slachtoffer in de frisse lucht en laat deze rusten in een houding die het ademen vergemakkelijkt.
 - Bel een ANTIGIFCENTRUM of een arts als het slachtoffer zich onwel voelt.
 - Indien GEMORST: Verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken. Indien op huid of haar, afspoelen met water/douche.
 - Als huidirritatie optreedt: Zoek medisch advies/medische hulp.
 - Indien IN OGEN: Verwijder contactlenzen, indien aanwezig. Spoel de ogen grondig met water gedurende enkele minuten. Als oogirritatie aanhoudt: Zoek medisch advies/medische hulp.
 - Specifieke behandeling: zie aanvullende eerstehulpmaatregelen in het veiligheidsinformatieblad.
 - Indien blootgesteld of bezorgd: Zoek medisch advies/medische hulp.
 - **Opslag/Verwijdering**
 - Koel bewaren.
 - Houd containers goed gesloten.
 - Voer de inhoud en/of verpakking af volgens de plaatselijke, regionale, nationale en/of internationale voorschriften.

10 Verzamelen, vervoeren en bewaren van specimens

- Voor de test zijn volbloedspecimens nodig, verzameld in EDTA-vacuümbuizen. Monsters kunnen vóór gebruik maximaal 72 uur bij 2-8 °C worden bewaard. Plasma mag niet gescheiden worden van cellen.
- Het correct verzamelen, bewaren en vervoeren van specimens is essentieel voor het functioneren van de test.

11 Procedure

11.1 Voordat u begint

Haal twintig (20) minuten voor aanvang van de procedure het bloedmonster, de reagentia voor specimenpreparatie en de cartridges uit de koeling om ze op kamertemperatuur te laten komen. Laat de Proteinase K (PK) kort centrifugeren in een microcentrifuge.

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

Belangrijk Start de test op het GeneXpert Dx-instrument binnen 1 uur na het toevoegen van het geprepareerde specimen aan de cartridge.

11.2 Het specimen prepareren

11.2.1 Een specimen prepareren met onbekende telling van witte bloedcellen (WBC) of monsters met minder dan 30 miljoen WBC/mL

1. Voeg aan de bodem van een nieuwe 50 ml conische buis 100 µl PK (proteïnase K) toe.
2. Zorg ervoor dat het bloedspecimen goed gemengd wordt door de bloedafnamebuis onmiddellijk voor het pipetteren 8 keer om te keren. Zie de instructies van de fabrikant voor de EDTA-bloedafnamebuis.
3. Voeg 4 ml bloedspecimen toe aan de buis die al Proteinase K bevat.
4. Meng het monster met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 3 seconden.
5. Incubeer 1 minuut bij kamertemperatuur.
6. Voeg aan dezelfde buis 2,5 ml lysisreagens (LY) toe.

Aantekening Bewaar het resterende lysisreagens om opnieuw te gebruiken in stap 13.

7. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden.
8. Incubeer 5 minuten bij kamertemperatuur.
9. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden.
10. Incubeer 5 minuten bij kamertemperatuur.
11. Meng het specimen door 10 keer op de bodem van de buis te tikken.
12. Breng 1 ml van het bereide lysaat over in een nieuwe conische buis van 50 ml.

Aantekening Het resterend lysaat kan worden gebruikt voor een nieuwe test. Bewaar het resterende lysaat maximaal 4 uur bij 2-8 °C of maximaal 24 weken bij -20 °C of lager.

13. Voeg aan de nieuwe conische buis met lysaat 1,5 ml lysisreagens (LY) uit stap 6 toe.
14. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden.
15. Incubeer 10 minuten bij kamertemperatuur.
16. Voeg aan dezelfde conische buis 2 ml absolute ethanol (geleverd door de gebruiker) toe.
17. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden. Zet opzij.
18. Gooi alle resterende PK- of LY-reagentia weg.

11.2.2 Een specimen prepareren met een WBC-telling groter dan 30 miljoen cellen/mL

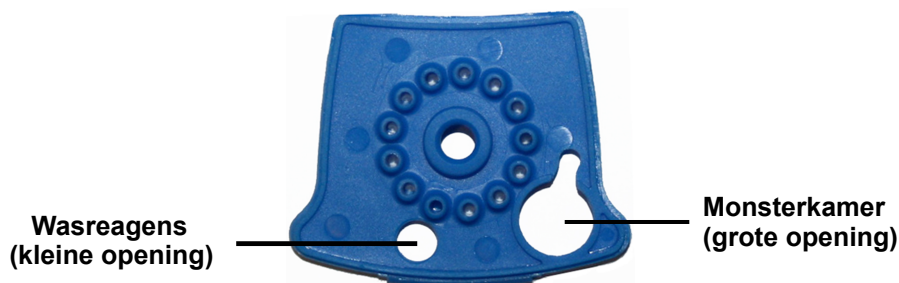
1. Voeg aan de bodem van een nieuwe 50 ml conische buis 100 µl PK (proteïnase K) toe.
2. Zorg ervoor dat het bloedspecimen goed gemengd wordt door de bloedafnamebuis onmiddellijk voor het pipetteren 8 keer om te keren. Zie de instructies van de fabrikant voor de EDTA-bloedafnamebuis.
3. Voeg 50 µL bloedspecimen toe aan de buis die al Proteinase K bevat.
4. Meng het monster met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 3 seconden.
5. Incubeer 1 minuut bij kamertemperatuur.

6. Voeg aan dezelfde buis 2,5 ml lysisreagens (LY) toe.
7. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden.
8. Incubeer 5 minuten bij kamertemperatuur.
9. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden.
10. Incubeer 5 minuten bij kamertemperatuur.
11. Voeg aan dezelfde conische buis 2 ml absolute ethanol (geleverd door de gebruiker) toe.
12. Meng het specimen met een vortexmenger op de maximale stand continu gedurende 10 seconden. Zet opzij.
13. Gooi alle resterende PK- of LY-reagentia weg.

11.3 De cartridge voorbereiden

Het specimen toevoegen aan 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. Til het deksel van de cartridge op en breng de volledige inhoud van de ampul met wasreagens (1) over naar de wasreagenskamer (kleine opening). Zie Afbeelding 1.
4. Pipetteer de volledige inhoud van het geprepareerde specimen 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 ervoor dat het deksel stevig vastklikt. Start de test (zie Paragraaf 11.4, De test starten).

11.4 De test starten

In deze sectie staan de basisstappen voor het uitvoeren van de test. Zie voor gedetailleerde instructies *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Belangrijk Voordat u een test start, moet u ervoor zorgen dat het instrument werkt met GeneXpert Dx softwareversie 6.2 of hoger en dat het juiste assay-definitiebestand (ADF) in de software is geïmporteerd.

Aantekening De stappen die u volgt kunnen anders zijn als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft gewijzigd.

1. Zet het GeneXpert-instrument aan:
Als u het GeneXpert Dx-instrument gebruikt, zet dan eerst het GeneXpert Dx instrument aan en vervolgens de computer. De GeneXpert-software wordt automatisch gestart. Als dit niet het geval is, dubbelklik dan op het pictogram van de snelkoppeling van de GeneXpert Dx-software op het bureaublad van Windows®.
2. Log in op de software van het GeneXpert-instrumentsysteem met uw gebruikersnaam en wachtwoord.
3. Klik in het venster **GeneXpert System** op **Create Test (Test aanmaken)** (GeneXpert Dx). Het venster **Create Test** wordt geopend. Het dialoogvenster **Scan barcode patiënt ID** wordt geopend.
4. Scan of typ de patiënt-ID in. Als u de patiënt-ID typt, zorg er dan voor dat de patiënt-ID correct is getypt. De patiënt-ID wordt gekoppeld aan de testresultaten en wordt weergegeven in het venster **View Results** en alle rapporten. Het dialoogvenster **Scan Sample ID barcode** wordt geopend.
5. Scan of typ de monster-ID. Als u de monster-ID typt, zorg er dan voor dat de monster-ID correct is getypt. De monster-ID wordt gekoppeld aan de testresultaten en wordt weergegeven in het venster **View Results** en alle rapporten. Het dialoogvenster **Scan Cartridge Barcode** wordt geopend.

6. Scan de barcode op de cartridge. Met behulp van de barcode-informatie vult de software automatisch de vakken voor de volgende velden in: Selecteer Assay, ID reagenspartij, SN cartridge en vervaldatum.

Aantekening

Als de barcode op de cartridge niet wordt gescand, herhaal dan de test met een nieuwe cartridge. Als u de barcode van de cartridge hebt gescand in de software en het assay-definitiebestand (ADF) is niet beschikbaar, dan verschijnt er een scherm dat aangeeft dat het assay-definitiebestand (ADF) niet op het systeem is geladen. Neem contact op met de technische ondersteuning van Cepheid als dit scherm verschijnt.

7. Klik op **Start Test**. Typ indien nodig uw wachtwoord in het dialoogvenster dat verschijnt.
8. Open de deur van de instrumentmodule met het knipperende groene lampje en laad de cartridge.
9. Sluit de deur. De test start en het groene lampje stopt met knipperen. Als de test klaar is, gaat het lampje uit.
10. Wacht tot het systeem de deur ontgrendelt voordat u de moduledeur opent. Verwijder vervolgens de cartridge.
11. Gooi de gebruikte cartridges weg in de daarvoor bestemde containers voor specimenafval volgens de standaardprocedures van uw instelling.

12 Resultaten bekijken en afdrukken

In dit hoofdstuk staan de basisstappen voor het bekijken en afdrukken van resultaten. Zie *GeneXpert Dx System Operator Manual* voor meer gedetailleerde instructies over het bekijken en afdrukken van de resultaten.

1. Klik op het pictogram **View Results** om de resultaten te bekijken.
2. Na afloop van de test klikt u op de knop **Report** van het venster **View Results**: om een rapport in pdf te bekijken en/of te genereren.

13 Kwaliteitscontrole

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

ABL endogene controle - De ABL-endogene controle controleert of er voldoende specimen wordt gebruikt voor de test. Bovendien detecteert deze controle met het specimen verwante remming van de real-time PCR-test. De ABL is geslaagd als deze voldoet aan de toegewezen acceptatiecriteria.

Probecheckcontrole (PCC) - Voor de start van de PCR-reactie meet het GeneXpert systeem het fluorescentiesignaal van de probes om de rehydratie van de beads, het vullen van het reactiebuisje en de werking van alle reactiecomponenten in de cartridge te controleren. De PCC is geslaagd als deze voldoet aan de toegewezen acceptatiecriteria.

14 Interpretatie van resultaten

Kwantitatieve resultaten van Xpert BCR-ABL Ultra p190 worden weergegeven als een procentuele verhouding van BCR-ABL1 p190/ABL1. Voorbeelden van mogelijke resultaten en interpretaties worden gepresenteerd in Tabel 1.

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

Probecontrole*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 testresultaat	Aantekeningen
GESLAAGD	GESLAAGD	POS	BCR-ABL p190 DETECTED [#.##%]	Berekend %-verhoudingswaarde wordt gerapporteerd. Zie Afbeelding 2.
			BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD;<0,0065%]	De berekende %-verhouding ligt onder de aantoonbaarheidsgrens en wordt niet gerapporteerd. Zie Afbeelding 3.

Probecontrole*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 testresultaat	Aantekeningen
			BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]	Berekende %-waarde ligt boven de bepaalbaarheidsgrens en wordt niet gerapporteerd. Zie Afbeelding 4.
		NEG	BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]	e1a2 Ct is nul of hoger dan de acceptatiedrempel. Zie Afbeelding 5.
		ONGELDIG	INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript]	e1a2 Ct ligt onder de acceptatiegrens.
	FOUT	POS, NEG of ONGELDIG	INVALID [No ABL transcript]	ABL Ct-waarde is nul. Geen ABL gedetecteerd. Zie Afbeelding 6.
			INVALID [Insufficient ABL transcript]	ABL Ct ligt boven de acceptatiegrens. Zie Afbeelding 7.
			INVALID [Too high ABL transcript]	ABL Ct ligt onder de acceptatiegrens.
		ONGELDIG	INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts]	Zowel e1a2 als ABL Ct-waarden liggen onder de acceptatiegrenzen. Zie Afbeelding 8.
FOUT	GESLAAGD OF FOUT	POS, NEG of ONGELDIG	ERROR	De probecheckcontrole voldeed niet aan de acceptatiecriteria. Zie Afbeelding 9.
* Zie het tabblad Analyte Results in de GeneXpert Dx System Software voor meer informatie				

Aantekening

GeneXpert-systemen berekenen resultaten automatisch op basis van de waarden voor *cycle threshold* (Ct) die door de test worden gegenereerd en partijspecifieke parameters die tijdens de productie zijn toegewezen. De software past het volgende algoritme toe, waarin de ΔCt -waarde (Delta Ct) wordt verkregen uit ABL Ct min BCR-ABL p190 Ct, en efficiëntie (E) en schaafactor (SF) partijspecifieke waarden zijn:

$$\text{Procentuele verhouding} = \text{Efficiëntie}^{(\Delta Ct)} \times \text{Schaalfactor} \times 100$$

Aantekening

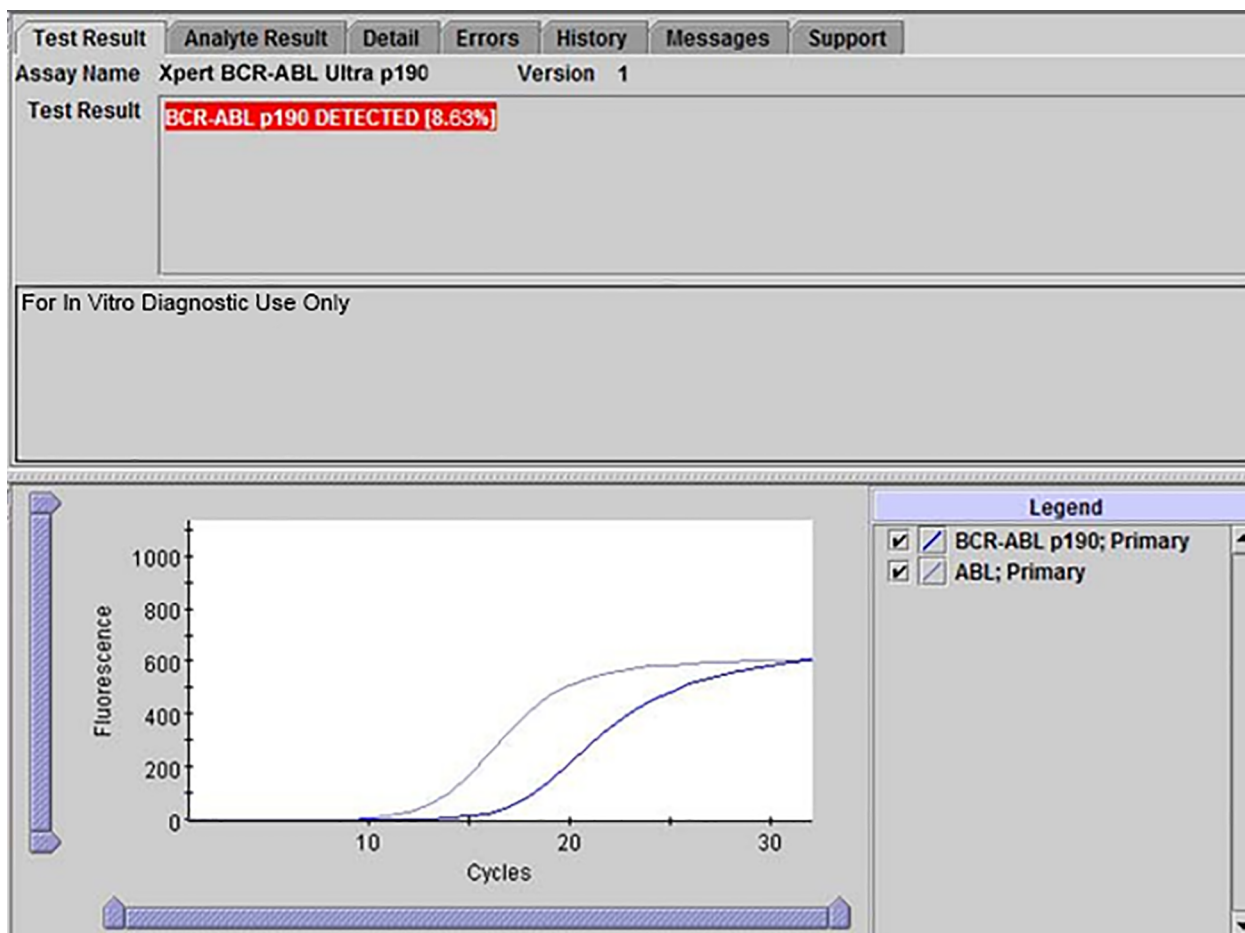
Efficiëntie- en schaafactorwaarden kalibreren de kwantificering van BCR-ABL1 p190 (e1a2) en ABL1-transcripten aan het aantal kopieën van synthetisch BCR-ABL p190 en ABL1 RNA *in vitro* getranscribeerd RNA (IVT-RNA) primaire standaarden. De waarden voor efficiëntie en schaafactor staan in de barcode van elke cartridge. Gegevensbladen met partijspecificaties zijn verkrijgbaar via de technische ondersteuning van Cepheid.

14.1 BCR-ABL p190 DETECTED [#.#%]

Voor een resultaat "**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 cut-offwaarde 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; $\Delta Ct = -4,2$
 Partijspecifiek $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ ratio} = 2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63\%$

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



Afbeelding 2. GeneXpert Dx Venster View Results: BCR-ABL p190 DETECTED [8,63%]

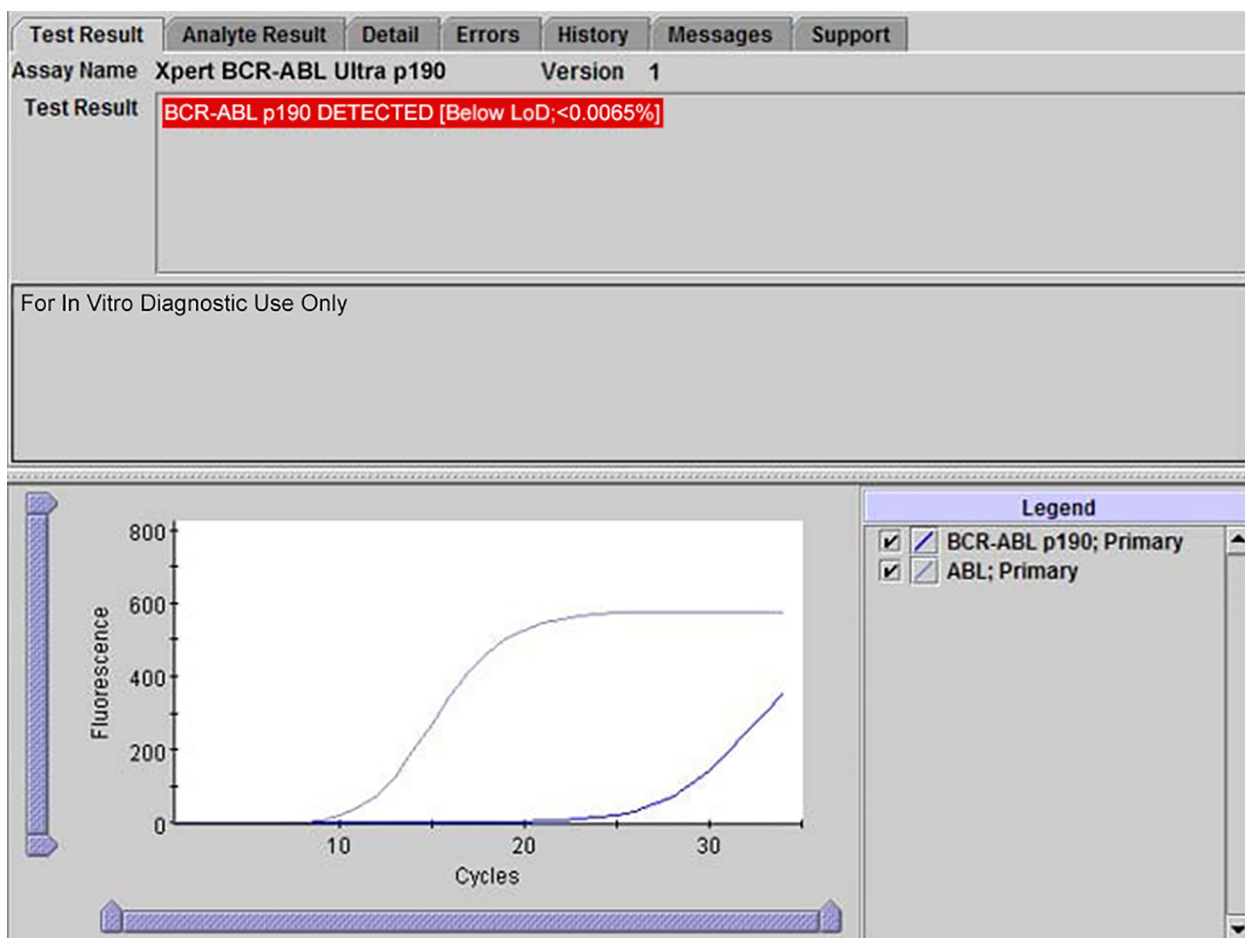
14.2 BCR-ABL p190 GEDETECTEERD [onder LoD; < 0,0065%]

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; $\Delta Ct = -14,8$
 Partispecifieke $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ verhouding} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$ is kleiner dan de gedefinieerde LoD van 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%]

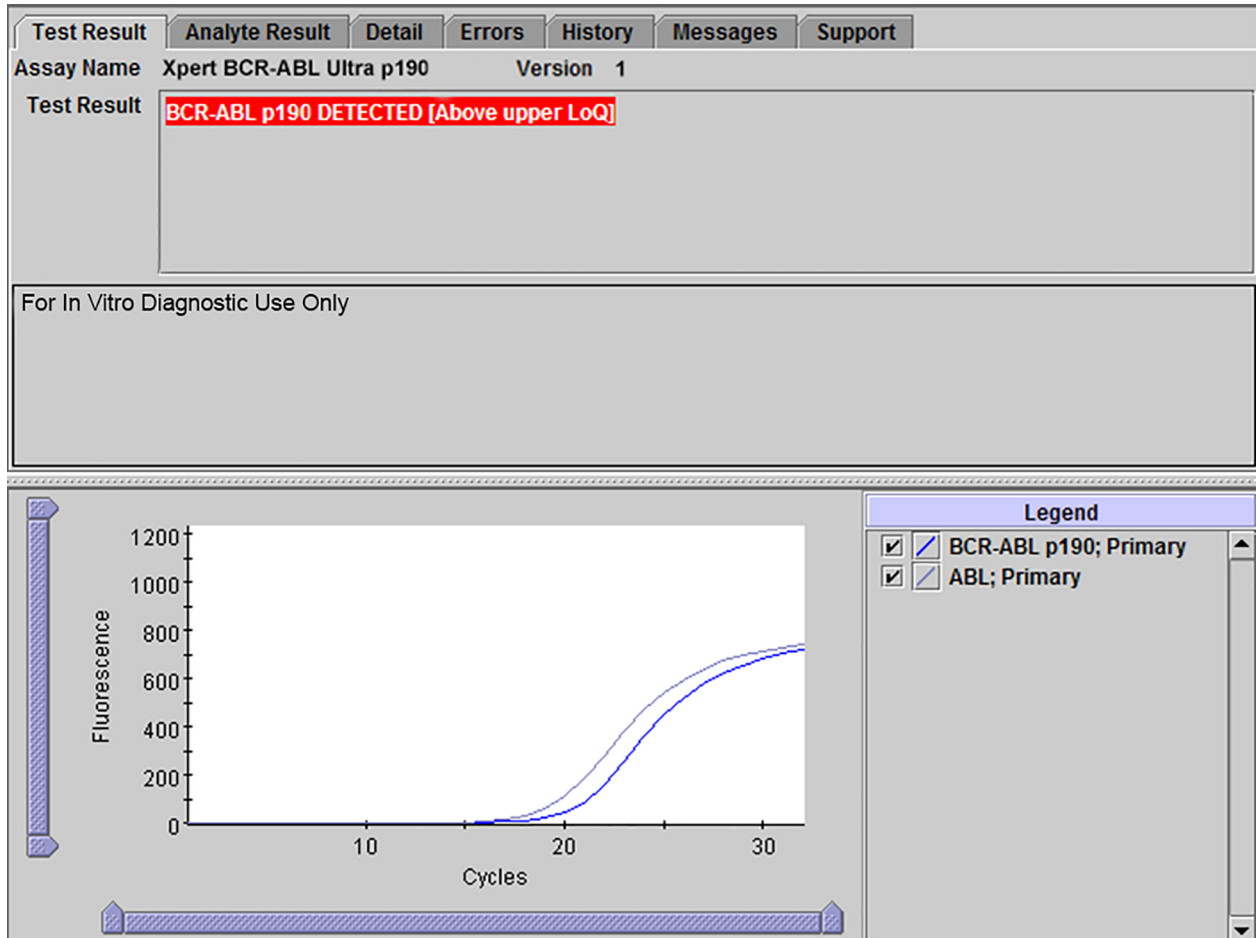
14.3 BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]

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

Voor een resultaat "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 cut-offwaarde 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; ΔCt = -1,6
Partijspecifiek $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
% ratio = $2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$ is groter dan de gedefinieerde bovenste LoQ van de test bij 25%

Resultaat: BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]. Zie Afbeelding 4.



Afbeelding 4. GeneXpert Dx Venster View Results: BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]

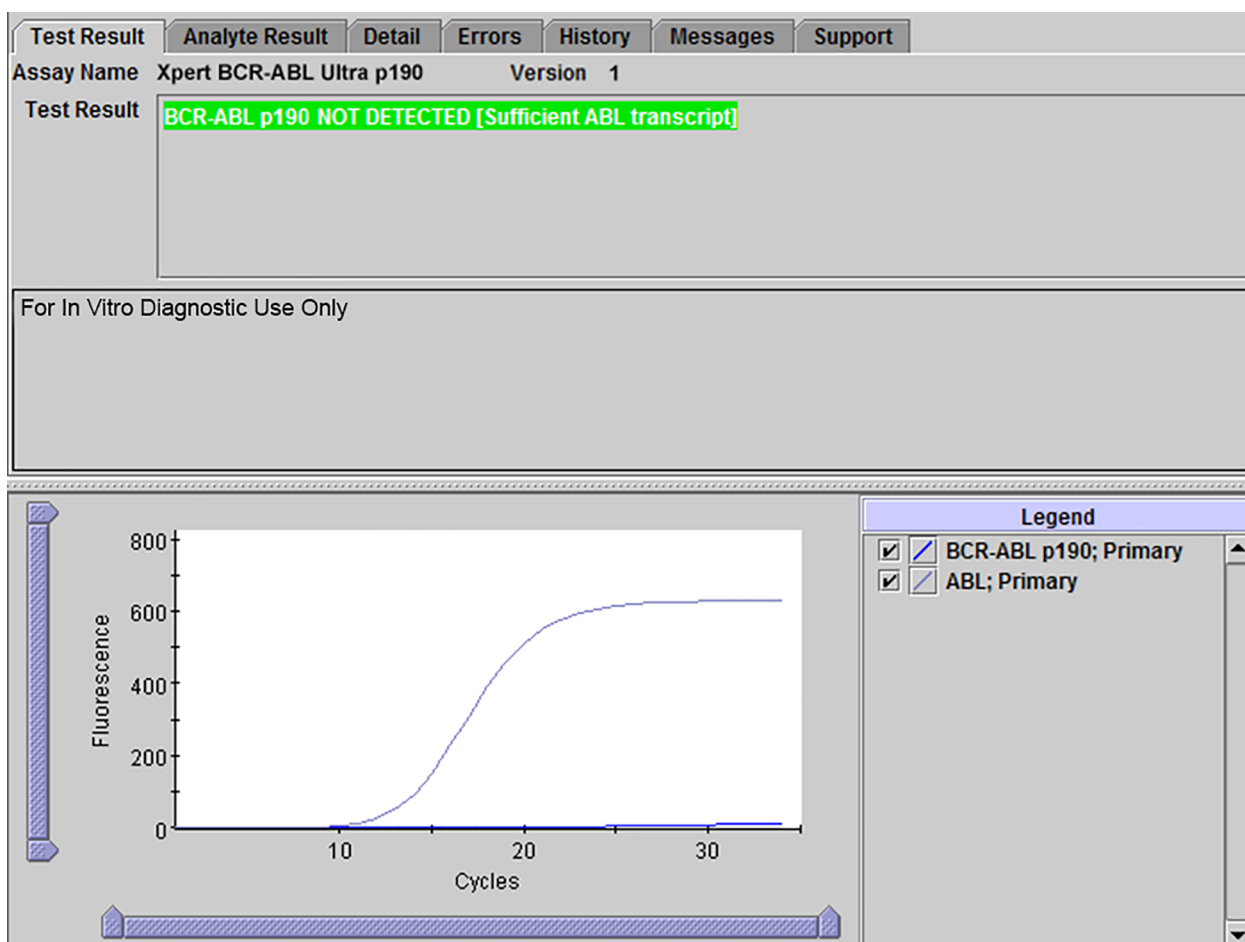
14.4 BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]

BCR-ABL p190 werd niet gedetecteerd met BCR-ABL p190 Ct gelijk aan "0" of groter dan de cut-offwaarde 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 cut-offwaarde van "32", zoekt de GeneXpert software eerst naar de ABL Ct om te bevestigen of de ABL Ct groter is dan of gelijk aan "8" en kleiner dan of gelijk aan "18" om te verzekeren dat er "Voldoende ABL-transcript" is. Zie Tabel 2.

Voorbeeld: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 is minder dan "18".

Resultaat: **BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]**. Zie Afbeelding 5.



Afbeelding 5. GeneXpert Dx Venster View Results: BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]

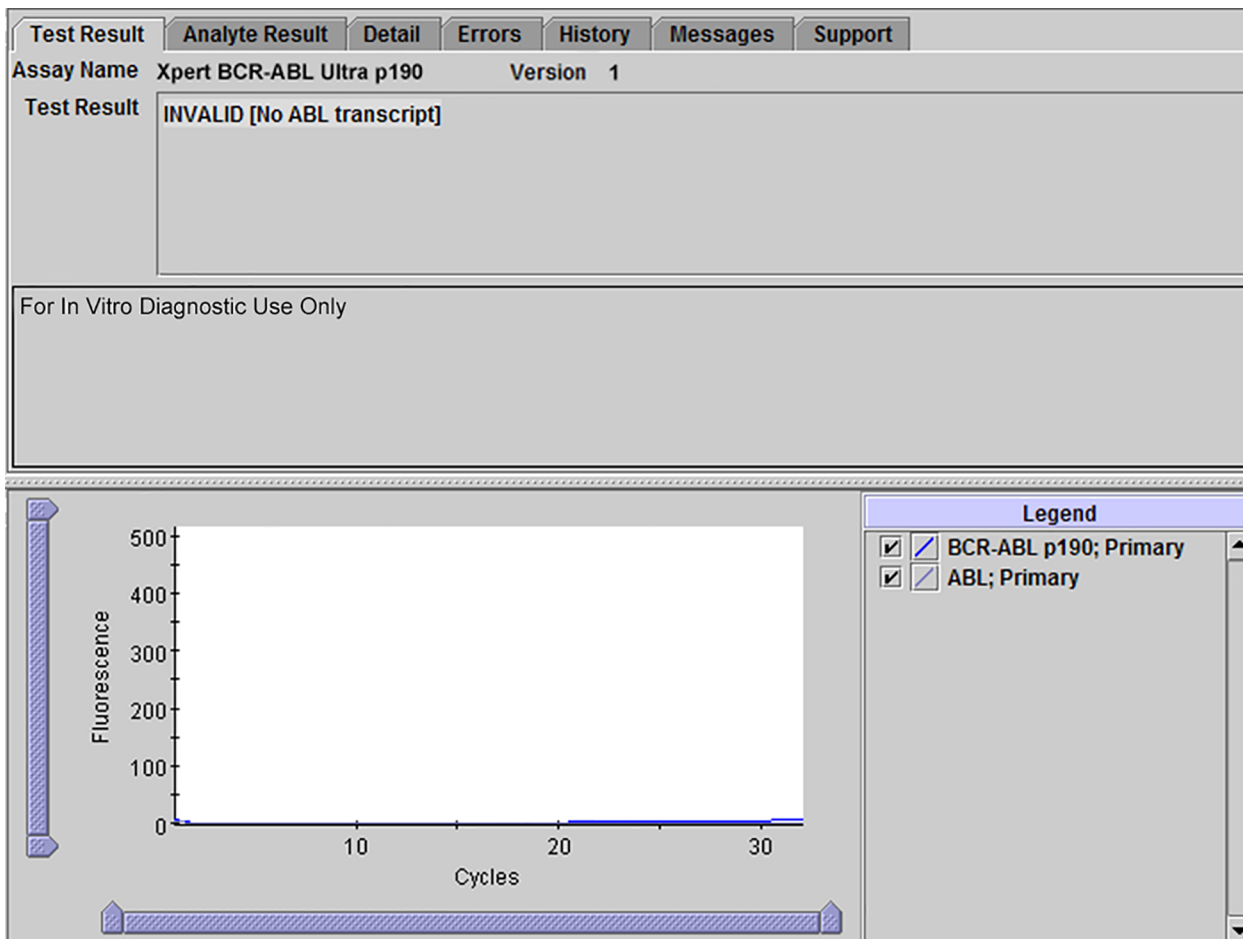
14.5 ONGELDIG [geen ABL-transcript] (INVALID [No ABL transcript])

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])**

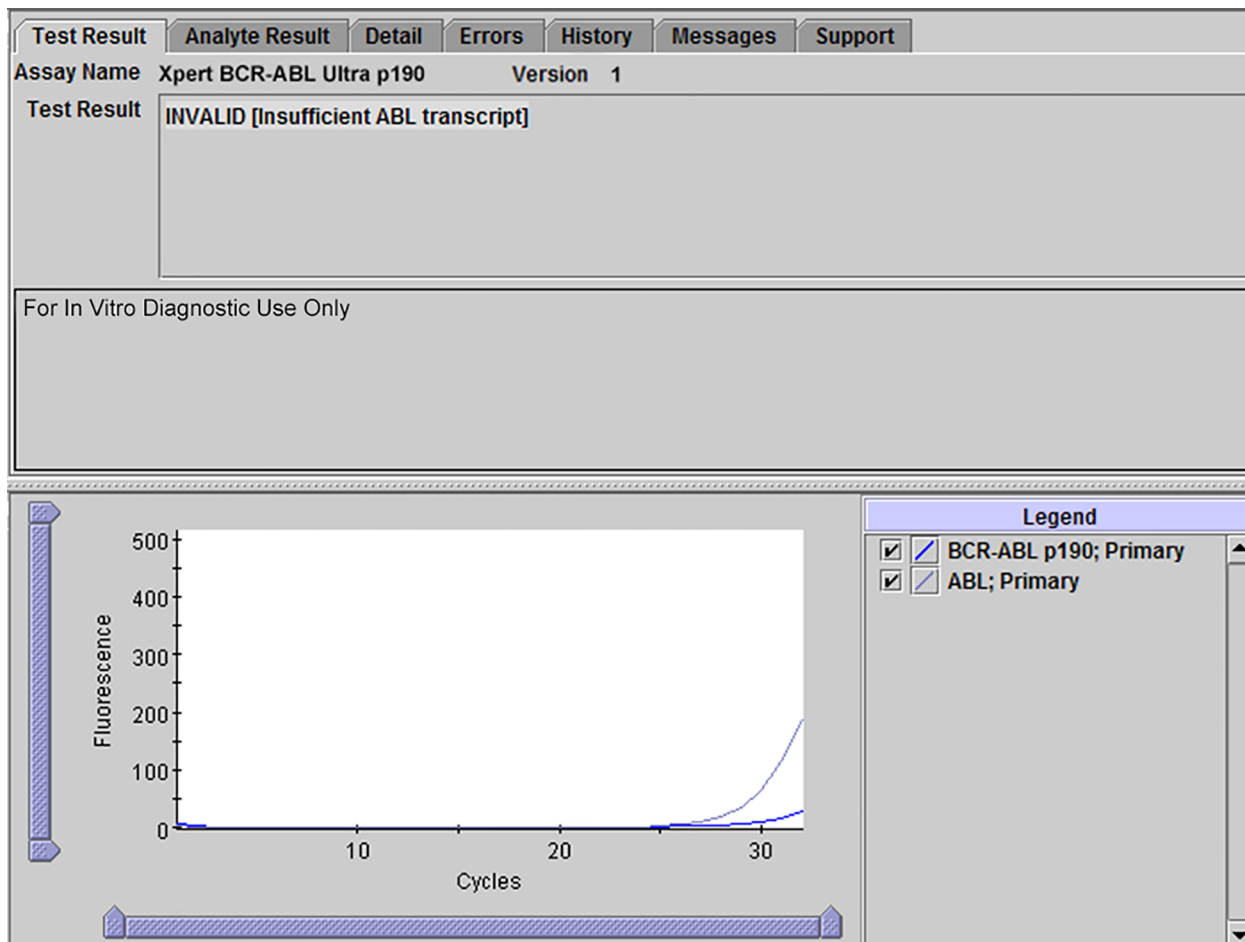
14.6 INVALID [Insufficient ABL transcript]

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

Wanneer BCR-ABL p190 wordt gedetecteerd of niet gedetecteerd, zoekt de GeneXpert software eerst naar de ABL Ct om te bevestigen of de ABL Ct kleiner is dan of gelijk aan "18" om te garanderen dat er "Voldoende ABL-transcript" is. Raadpleeg Paragraaf 16, Gids voor probleemoplossing.

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

Resultaat: **INVALID [Insufficient ABL transcript]**. Zie Afbeelding 7.



Afbeelding 7. GeneXpert Dx Venster View Results: INVALID [Insufficient ABL transcript]

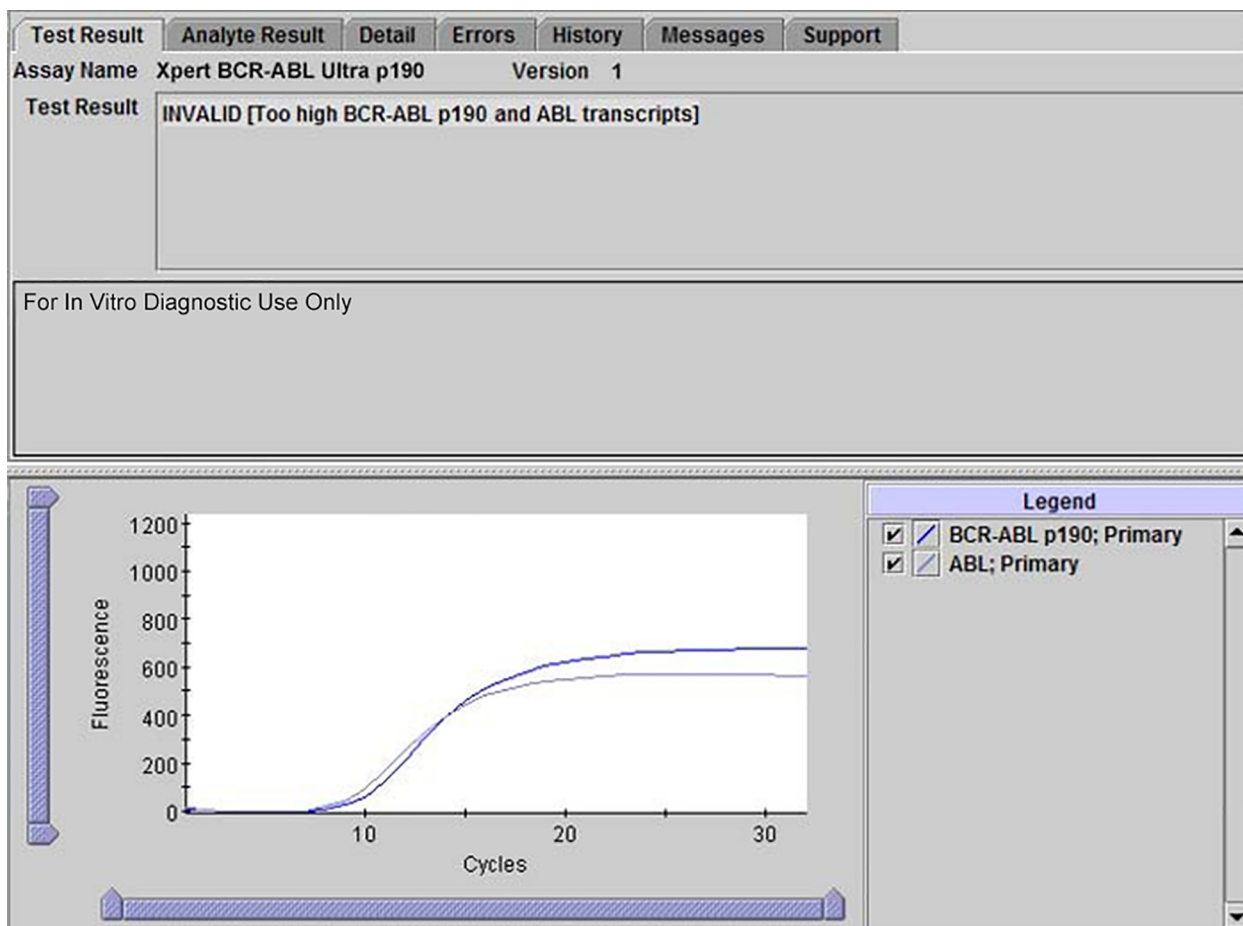
14.7 ONGELDIG [BCR-ABL p190- en ABL-transcripts te hoog] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

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 ERROR

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version 1			
Test Result	ERROR					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Afbeelding 9. GeneXpert Dx Venster View Results: ERROR

15 Beperkingen

- Het product is uitsluitend bedoeld voor *in-vitro* diagnose.
- De test is niet bedoeld voor gebruik met externe kalibrators.
- De test is niet geïndiceerd voor het bepalen van stopzetting van TKI-behandeling, noch voor monitoring na stopzetting.
- De prestaties van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test zijn uitsluitend geëvalueerd volgens de procedures in deze gebruiksaanwijzing. Wijzigingen aan deze procedures kunnen de uitvoering van de test beïnvloeden.
- Dit product is gevalideerd voor bloed verzameld in EDTA-buisjes.
- Gebruik geen heparine als antistollingsmiddel omdat dit de PCR-reactie kan remmen.
- Natriumcitraat (Na Citrate), buffycoat- en beenmergspecimens zijn niet gevalideerd.
- Foutieve testresultaten kunnen ontstaan door onjuiste afname, behandeling, opslag of verwisseling van specimens. Strikte naleving van de gebruiksaanwijzing is noodzakelijk om foutieve resultaten te voorkomen.
- De Xpert BCR-ABL Ultra p190-test is alleen ontworpen om het p190 BCR-ABL fusietranscript e1a2 te detecteren. Het vermogen om andere fusietranscripten te detecteren is niet geëvalueerd buiten de transcripten die in deze gebruiksaanwijzing worden beschreven. De test detecteert geen grote of micro-breekpunten, microdeleties of mutaties.
- De Xpert BCR-ABL Ultra p190 is niet bedoeld voor het detecteren van e13a2/b2a2 en e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) of andere kleine translocaties die aanwezig kunnen zijn in een perifeer bloedmonster van een patiënt met leukemie.
- Voor sommige monsters met zeer hoge aantallen witte bloedcellen (hoger dan 30 miljoen cellen/mL) kan Xpert BCR-ABL Ultra p190 **INVALID** (type 2) resultaten rapporteren vanwege te hoge BCR-ABL p190- of ABL-niveaus in het monster. Zie Tabel 2 voor meer informatie.
- Sommige specimens met zeer lage ABL-transcriptniveaus of met witte bloedcellen lager dan 150.000 cellen/mL kunnen als **INVALID** (type 1) worden gerapporteerd. Een onbepaald resultaat sluit de aanwezigheid van zeer lage niveaus van leukemische cellen in de patiënt niet uit.
- CML p230 transcript met e19a2 microbreekpunt kan een BCR-ABL positief resultaat onder de test LoD (0,0065%) rapporteren wanneer getest wordt op hoge doelniveaus (>3,52 logs boven LoD).

- Mutaties of polymorfismen in primer- of probebindingsgebieden kunnen van invloed zijn op de detectie van nieuwe of onbekende varianten en kunnen leiden tot een vals-negatief resultaat.
- Sommige patiënten met zeer lage BCR-ABL1-transcriptniveaus (d.w.z. onder LoD 0,0065%) kunnen worden gerapporteerd als **BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]**. Daarom sluit een niet-gedetected resultaat de aanwezigheid van lage niveaus van leukemische cellen in 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: • Gebrekkige kwaliteit monster • Remming van RT-PCR • Als ABL Ct > 18 en/of eindpunt < 200	• 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)	• 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 Hertests

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

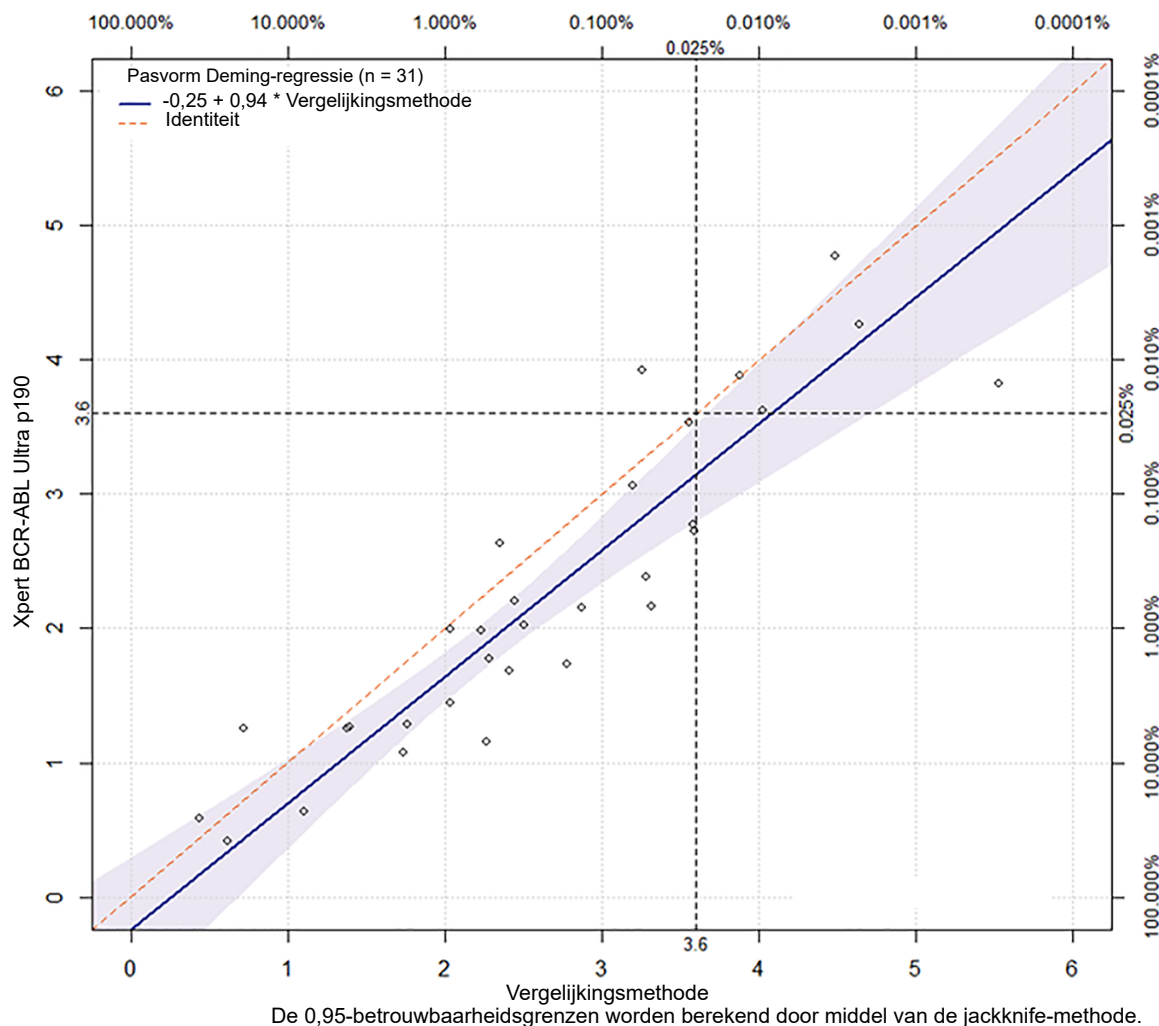
De klinische prestaties van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test werden in het kader van een multicentrisch klinisch onderzoek geëvalueerd bij drie instellingen in de VS. Het onderzoek werd uitgevoerd met gebruik van prospectief verzamelde EDTA-monsters van perifeer bloed (PB) van patiënten met acute lymfatische 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 vergelijkmethode 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.

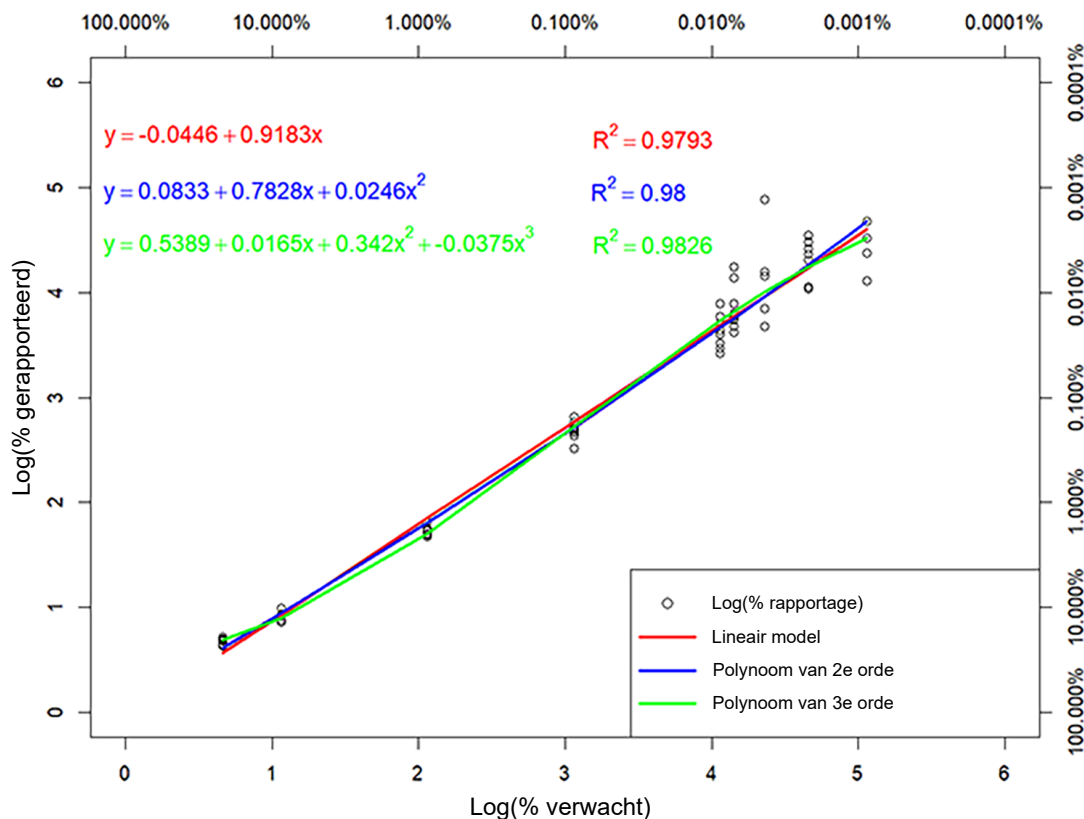
De positieve voorspelde bias van 0,01 in procentuele rapportage (LR: -0,39) evenals de verdeling duiden erop dat voor de meeste monsters de Xpert-test een hogere concentratie van het p190-transcript meet dan de vergelijkingstest. De Xpert BCR-ABL Ultra p190-test vertoonde een sterke correlatie van 0,904 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 behulp van totaal RNA van de ALL SUP-B15-celijn. Totaal RNA van BCR-ABL p190-transcript werd verdund in een achtergrondlysaat bereid uit ALL-negatieve klinische monsters tot doelbereiken van ~25% tot 0,001% (LR [logreductie] 0,60 tot LR5). De panelleden, inclusief het negatieve niveau, werden getest op twee partijen testkits in replicaten van 4 per partij.

Tests en statistische analyses werden uitgevoerd in overeenstemming met CLSI EP06-A. Lineaire regressieanalyses werden uitgevoerd voor eerste, tweede en derde orde polynomen. Het resultaat voor e1a2 breekpunt werd als lineair beschouwd als de polynomiale regressiecoëfficiënten niet significant waren (p-waarden >0,05). De lineaire regressiecurve wordt weergegeven in Afbeelding 11 hieronder.



Afbeelding 11. Lineaire regressiekrommen voor breekpunttranscript e1a2

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

Tabel 3. Regressiecoëfficiënten van lineair model

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

Gezamenlijk ondersteunen de gegevens een observatie van lineariteit van ~25%/LR 0,60 tot 0,001%/LR5 met een maximale SD van 0,26. Het rapporteerbare bereik loopt van de lineariteitsgrenzen bij 25%/LR0,6 tot de LOQ bij 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 blankolimiet (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 sterk 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 Mogelijk storende stoffen

In dit onderzoek werden vijf stoffen geëvalueerd die mogelijk aanwezig zijn in EDTA-volbloedspecimens die de werking van de Xpert BCR-ABL Ultra p190 test kunnen verstoren. De geteste verbindingen en niveaus (zie Tabel 5) waren gebaseerd op richtlijnen uit het CLSI-document EP07-A2. Storende stoffen werden getest op de achtergrond van ALL EDTA volbloedspecimens, samengesteld met ALL SUP-B15-cellen, die drie niveaus vertegenwoordigden met vijf specimens per niveau: $>1\%$, $0,1-0,02\%$, en Negatief. Testcontroles bestonden uit SUP-B15-cellen in EDTA volbloed op het respectieve BCR-ABL p190-transcriptniveau zonder de storende stof. Elk ALL-specimen werd getest in de afwezigheid en aanwezigheid van de vijf individuele storende stoffen in 4 replicaten per conditie.

Een stof werd als niet storend beschouwd als in aanwezigheid van die stof de gemiddelde waargenomen % verhouding binnen het 3-voudige verschil lag vergeleken met de controle.

Er werden geen klinisch significante remmende effecten op de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test waargenomen met een van de storende stoffen die in dit onderzoek werden geëvalueerd. Hoewel er enige variabiliteit en statistisch significante verschillen (p-waarde $<0,05$) in sommige geteste condities werden waargenomen, lagen de gerapporteerde %-verhoudingen voor test- en controlecondities binnen het aanvaardbare 3-voudige bereik.

Tabel 5. Potentieel storende stoffen getest met behulp van 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 (korte trekking)	900 mg/dL

21 Reproduceerbaarheid en precisie

De reproduceerbaarheid en precisie van de Xpert BCR-ABL Ultra p190-test is geëvalueerd in een studie in meerdere centra met 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 specimens die werden geprepareerd en opgenomen in dit onderzoek.

Tabel 6. Reproduceerbaarheidspanel voor Xpert BCR-ABL Ultra p190

Specimennr.	Beschrijving van het panel	BCR-ABL p190/ABL niveau gedetecteerd (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 keer per dag in tweevoud getest op zes verschillende dagen door twee verschillende operators op drie verschillende locaties. Er werden drie partijen Xpert BCR-ABL Ultra p190-kits gebruikt en elke operator voerde tests uit met één partij (3 locaties x 2 operators x 3 partijen x 2 dagen (2 testdagen per partij cartridges) x 2 runs x 2 replicaten = 144 replicaten/panellid).

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

Panellid	N	Gemiddelde	Locatie		Op		Partij		Dag		Run		Binnen test		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (~10% verhouding)	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 Een monster gaf een niet-bepaald resultaat bij zowel de test als de hertest.

De totale variatiecoëfficiënt (CV%) van de procentuele verhouding die kwantitatieve waarden rapporteert, varieerde van 25,53 tot 77,30 voor de positieve monsters. De variantiecomponent voor de PR-rapportagewaarden was niet groter dan 50% van de totale testvariantie voor de volgende factoren: Van locatie tot locatie, van operator tot operator, van dag tot dag en van run tot run. Analyse van de variantie over de gemiddelde PR-kwantitatieve waarde gaf vergelijkbare resultaten.

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

Panellid	N	Gemiddelde	Locatie		Op		Partij		Dag		Run		Binnen test		Totaal	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (~10% verhouding)	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 Een monster gaf een niet-bepaald resultaat bij zowel de test als de hertest.

De totale variatiecoëfficiënt (CV) van de LR die kwantitatieve waarden rapporteerde, varieerde van 26,17 tot 88,68 voor de positieve monsters.

22 Referenties

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenic 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. August 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 (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
11. Health-care Waste. Wereldgezondheidsorganisatie. <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. Normen voor veiligheid en gezondheid op het werk, Communicatie over gevaren, giftige en gevaarlijke stoffen (26 maart 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Locatie van het hoofdkantoor van Cepheid

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

24 Technische bijstand

Verzamel de volgende informatie voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Naam product
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Foutmeldingen (indien toepasselijk)
- Softwareversie en, indien van toepassing, het servicetagnummer van de computer

Verenigde Staten

Telefoon: + 1 888 838 3222

E-mail: techsupport@cepheid.com

Frankrijk

Telefoon: + 33 563 825 319

E-mail: support@cepheideurope.com

Contactinformatie voor alle technische ondersteuningskantoren van Cepheid vindt u op onze website: www.cepheid.com/en_US/support/contact-us

25 Tabel met symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	CE-markering - Europese conformiteit
	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Batchcode
	Niet hergebruiken
	Vervaldatum
	Waarschuwing
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Temperatuurbegrenzing
	Biologische risico's
	Ontvlambare vloeistoffen
	Toxiciteit voor voortplanting en organen
	Gemachtigd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur

Symbol	Betekenis
Country of Origin: Sweden	Land van herkomst: Zweden
Country of Origin: USA	Land van herkomst: Verenigde Staten van Amerika



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefoon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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-NL, Rev. D tot Rev. E

Paragraaf	Beschrijving van wijzigingen
Verklaringen over handelsmerken, patenten en auteursrechten	Bijgewerkt copyrightjaar.
Verstreckte materialen	Verduidelijking m.b.t. de dierlijke oorsprong van de proteïnestabilisator die in het product wordt gebruikt.
Kwaliteitscontrole	De beschrijving voor Sample Processing Control (monsterverwerkingsbeheer) bijgewerkt.
Locatie van het hoofdkantoor van Cepheid	Adres van het Europese hoofdkantoor verwijderd.
Tabel met symbolen	Symbolen bijgewerkt volgens EN ISO 15223-1:2021, symbolen voor land van oorsprong toegevoegd voor de VS en Zweden en adres van de gemachtigde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap bijgewerkt.