

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Kasutusjuhend

IVD

Kaubamärke, patente ja autoriõigusi puudutavad avaldused

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[®], Cepheidi logo, GeneXpert[®] ja Xpert[®] on Cepheidi USA-s ja teistes maades registreeritud kaubamärgid. Kõik muud kaubamärgid kuuluvad vastavatele omanikele.

TOOTE OSTMISEL SAAB OSTJA LOOVUTAMATU ÕIGUSE SEDA TOODET KASUTADA VASTAVALT KÄESOLEVALE KASUTUSJUHENDILE. OSTJA EI SAA OTSESELT, KAUDSELT EGA ESTOPPELI DOKTRIINI KOHASELT ÜHTEGI MUUD ÕIGUST. LISAKS SELLELE EI SAA OSTJA MINGEID ÕIGUSI TOOTE EDASIMÜÜGIKS.

© 2022–2023 Cepheid.

Muudatuste kirjeldust vt jaotisest Jaotis 26 Redaktsioonijalugu.

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

In vitro diagnostiliseks kasutamiseks.

1 Kaubanduslik nimetus

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

2 Levinud või tavapärane nimetus

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Kavandatud kasutus

3.1 Sihtotstarve

Test Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190 on *in vitro* diagnostiline test, mida kasutatakse Cepheidi süsteemil GeneXpert[®] Dx System BCR-ABL1 p190 ja ABL1 mRNA transkriptide kvantifitseerimiseks diagnoositud Philadelphia positiivse (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] perifeerse vere proovides kroonilise müeloidse leukeemia (CML) ja ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) patsientidel, kes ekspresseerivad BCR-ABL1 fusioontranskripti tüüpi e1a2. Test kasutab automatiseeritud, kvantitatiivset, reaajas pöördtranskriptsiooni polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-qPCR) ja on ette nähtud BCR-ABL1 p190 mRNA vs ABL1 mRNA protsentuaalse suhte mõõtmiseks t(9;22)-positiivsetel CML või ALL patsientidel ravi jälgimise ajal.

Test ei jälgi muid t(9;22)-st tulenevaid fusioontranskripte ega ole ette nähtud CML või ALL diagnoosimiseks.

3.2 Sihtkasutaja/-keskkond

Test Xpert BCR-ABL Ultra p190 on ette nähtud kasutamiseks koolitatud kasutajatele laboris.

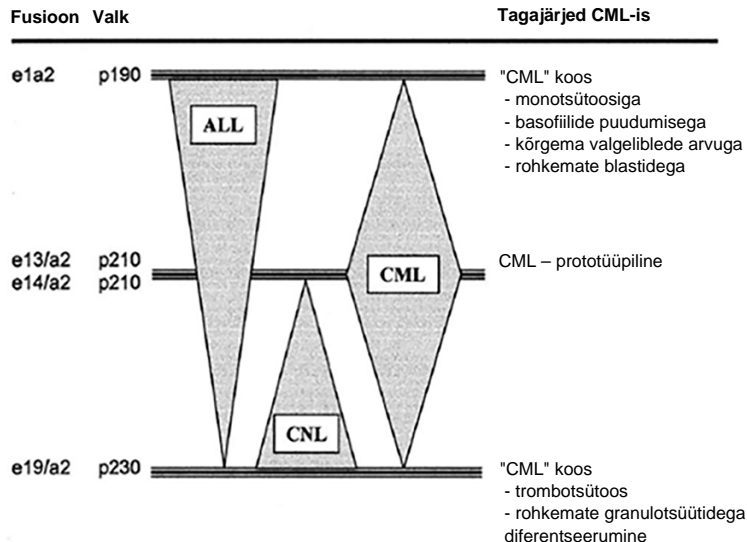
4 Kokkuvõte ja selgitus

Philadelphia kromosoom (Ph) on lühendatud kromosoom, mis tuleneb 9. kromosoomi ABL geeni 3' osa translokatsioonist 22. kromosoomi BCR geeni 5' osasse. ABL geeni murdepunkt on üsna konstantne, mis esineb eksoni a2 5' otsas, samas kui BCR geeni murdepunktid on varieeruvad, kuid on peamiselt koondunud 3 erinevasse piirkonda (murdepunktide klasteri piirkonnad või bcr). Sõltuvalt 22. kromosoomi murdepunktist on erineva suurusega segmendid ühendatud ABL geeni 3' järjestustega. Seal on suured (M-bcr), väikesed (m-bcr) ja mikro-murdepunktid, millest igaüks annab erineva suurusega mRNA fusioontranskriptid.¹

Ph-kromosoomi on täheldatud enam kui 95%-l kroonilise müeloidse leukeemiaga (CML) patsientidest ja kuni 20-30%-l ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL) täiskasvanutest, 5%-l ALL-iga lastel ja 1-2%-l ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) patsientidest.¹

CML-i korral esineb BCR-ABL p210 enam kui 95% patsientidest ja seda leidub ka ligikaudu 30% Ph-positiivsete (Ph+) ALL patsientidest. Ülejäänud patsientidel, kellel on Ph+ ALL ja harvadel juhtudel KML (1–3%), esineb BCR-ABL p190. CML-i korral võivad BCR-ABL p210 ja p190 eksisteerida koos. Nii p210 kui ka p190 fusioonvalgud näitavad suurenenud türosiinfosfokinaasi aktiivsust võrreldes normaalse p145 c-abl valguga.^{1,2}

Ph+ ALL patsientidel tuvastatakse p190 vorm ligikaudu 80% Ph+ lapseea ALL-st ja 20–40% Ph+ täiskasvanute ALL-st.¹ Lisaks suureneb Ph-kromosoomi esinemissagedus vanuse kasvades, esinedes 10% vanuses 15-30, 25% vanuses 40-49 ja 20-40% üle 50-aastastel ALL patsientidel.³⁻⁵



Äge lümfoblastne leukeemia (ALL) on hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mille puhul kuhjuvad ebaküpsed halvasti diferentseerunud valged verelibled (WBC); lümfoblastid luuüdis, veres ja teistes kudedes. ALL on klassifitseeritud harvaesinevaks vähiks (harvaesineva haiguse number ORPHA:513; GARD 522), mille levimus on 1,7/100 000. Ameerika Ühendriikides on ALL kõige levinum vähk lastel alates sünnist kuni 15. eluaastani, moodustades 75% kõigist laste leukeemia juhtudest.^{6,7}

Ph-kromosoomi esinemine ALL patsientidel pärast konsolideerimist on oluline retsidiivi ennustaja ja seda on soovitatav jälgida. Siiski ei ole praegu kehtestatud juhiseid, mis määratleksid ALL patsientide jälgimise sageduse, kasutades BCR-ABL p190 transkripti mõõtmise minimaalse jääkhaiguse (MRD) tuvastamiseks. NCCN-i juhistes on kindlad ajapunktid BCR-ABL p210 jälgimiseks CML-i patsientidel, seega toimub BCR-ABL p190 mõõtmine ALL-i jälgimiseks sarnastel sagedustel.⁵

Kroonilist müeloidset leukeemiat (CML) iseloomustab Ph-kromosoomi olemasolu, kusjuures >95% juhtudest on seostatud BCR-ABL p210-ga ja ainult 1–3% juhtudest on seotud BCR-ABL p190-ga.^{2,3}

Erinevalt BCR-ABL Maailma Terviseorganisatsiooni rahvusvahelisest standardist (WHO IS) p210 transkripti jaoks ei ole praegu ühtegi rahvusvaheliselt tunnustatud viidet, mida saaks kasutada p190 fusioontranskripti standardiseerimiseks. Seetõttu tuvastavad praegused p190 molekulaarsed testid tavaliselt fusioontranskripti ja teatavad selle protsendina sisemise kontrollgeeni (nt ABL) ekspressiooni suhtes.

5 Protseduuri põhimõte

Xpert BCR-ABL Ultra p190 on automaatne test BCR-ABL1 p190 transkripti koguse kvantifitseerimiseks BCR-ABL p190/ABL1 suhtena. Test tehakse Cepheidi süsteemiga GeneXpert Dx System, mis automatiseerib ja integreerib proovide puhastamise, nukleiinhappe amplifikatsiooni ja sihtjärjestuse tuvastamise lihtsates või keerukates proovides, kasutades reaajas RT-PCR ja pesastatud PCR teste. Süsteem koosneb instrumendist, arvutist ja eellaaditud tarkvarast testide analüüsimiseks ja tulemuste vaatamiseks. Süsteemile on vajalikud ühekordselt kasutatavad GeneXpert kassetid, mis sisaldavad RT-PCR ja pesastatud PCR reagente ning milles toimuvad RT-PCR ja pesastatud PCR protsessid. Süsteemide täielikku kirjeldust vt vastavast *GeneXpert Dx System Operator Manual*-st.

Xpert BCR-ABL Ultra p190 kassett sisaldab reagente BCR-ABL1 p190 fusioongenide tuvastamiseks, mis tulenevad väiksemast murdepunktist, translokatsioonist e1a2, ja ABL1 transkripti endogeense kontrollina perifeerse vere proovides. BCR-ABL1 p190 transkripti kogus määratakse BCR-ABL1 p190/ABL1 protsentuaalse suhtena. Testis Xpert BCR-ABL Ultra p190 on kaks kontrolli – endogeenne kontroll (ABL1) ja sondikontrolli kontroll (PCC). ABL1 endogeenne kontroll normaliseerib BCR-ABL1 p190 sihtmärki ja tagab, et testis kasutatakse piisavalt proovi. PCC kontrollib reaktiivihüdratatsiooni, PCR-katsuti täitmist ja seda, et kõik reaktsioonikomponendid, sh sondid ja värvained, on kassetis olemas ja töötavad.

6 Reagendid ja instrumendid

6.1 Komplekti kuuluvad materjalid

Xpert BCR-ABL Ultra p190 komplekt (GXBCRABLP190-CE-10) sisaldab piisavalt reagente, et töödelda 10 testi proovi või kvaliteedikontrolli proovi. Komplekt sisaldab järgmist.

Xpert BCR-ABL Ultra reagentid **10 tk komplekti kohta**

Proteinase K (PK)	10 x 130 µl viaali kohta
Komponent	Reagendi koostisosa
Proteinaas K	< 5%

Lüüsireagent (LY) (guanidiiniumkloriid)	10 x 5,3 ml viaali kohta
Komponent	Reagendi koostisosa
Guanidiiniumkloriid	25–50%
Uurea	25–50%
Naatriumdodetsüülsulfaat	< 2%

Pesemisreagent	10 x 2,9 ml ampulli kohta
Komponent	Reagendi koostisosa
Etanool	< 50%
Guanidiiniumtiotsüanaat	< 50%

Xpert BCR-ABL Ultra p190 kassetid integreeritud reaktsioonikatsutitega		10 tk komplektis
Komponent	Reagendi koostisosa	Kogus
Kuulike 1 (külmkuivatatud)	Ensüüm: Taq DNA polümeraas < 50 U/ kuulike	1 tk kasseti kohta
	dNTPs < 0,05%	
Kuulike 2 (külmkuivatatud)	Praimerid ja sondid < 0,005%	1 tk kasseti kohta
Kuulike 3 (külmkuivatatud)	Praimerid ja sondid < 0,005%	1 tk kasseti kohta
Kuulike 4 (külmkuivatatud)	Ensüüm: Taq DNA polümeraas < 50 U/ kuulike	1 tk kasseti kohta
	dNTPs < 0,05%	
Loputusreagent	Kaaliumkloriid < 4%	2 ml igas kassetis
	Naatriumasiid < 0,1%	
	Polüetüleenglükool < 15%	
	Tween 20 < 0,2%	
Elueerimisreagent	Trizma alus < 0,3%	2,5 ml igas kassetis
	Trizma vesinikkloriid < 0,1%	
	Naatriumasiid < 0,05%	

CD-plaat**1 tk komplektis**

- Analüüsi definitsioonifail (ADF)
- Juhis ADF-i importimiseks GeneXpert Dx tarkvarasse
- Kasutusjuhend (pakendi infoleht)

Märkus Toote kuulikestes sisalduv veise seerumi albumiin (BSA) on saadud ja toodetud ainult Ameerika Ühendriikidest pärit veiseplasmast. Loomadele ei söödetud mäletsejavalku ega muud loomset valku; loomad läbisid tapmise eel- ja järeltestimise. Töötlemise ajal ei segatud materjali teiste loomsete materjalidega.

Märkus Analüüsertifikaadid ja partii spetsifikatsioonide andmelehed on saadaval Cepheidi tehnilise toe kaudu.

6.2 Mitte tarnitud kuid vajalikud materjalid

- GeneXpert Dx System (katalooginumber on konfiguratsiooniti erinev): GeneXperti instrument, arvuti, võõtkoodiskanner ja kasutusjuhend.
- GeneXpert Dx System jaoks: GeneXpert Dx tarkvaraversioon 6.2 või uuem
- Printer: kui printer on vajalik, pöörduge soovitatava printeri ostmise asjus Cepheidi tehnilise toe poole.
- Keerissegur
- Mikrotsentrifuug (vähemalt 1000 x g)
- Pipetid ja aerosoolfiltri pipetiotsad
- 50 ml koonilised katsutid
- Reagenti klassi absoluutne etanool

7 Hoiustamine ja käsitsemine

- Hoidke Xpert BCR-ABL Ultra p190 komplekti 2–8 °C juures kuni märgistusel näidatud aegumistähtpäevani.
- Ärge avage kasseti kaant enne, kui olete valmis testi sooritama.
- Ärge kasutage kassette, mille aegumistähtpäev on möödunud.
- Pesureagent on selge, värvitu vedelik. Ärge kasutage häguseks muutunud või värvi muutnud pesureagenti.
- Kaksikümend (20) minutit enne protseduuri alustamist eemaldage vereproov, kassett ja proovi ettevalmistamise reagentid hoidlast, et lasta neil soojeneda toatemperatuurini (20–30 °C).

8 Hoiatused ja ettevaatusabinõud

8.1 Üldine

- *In vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.
- Käideldge kõiki bioloogilisi proove ja ka kasutatud kassette ja reagente nakkusetekitajate edastajatena. Kuna sageli pole võimalik teada, milline proov võib olla nakkuslik, tuleb kõiki bioloogilisi proove käidelda standardseid ettevaatusabinõusid järgides. Proovide käitlemise suunised on saadaval USA-s asutustes Centers for Disease Control and Prevention⁹ ning Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁰
- Kemikaalidega töötamisel ja bioloogiliste proovide käsitlemisel järgige oma asutuse ohutusprotseduure.
- Selle testi toimivusnäitajad on kindlaks tehtud ainult EDTA katsutitesse kogutud verega. Testi toimivust teiste proovitüüpide või proovidega ei ole hinnatud.
- Usaldusväärsete tulemuste saamine sõltub proovide asjakohasest võtmisest, transportimisest, säilitamisest ja töötlemisest. Vääraid testitulemusi võib põhjustada vale proovide kogumine, käsitsemine või hoiustamine, tehniline viga, proovide segunemine, või proovi tuvastuspiirist (LoD) madalam sihttranskript. Väärade testitulemuste vältimiseks tuleb käesoleva pakendi infolehe juhiseid ja *GeneXpert Dx System Operator Manual* hoolikalt järgida.
- Testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 tegemine väljaspool soovitatud komplekti või proovide aja ja temperatuurivahemikku võib anda vääraid või kehtetuid tulemusi.
- Bioloogilisi proove, ülekandeseadmeid ja kasutatud kassette tuleb pidada nakkuslike materjalide võimalikeks levitajateks, mis nõuavad standardseid ettevaatusabinõusid. Järgige asutuse keskkonnajäätmete protseduure kasutatud kassettide ja kasutamata reagentide nõuetekohase kõrvaldamise kohta. Nendel materjalidel võib olla ohtlikele keemilistele jäätmetele iseloomulikke omadusi, mille tõttu tuleb kohaldada riiklikke või piirkondlikke

käitlusprotseduure. Kui riiklikud või piirkonna määrused ei anna selget suunist nõuetekohase käitlemise kohta, tuleb bioloogilised proovid ja kasutatud kassetid kõrvaldada vastavalt WHO (Maailma Terviseorganisatsioon) meditsiiniliste jäätmete käitlemise ja kõrvaldamise juhendile.¹¹

8.2 Proov

- Proovide transportimisel tagada nõuetekohased hoiustamistingimused proovi terviklikkuse tagamiseks (vt Jaotis 10). Proovi stabiilsust ei ole hinnatud teistsugustes transporditingimustes peale soovitatute.
- Ärge külmutage täisvere proove.
- Õigete tulemuste saamiseks on oluline proovide asjakohane võtmine, hoiustamine ja transportimine.


8.3 Test/reagent

- Ärge asendage testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 reagente teiste reagentidega.
- Ärge avage Xpert BCR-ABL Ultra p190 kasseti kaant, välja arvatud proovi ja pesureagenti lisamiseks.
- Ärge kasutage kasseti, mis on pärast pakendist väljavõtmist kukkunud.
- Ärge kasseti raputage. Kasseti raputamine või kukutamine pärast kasseti kaane avamist võib põhjustada kehtetuid tulemusi. Ärge paigutage proovi ID etiketti kasseti kaanele ega kasseti vöötkoodi etiketile.
- Ärge kasutage kasseti, mille vöötkoodi etikett on kahjustatud. Ärge kasutage kasseti, mille reaktsioonikatsuti on kahjustatud.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 kassetid peavad testimisel olema toatemperatuuril (20 °C – 30 °C).
- Igat Xpert BCR-ABL Ultra p190 ühekordselt kasutatavat kasseti võib kasutada ühe testi töötlemiseks. Ärge kasutage töödeldud kassette uuesti.
- Ärge kasutage pipetiotsikuid korduvalt.
- Ärge kasutage kasseti, kui see on nähtavalt märg või kui kaane tihend on purunenud.
- Ärge kasutage Xpert BCR-ABL Ultra p190 kasseti, kui reagent on lisatud valesse avasse. Ärge avage Xpert BCR-ABL Ultra p190 kassette pärast testi lõppu.
- Pühendage pipettide ja reagentide komplekt ainult proovi ettevalmistamiseks.
- Kandke puhas laborikitlit ja kindaid. Iga proovi käsitlemise vahel vahetage kindaid.
- Proovi või kontrollide lekkimise korral kandke kindaid ja absorbeerige leke paberrätikutega. Puhastage ja desinfitseerige kõik labori tööpinnad põhjalikult 0,5% naatriumhüpokloriit värskelt valmistatud lahusega destilleeritud või deioniseeritud vees (lahjendage majapidamises kasutatavat valgendit 1:10). Aktiivse kloori lõppkontsentratsioon peaks olema 0,5%. Pärast tööala kuivamist pühkige pind 70% etanooliga. Seadmete puhul järgige tootja soovitusi seadmete saastest puhastamiseks. Teise võimalusena järgige oma asutuse tavapäraseid saastumis- või lekkejuhtumite standardprotseduure.
- Kasutatud kassetid võivad sisaldada potentsiaalselt nakkusohtlikke materjale, aga ka tugevalt amplifitseeritud PCR sihtmärki(e). Ärge avage ega proovige kolbampulli ühtki osa kasutusest kõrvaldamiseks muuta.

9 Keemilised ohud^{12,13}

Märkus Ohutuskaardid (SDS) on saadaval aadressil www.cepheid.com või www.cepheidinternational.com, vahekaardil **TUGI (SUPPORT)**.

Märkus Allolev teave kehtib proteinaas K, lüüsi-, pesu- ja loputusreagentide kohta.

- UN GHS ohupiktogramm: 
- Märksõna: ETTEVAATUST
- UN GHS ohulauseid
 - Allaneelamisel kahjulik H302
 - Väga tuleohtlik vedelik ja aur H225
 - Põhjustab nahaärritust H315
 - Põhjustab tugevat silmade ärritust H319
 - Võib põhjustada unisust või peapööritust H336
 - Arvatavasti põhjustab geneetilisi defekte H341
- UN GHS hoiauslauseid

- **Ennetamine**
 - Enne kasutamist lugege erijuhiseid ohutuskaardilt.
 - Mitte käidelda enne ohutusnõuetega tutvumist ja nendest arusaamist.
 - Kasutage isikukaitsevahendeid: kindaid, prille, näokaitset ja riideid.
 - Kasutage ainult hästi ventileeritud kohtades.
 - Hoida eemal kuumusest, sädemetest, lahtisest tulest ja/või kuumadest pindadest.
 - Vältige aine udu, aurude või pihustite sissehingamist.
 - Pärast käitlemist pesta hoolega käsi.
- **Reaktsioon**
 - TULEKAHJU korral. Kasutada sobivat kustutusvahendit.
 - SISSEHINGAMISE korral. Toimetada kannatanu värske õhu kätte ja asetada mugavasse puhkeasendisse, mis võimaldab kergesti hingata.
 - Ohvri halva enesetunde korral võtta ühendust MÜRGISTUSTEABEKESKUSE või arstiga.
 - LEKKIMISE korral. Võtta koheselt ära saastunud riided. Nahale või juustele sattumisel loputage veega/duši all.
 - NAHAÄRRITUSE korral. Pöörduda arsti poole.
 - SILMA SATTUMISE korral. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse. Loputage silmi põhjalikult veega mitme minuti jooksul. Kui silmade ärritus ei möödu. Pöörduda arsti poole.
 - Spetsiifiline ravi: vt täiendavaid esmaabimeetmeid ohutuskaardilt.
 - Kokkupuute või kokkupuutekahtluse korral. Pöörduda arsti poole.
- **Hoiustamine/kõrvaldamine**
 - Hoida külmkapi tingimustes.
 - Hoida pakendeid tihedalt suletuna.
 - Kõrvaldage sisu ja/või mahuti vastavalt kohalikele, piirkondlikele, riiklikele ja/või rahvusvahelistele määrustele.

10 Proovide kogumine, transport ja hoiustamine

- Test nõuab EDTA vaakumkatsutitesse kogutud täisvereproove. Proove võib enne kasutamist hoida kuni 72 tundi temperatuuril 2–8 °C. Plasmat ei tohi rakkudest eraldada.
- Proovide nõuetekohane kogumine, hoiustamine ja transportimine on testi toimimiseks kriitilise tähtsusega.

11 Protseduur

11.1 Enne alustamist

Kakskümmend (20) minutit enne protseduuri alustamist eemaldage külmkapist vereproov, proovi ettevalmistamise reagentid ja kassetid, et lasta neil toatemperatuurini soojeneda. Tsentrifuugige proteinaas K (PK) mikrotsentrifuugis korra alla.

Tähtis Enne proovi ettevalmistamist eemaldage kassett kartongpakendist. (Vt Jaotis 11.2, Proovi ettevalmistamine)

Tähtis Alustage testiga instrumendil GeneXpert Dx 1 tunni jooksul pärast ettevalmistatud proovi kassetti lisamist.

11.2 Proovi ettevalmistamine

11.2.1 Teadmata valgeveriblede (WBC) arvuga või alla 30 miljoni WBC/ml proovide ettevalmistamine

1. Lisage uue 50 ml koonilise katsuti põhja 100 µl PK-d (proteinaas K).
2. Veenduge, et vereproov on hästi segunenud, pöörates verevõtukatsutit vahetult enne pipeteerimist 8 korda ümber. Vt EDTA verevõtukatsuti tootja juhiseid.
3. Lisage juba Proteinaas K-d sisaldavasse katsutisse 4 ml vereproovi.
4. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 3 sekundit.
5. Inkubeerige toatemperatuuril 1 minut.
6. Lisage samasse katsutisse 2,5 ml lüüsireagenti (LY).

Märkus Hoidke allesjäänud lüüsireagent alles, et seda sammus 13 uuesti kasutada.

7. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit.
8. Inkubeerige toatemperatuuril 5 minutit.
9. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit.
10. Inkubeerige toatemperatuuril 5 minutit.
11. Segage proov, koputades 10 korda katsuti põhja.
12. Kandke 1 ml valmistatud lüsaati uude 50 ml koonilisse katsutisse.

Märkus Ülejäänud lüsaati saab kasutada uuesti testimiseks. Säilitage ülejäänud lüsaati temperatuuril 2–8 °C kuni 4 tundi või temperatuuril -20 °C või madalamal kuni 24 nädalat.

13. Lisage uude lüsaati sisaldavasse koonilisse tuubi 1,5 ml sammus 6 allesjäänud lüüsireagenti (LY).
14. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit.
15. Inkubeerige toatemperatuuril 10 minutit.
16. Lisage samasse koonilisse katsutisse 2 ml reagenti klassi absoluutset etanooli (kasutaja peab ise hankima).
17. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit. Pange kõrvale.
18. Visake ära kõik järelejäänud PK või LY reagentid.

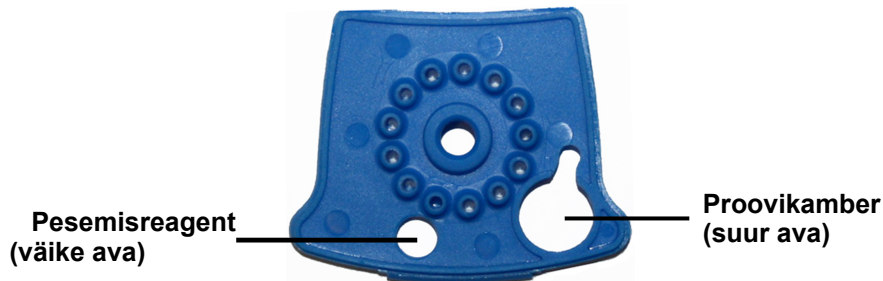
11.2.2 Proovi ettevalmistamine valgeliblede arvuga üle 30 miljoni raku/ml

1. Lisage uue 50 ml koonilise katsuti põhja 100 µl PK-d (proteinaas K).
2. Veenduge, et vereproov on hästi segunenud, pöörates verevõtukatsutit vahetult enne pipeteerimist 8 korda ümber. Vt EDTA verevõtukatsuti tootja juhiseid.
3. Lisage juba Proteinaas K-d sisaldavasse katsutisse 50 µl vereproovi.
4. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 3 sekundit.
5. Inkubeerige toatemperatuuril 1 minut.
6. Lisage samasse katsutisse 2,5 ml lüüsireagenti (LY).
7. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit.
8. Inkubeerige toatemperatuuril 5 minutit.
9. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit.
10. Inkubeerige toatemperatuuril 5 minutit.
11. Lisage samasse koonilisse katsutisse 2 ml reagenti klassi absoluutset etanooli (kasutaja peab ise hankima).
12. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit. Pange kõrvale.
13. Visake ära kõik järelejäänud PK või LY reagentid.

11.3 Kasseti ettevalmistamine

Proovi lisamiseks Xpert BCR-ABL Ultra p190 kasseti tehke järgmist.

1. Eemaldage kassett kartongpakendist.
2. Kontrollige kasseti kahjustuste suhtes. Ärge kasutage, kui see on kahjustatud.
3. Tõstke kasseti kaas üles ja kandke kogu pesureagendi (1) ampulli sisu pesureagendi kambrisse (väike ava). Vt Joonis 1.
4. Pipeteerige kogu ettevalmistatud proovi sisu proovikambrisse (suur ava). Vt Joonis 1.



Joonis 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Kassett (vaade ülalt)

5. Sulgege kasseti kaas. Veenduge, et kaas sulgub kindlalt, klõpsatuse saatel. Alustage testiga (vt Jaotis 11.4, Testi alustamine).

11.4 Testi alustamine

Selles jaotises on loetletud testi analüüsimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid vt väljaandest *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Tähtis	Enne testi alustamist veenduge, et instrumendil on GeneXpert Dx tarkvara versioon 6.2 või uuem ja et tarkvarasse on imporditud õige analüüsi definitsioonifail (ADF).
Märkus	Järgitavad sammud võivad erineda, kui süsteemid administraator muutis süsteemi vaike töövoogu. <ol style="list-style-type: none"> 1. Lülitage instrument GeneXpert sisse. Kui kasutate instrumenti GeneXpert Dx, lülitage esmalt sisse instrument GeneXpert Dx ja seejärel arvuti. GeneXpert tarkvara käivitub automaatselt. Kui ei käivitu, topeltklõpsake GeneXpert Dx tarkvara otsetee ikooni Windowsi® töölaual. 2. Logige oma kasutajanime ja parooli abil sisse instrumendisüsteemi GeneXpert tarkvarasse. 3. Süsteemi GeneXpert aknas klõpsake käsku Testi loomine (Create Test) (GeneXpert Dx). Avaneb aken Testi loomine (Create Test) Avaneb dialoogiboks Skanni patsiendi ID (Scan Patient ID) võõtkoodi. 4. Skannige või sisestage patsiendi ID (Patient ID). Kui tipite Patsiendi ID (Patient ID) sisse, veenduge, et Patsiendi ID (Patient ID) on sisestatud õigesti. Patsiendi ID (Patient ID) on seotud testi tulemustega ning seda kasutatakse aknas Tulemuste vaatamine (View Results). Avaneb dialoogiboks Skanni proovi ID võõtkoodi (Scan Sample ID barcode). 5. Skannige või tippige sisse Proovi ID (Sample ID). Kui tipite Proovi ID (Sample ID) sisse, veenduge, et Proovi ID (Sample ID) on sisestatud õigesti. Proovi ID (Sample ID) on seotud testi tulemustega ning seda kasutatakse aknas Tulemuste vaatamine (View Results) ja kõigis aruannetes. Avaneb dialoogiboks Skanni kasseti võõtkoodi (Scan Cartridge Barcode). 6. Skannige kasseti võõtkoodi. Võõtkoodi teabe abil täidab tarkvara automaatselt järgmiste väljade ruudud: Analüüsi valimine (Select Assay), Reagendi partii ID (Reagent Lot ID), Kasseti SN (Cartridge SN) ja Aegumistähtpäev (Expiration Date).
Märkus	Kui kasseti võõtkoodi ei saa skannida, korraldage testi uue kassetiga. Kui olete skanninud kasseti võõtkoodi tarkvaras ja analüüsi definitsioonifaili (ADF) pole saadaval, ilmub kuva teatega, et analüüsi definitsioonifaili (ADF) pole süsteemi laaditud. Sellise kuva ilmumisel võtke ühendust Cepheidi tehnilise toega. <ol style="list-style-type: none"> 7. Klõpsake Testi käivitamine (Start Test). Vajadusel sisestage ilmuvasse dialoogiboksi oma parool. 8. Avage vilkuv roheline tulega instrumendimooduli luuk ja laadige kassett. 9. Sulgege luuk. Test käivitub ja roheline tuli ei vilgu enam. Kui test on lõppenud, lülitub tuli välja. 10. Enne mooduli luugi avamist oodake, kuni süsteem avab luugi lukust. Seejärel eemaldage kassett.

11. Pange kasutatud kassetid vastavasse proovi jäätmekonteinerisse vastavalt asutuse standardsele praktikale.

12 Tulemuste vaatamine ja printimine

Selles jaotises on loetletud tulemuste vaatamise ja printimise põhisammud. Üksikasjalikke juhiseid tulemuste vaatamise ja printimise kohta vt väljaandest *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Tulemuste vaatamiseks klõpsake ikooni **Tulemuste vaatamine (View Results)**
2. Pärast testi lõpuleviimist klõpsake aknas **Tulemuste vaatamine (View Results)** nuppu **Aruanne (Report)**, et kuvada ja/või genereerida aruande PDF-fail.

13 Kvaliteedikontroll

Iga test sisaldab endogeenset kontrolli (ABL) ja sondikontrolli kontrolli (PCC).

ABL endogeenne kontroll - ABL endogeenne kontroll kontrollib, et testiga on kasutatud piisavalt proovi. Lisaks tuvastab see kontroll prooviga seotud reaalse PCR testi inhibitsiooni. ABL kinnitab nõuetekohasust, kui määratud vastuvõtukriteeriumid on täidetud.

Sondikontrolli kontroll (Probe Check Control (PCC)) - Enne PCR-reaktsiooni algust mõõdab GeneXperti süsteem sondide fluorestsentsignaali, et jälgida kuulikeste rehüdratsiooni, reaktsioonikatsuti täitumist ja seda, kas kõik reaktsioonikomponendid on kassetis töökorras. PCC kinnitab nõuetekohasust, kui määratud vastuvõtukriteeriumid on täidetud.

14 Tulemuste tõlgendamine

Xpert BCR-ABL Ultra p190 kvantitatiivsed väljundid on esitatud BCR-ABL1 p190/ABL1 protsentuaalse suhtena. Näited võimalikest tulemustest ja tõlgendustest on toodud Tabel 1-s.

Tabel 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Võimalikud tulemused ja tõlgendamine

Sondikontroll*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Testi tulemus	Märkused
LÄBITUD (PASS)	LÄBITUD (PASS)	POS	BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [#.##%]	Esitatakse arvatud % suhte väärtus. Vt Joonis 2.
			BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [alla LoD-i; <0.0065%]	Arvatud % suhe on allpool tuvastuspiiri ja seda ei esitata. Vt Joonis 3.
			BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [üle ülemise LoQ-i]	Arvatud % väärtus on üle kvantifitseerimispiiri ja seda ei esitata. Vt Joonis 4.
		NEG	BCR-ABL p190 EI TUVASTATUD (NOT DETECTED) [Piisav ABL-i transkript]	e1a2 Ct on null või üle vastuvõtuläve. Vt Joonis 5.
	KEHTETU (INVALID)	KEHTETU (INVALID) [Liiga kõrge BCR-ABL p190 transkript]	e1a2 Ct on alla vastuvõtuläve.	
	NURJUS (FAIL)	POS, NEG või KEHTETU (INVALID)	KEHTETU (INVALID) [ABL-i transkript puudub]	ABL Ct väärtus on null. ABL-i ei tuvastatud. Vt Joonis 6.
			KEHTETU (INVALID) [Ebapiisav ABL-i transkript]	ABL Ct on üle vastuvõtuläve. Vt Joonis 7.
			KEHTETU (INVALID) [Liiga kõrge ABL transkript]	ABL Ct on alla vastuvõtuläve.
KEHTETU (INVALID)		KEHTETU (INVALID) [Liiga kõrged BCR-ABL p190 ja ABL transkriptid]	Nii e1a2 kui ka ABL Ct väärtused on alla vastuvõtuläve. Vt Joonis 8.	
NURJUS (FAIL)	LÄBITUD (PASS) või NURJUS (FAIL)	POS, NEG või KEHTETU (INVALID)	VIGA (ERROR)	Sondikontrolli kontroll ei vastanud sobilikkuse kriteeriumidele. Vt Joonis 9.
* Täpsemat teavet leiate GeneXpert Dx süsteemitarkvara vahekaardilt Analüüdi tulemused (Analyte Results)				

GeneXpert süsteemid arvutavad tulemused automaatselt, tuginedes testiga genereeritud *tsükli lävi* (Ct) väärtustele ja tootmise käigus määratud partii spetsiifilistele parameetritele. Tarkvara rakendab järgmist algoritmi, kus ΔCt (Delta Ct) väärtus saadakse ABL Ct miinus BCR-ABL p190 Ct ning tõhusus (*E*) ja skaleerimisfaktor (*SF*) on partiipõhised väärtused.

Märkus

Protsentuaalne suhe = kasutegur (ΔCt) x skaleerimistegur x 100

Märkus

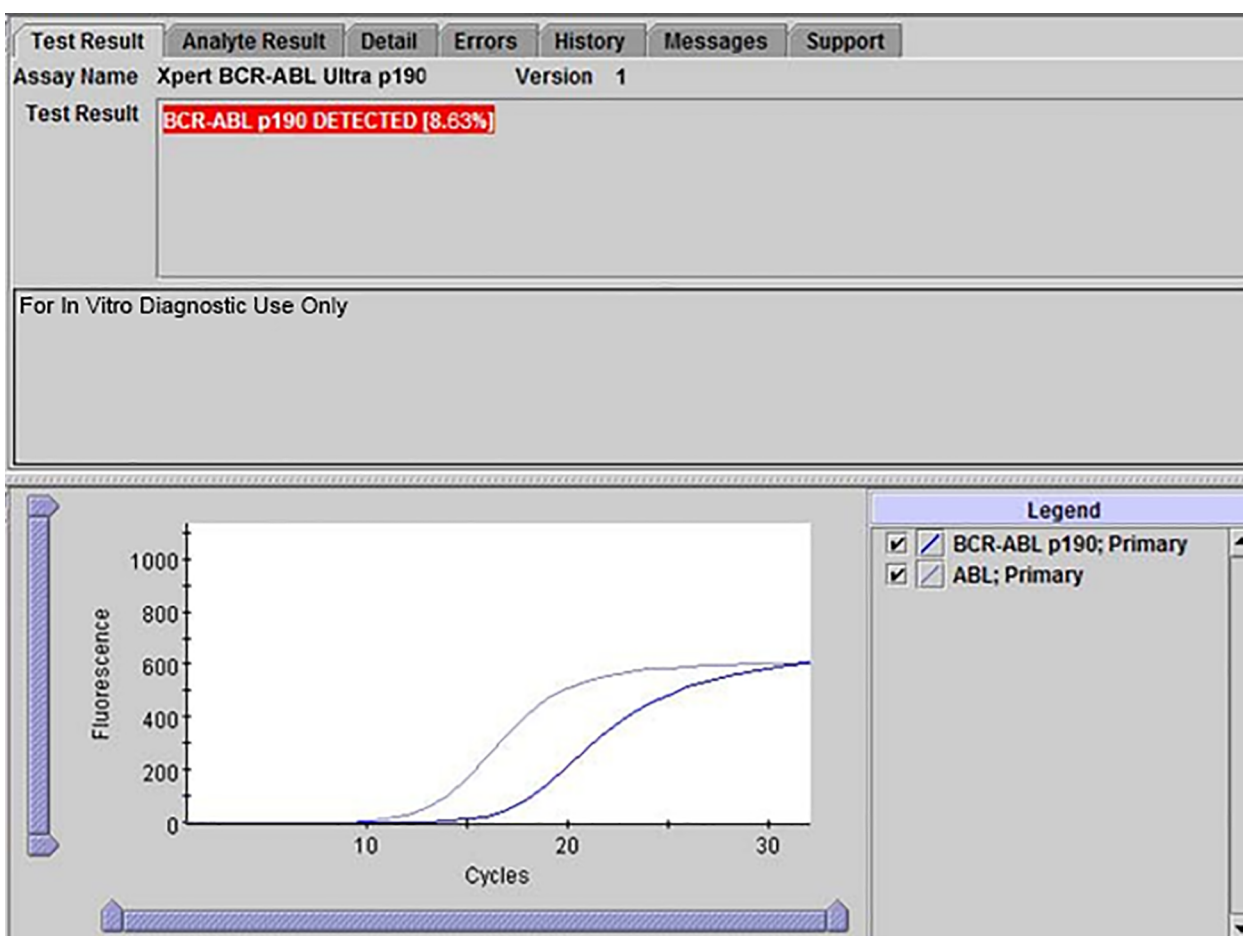
Tõhususe ja skaleerimisteguri väärtused kalibreerivad BCR-ABL1 p190 (e1a2) ja ABL1 transkriptide kvantifitseerimist, et kopeerida sünteetiliste BCR-ABL p190 ja ABL1 RNA *in vitro* transkribeeritud RNA (IVT-RNA) esmaste standardite arv. Tõhususe ja skaleerimisteguri väärtused on sisestatud iga kasseti vöötkoodi. Partii spetsifikatsioonide andmelehed on saadaval Cepheidi tehnilise toe kaudu.

14.1 BCR-ABL p190 TUVASTATUD [#.##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##%])

Tulemuse "BCR-ABL p190 TUVASTATUD [#.##%] (BCR-ABL p190 DETECTED [#.##%])" korral on BCR-ABL p190 tuvastatav, kui BCR-ABL p190 Ct (tsükli lävi) on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui piirväärtus "32" või sellega võrdne ja ABL Ct on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui "18" või sellega võrdne.

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

Tulemus: **BCR-ABL p190 TUVASTATUD [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**. Vt Joonis 2.



Joonis 2. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. BCR-ABL p190 TUVASTATUD [8,63%] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

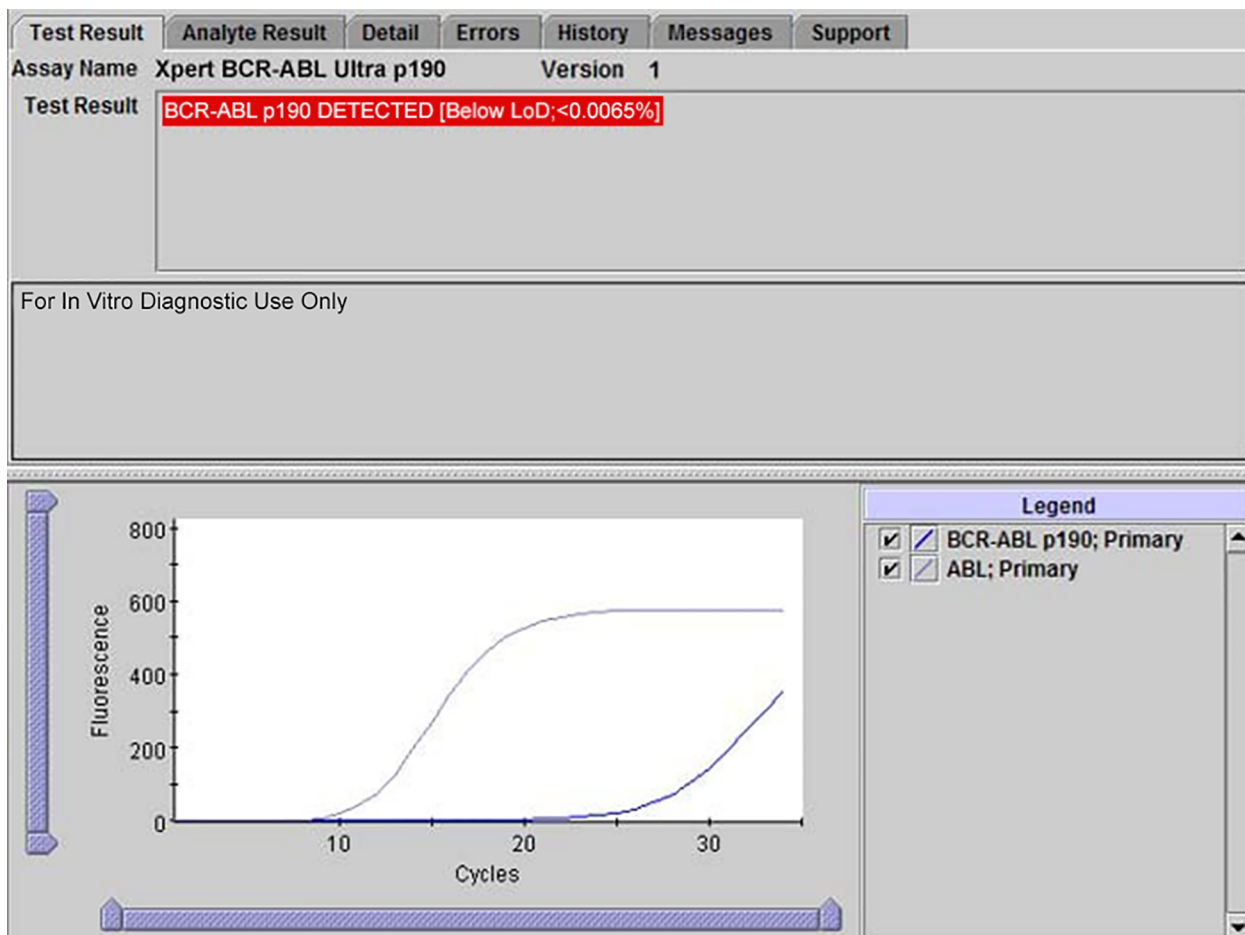
14.2 BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [alla LoD-i; <0,0065%]

BCR-ABL p190 on tuvastatud <0,0065% tasemel.

Tulemuse "BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [alla LoD-i; <0,0065%]" korral on BCR-ABL p190 tuvastatav, kui BCR-ABL p190 Ct (tsükli lävi) on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui piirväärtus "32" või sellega võrdne ja ABL Ct on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui "18" või sellega võrdne.

Näide: ABL Ct = 10,1; BCR-ABL p190 Ct = 24,8; $\Delta Ct = -14,8$
 Partii spetsiifiline $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ suhe} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044\%$ on väiksem kui määratletud testi LoD 0,0065% juures

Tulemus: BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [alla LoD-i; <0.0065%]. Vt Joonis 3.



Joonis 3. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [alla LoD-i; <0,0065%]

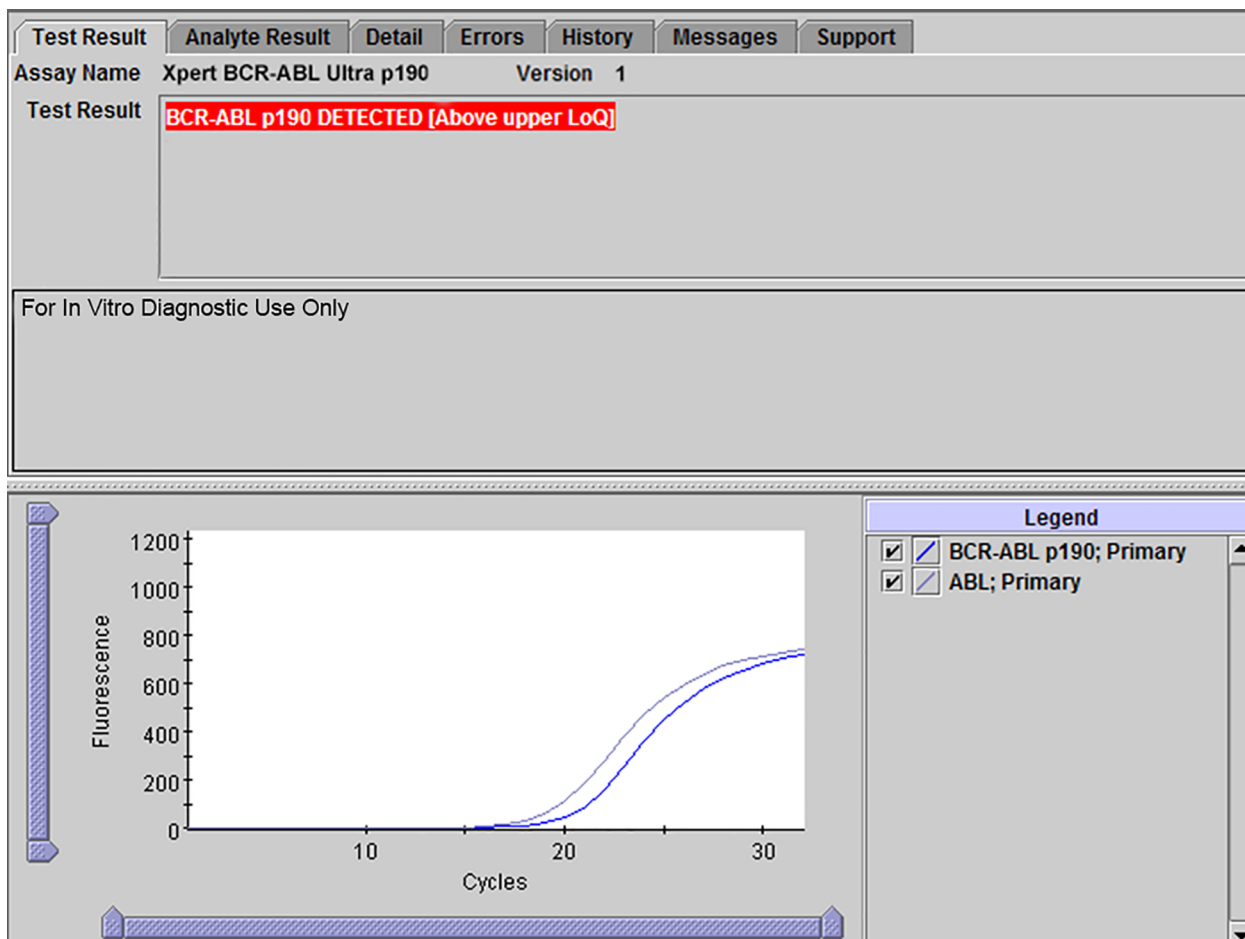
14.3 BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [üle ülemise LoQ-i]

BCR-ABL p190 on tuvastatud >25% tasemel.

Tulemuse "BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [üle ülemise LoQ-i]" korral on BCR-ABL p190 tuvastatud, kui BCR-ABL p190 Ct (tsükli lävi) on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui piirväärtus "32" või sellega võrdne ja ABL Ct on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui "18" või sellega võrdne.

Näide: ABL Ct = 17,2; BCR-ABL p190 Ct = 18,7; $\Delta Ct = -1,6$
 Partii spetsiifiline $E_{\Delta Ct} = 2,05$; $SF = 1,76$
 $\% \text{ suhe} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6\%$ on suurem kui määratletud testi ülemine LoQ
 25% juures

Tulemus: BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [üle ülemise LoQ-i]. Vt Joonis 4.



Joonis 4. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [üle ülemise LoQ-i]

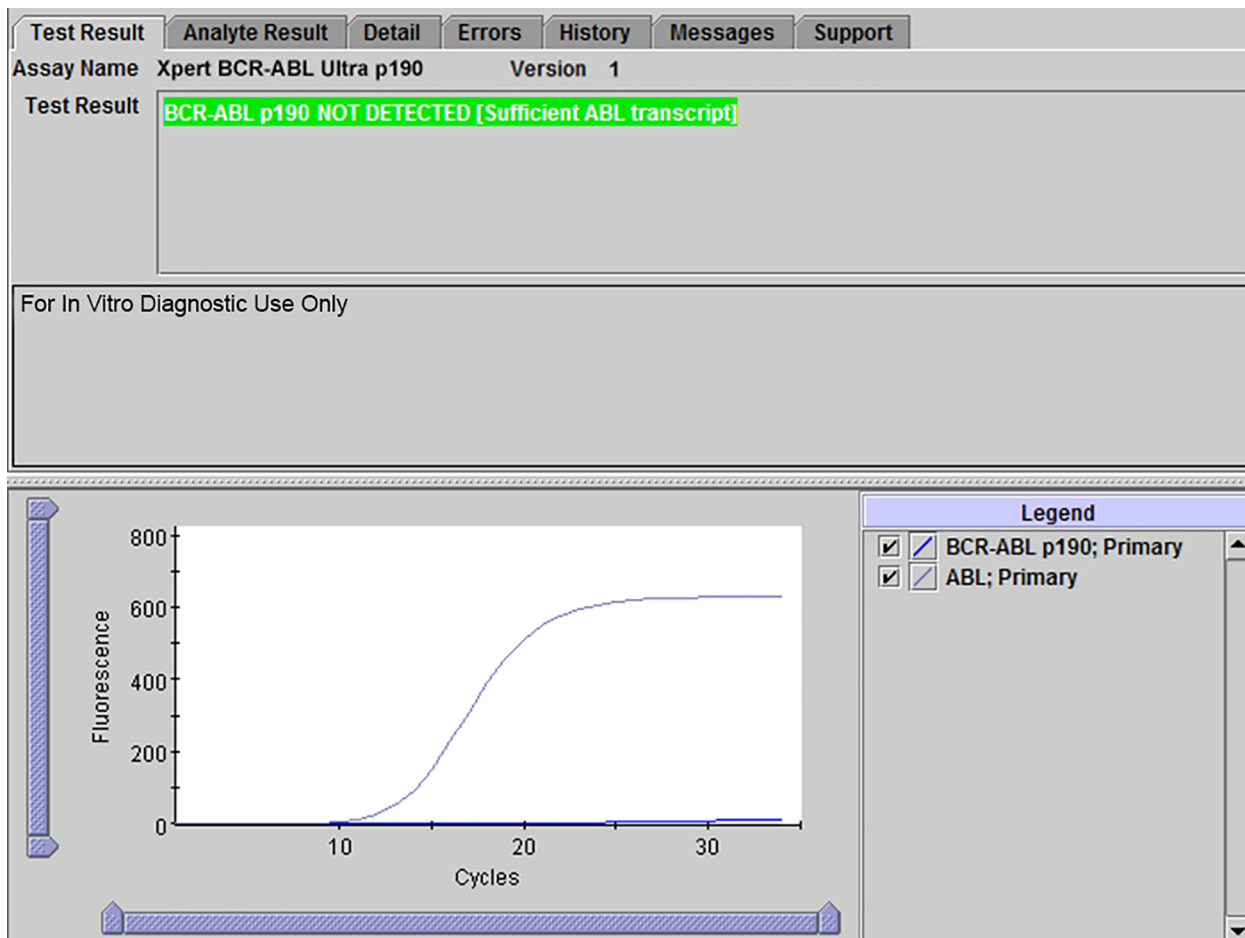
14.4 BCR-ABL p190 EI TUVASTATUD (NOT DETECTED) [Piisav ABL-i transkript]

BCR-ABL p190 ei tuvastatud, kui BCR-ABL p190 Ct oli võrdne "0" või suurem kui "32" ja ABL Ct oli suurem kui "8" ja väiksem kui "18" või sellega võrdne.

Kui BCR-ABL p190 ei ole tuvastatav, kui BCR-ABL p190 Ct on võrdne "0" või suurem kui piirväärtus "32", otsib GeneXpert tarkvara esmalt ABL Ct-d, et kinnitada, kas ABL Ct on suurem kui "8" või sellega võrdne ja väiksem kui "18" või sellega võrdne, et tagada "Piisav ABL-i transkript". Vt Tabel 2.

Näide: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 on väiksem kui "18".

Tulemus: **BCR-ABL p190 EI TUVASTATUD (NOT DETECTED) [Piisav ABL-i transkript]**. Vt Joonis 5.



Joonis 5. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. BCR-ABL p190 EI TUVASTATUD (NOT DETECTED) [Piisav ABL-i transkript]

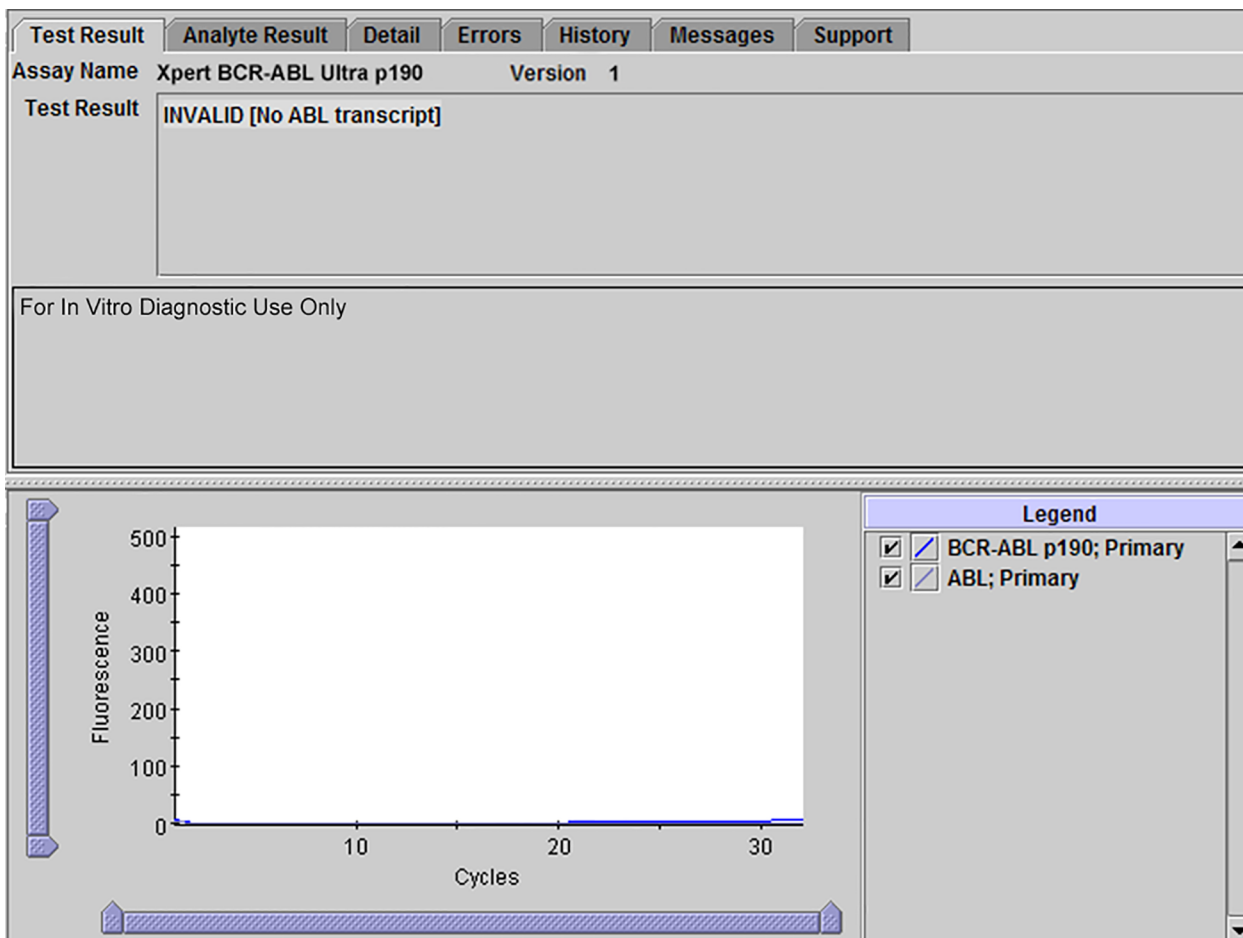
14.5 KEHTETU (INVALID) [ABL-i transkript puudub]

BCR-ABL p190 ei tuvastatud, kui ABL Ct oli võrdne väärtusega "0".

Kui BCR-ABL p190 tuvastatakse või ei tuvastata, otsib GeneXpert tarkvara esmalt ABL Ct-d, et kinnitada, kas ABL Ct on väiksem või võrdne "18", et tagada "piisav ABL-i transkript". Vt Jaotis 16, Tõrkeotsingu juhend.

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

Tulemus: **KEHTETU (INVALID) [ABL-i transkript puudub]**. Vt Joonis 6.



Joonis 6. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. KEHTETU (INVALID) [ABL-i transkript puudub]

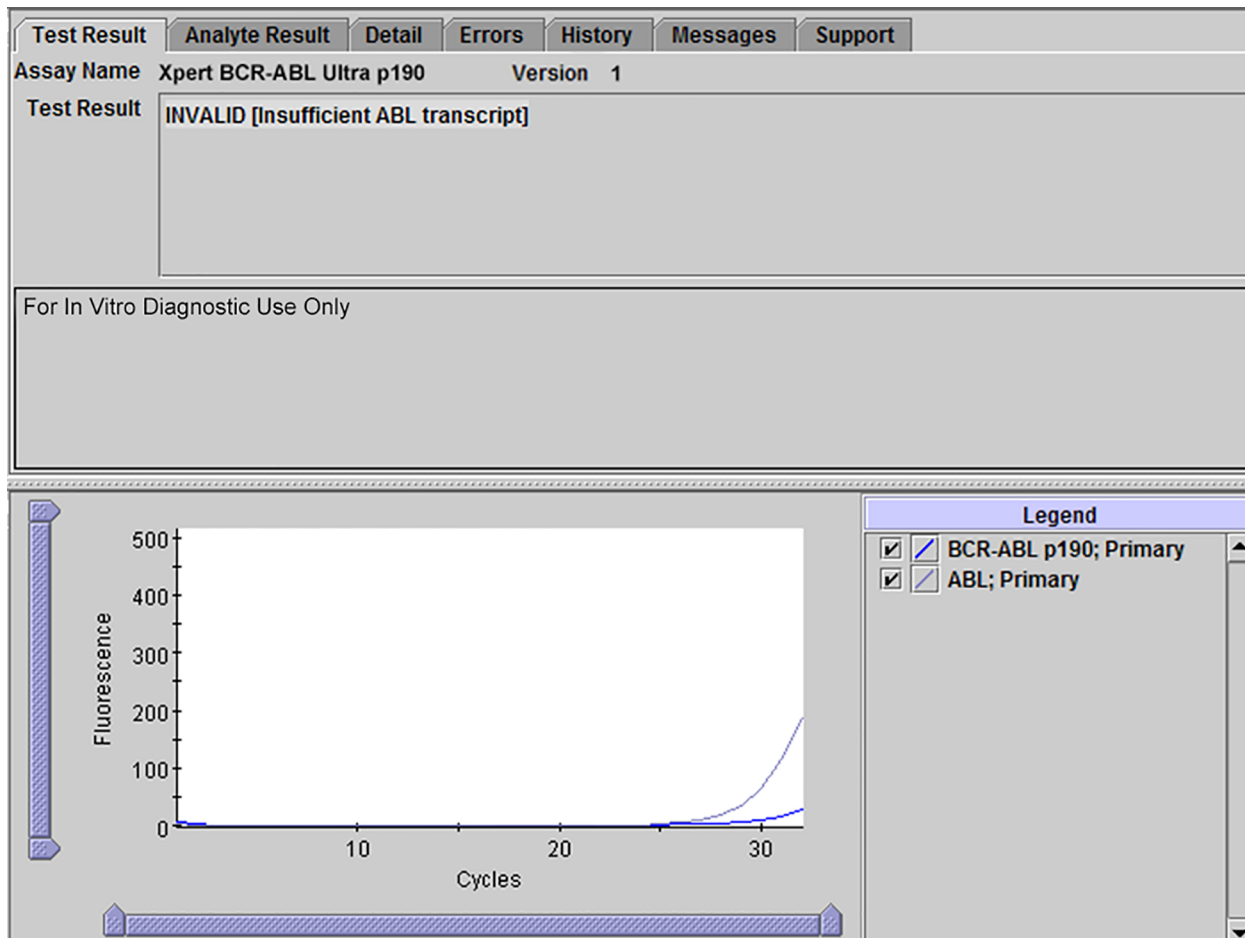
14.6 KEHTETU (INVALID) [Ebapiisav ABL-i transkript]

BCR-ABL p190 ei tuvastatud, kui ABL Ct oli suurem kui "18".

Kui BCR-ABL p190 tuvastatakse või ei tuvastata, otsib GeneXpert tarkvara esmalt ABL Ct-d, et kinnitada, kas ABL Ct on väiksem või võrdne "18", et tagada "piisav ABL-i transkript". Vt Jaotis 16, Tõrkeotsingu juhend.

Näide: BCR-ABL p190 Ct = 31,2; ABL Ct = 28 on suurem kui "18".

Tulemus: **KEHTETU (INVALID) [Ebapiisav ABL-i transkript]**. Vt Joonis 7.



Joonis 7. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. KEHTETU (INVALID) [Ebapiisav ABL-i transkript]

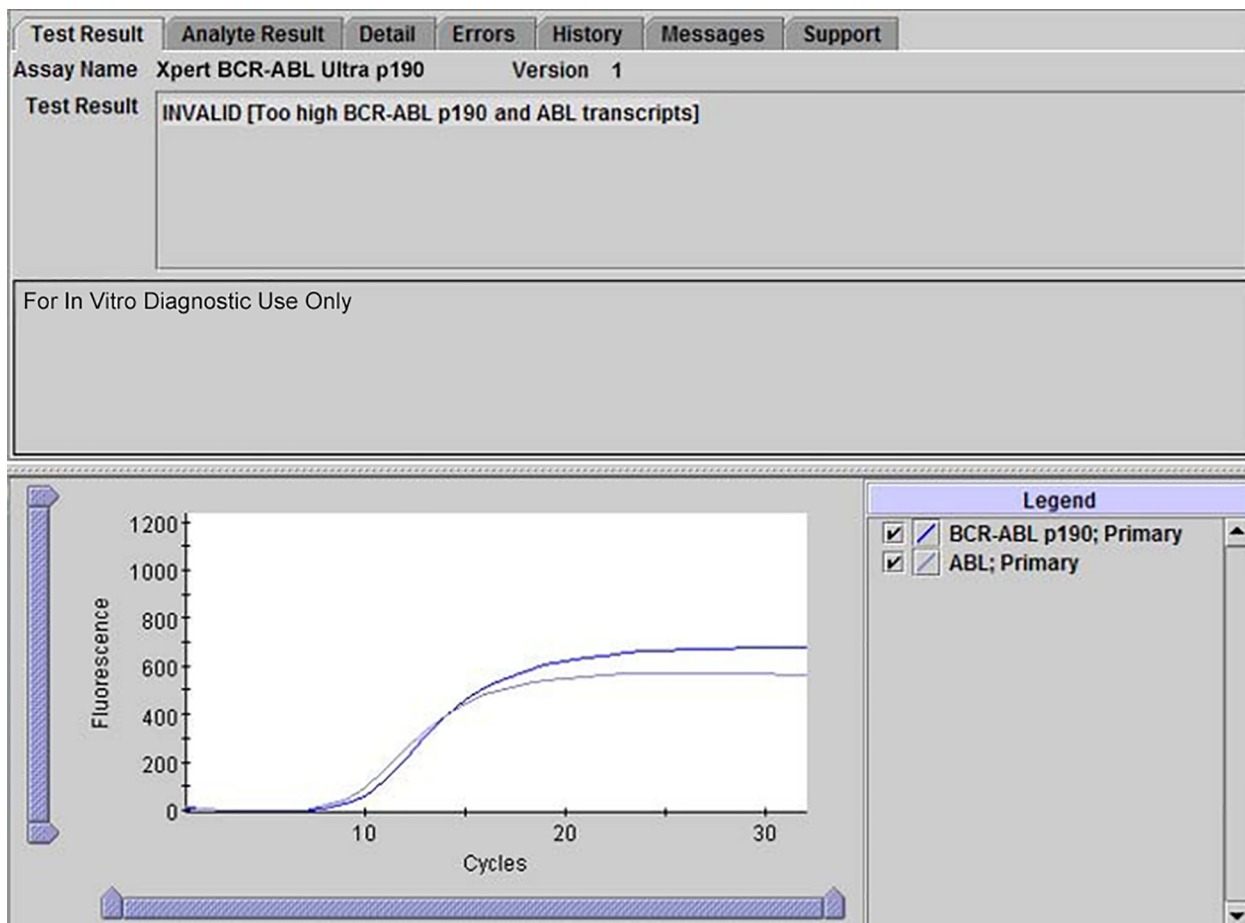
14.7 KEHTETU (INVALID) [Liiga kõrged BCR-ABL p190 ja ABL transkriptid]

BCR-ABL p190 tuvastati nii BCR-ABL p190 kui ka ABL Ct-ga, mis oli väiksem kui "8".

Kui BCR-ABL p190 tuvastatakse või ei tuvastata, otsib GeneXpert tarkvara esmalt ABL Ct-d, et kinnitada, kas ABL Ct on väiksem või võrdne "18", et tagada "piisav ABL-i transkript". Vt Jaotis 16, Tõrkeotsingu juhend.

Näide: BCR-ABL p190 Ct = 7,9; ABL Ct = 7,6 on väiksem kui "8".

Tulemus: **KEHTETU (INVALID) [Liiga kõrged BCR-ABL p190 ja ABL transkriptid]**. Vt Joonis 8.



Joonis 8. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. KEHTETU (INVALID) [Liiga kõrged BCR-ABL p190 ja ABL transkriptid]

14.8 VIGA (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>						

Joonis 9. GeneXpert Dx aken Tulemuste vaatamine. VIGA (ERROR)

15 Piirangud

- Toode on ette nähtud ainult *in vitro* diagnostiliseks kasutamiseks.
- Test ei ole ette nähtud kasutamiseks väliste kalibraatoritega.
- Test ei ole näidustatud türosiinkinaasi inhibiitori (TKI) ravi katkestamise määramiseks ega jälgimiseks pärast ravi katkestamist.
- Testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 toimivust hinnati ainult käesolevas kasutusjuhendis toodud protseduuride abil. Protseduuride muutmine võib testi toimivust muuta.
- See toode on valideeritud EDTA katsutitesse kogutud vere jaoks.
- Ärge kasutage hepariini antikoagulandina, kuna see võib pärssida PCR reaktsiooni.
- Naatriumsitraadi (Na tsitraat), trombotsüütide-leukotsüütide kihtj a luuüdi proovide tüübid ei ole valideeritud.
- Proovide ebaõige kogumine, käitlemine, hoiustamine või segunemine võib põhjustada ebaõigeid testitulemusi. Kasutusjuhendi täpne järgimine on vajalik valede tulemuste vältimiseks.
- Test Xpert BCR-ABL Ultra p190 on mõeldud ainult p190 BCR-ABL fusioontranskripti e1a2 tuvastamiseks. Teiste fusioontranskriptide tuvastamise võimet ei ole hinnatud lisaks käesolevas kasutusjuhendis kirjeldatule. Test ei tuvasta suuri ega mikro murdepunkte, mikrodeletsioone ega mutatsioone.
- Test Xpert BCR-ABL Ultra p190 ei ole ette nähtud e13a2/b2a2 ja e14a2/b3a2 (p210), e19a2 (p230) ega muude väiksemate translokatsioonide tuvastamiseks, mis võivad esineda leukeemiaga patsiendi perifeerses vereproovis.
- Mõnede väga kõrge valgete vereliblede arvuga (üle 30 miljoni raku/ml) proovide puhul võib Xpert BCR-ABL Ultra p190 BCR-ABL p190 või ABL-i ülemäärase taseme tõttu anda tulemuse **KEHTETU (INVALID)** (2. tüüp). Lisateabe osas vt Tabel 2.
- Mõned proovid, mille ABL transkripti tase on väga madal või valgete vereliblede sisaldus on alla 150 000 raku/ml, võivad anda tulemuse **KEHTETU (INVALID)** (1. tüüp). Määratlemata tulemus ei välista väga madalat leukeemiliste rakkude sisaldust patsiendil.
- CML p230 transkript koos e19a2 mikro murdepunktiga võib anda BCR-ABL positiivse tulemuse alla testi LoD (0,0065%), kui seda testitakse kõrgetel sihttasemetel (> 3,52 log üle LoD).

- Mutatsioonid või polümorfismid praimerite või sondide siduvusaladel võivad mõjutada uute või tundmatute variantide tuvastamist ja põhjustada väärtumusi.
- Mõned patsiendid, kellel on väga madal BCR-ABL1 transkripti tase (st alla LoD 0,0065%), võidakse märkida kui **BCR-ABL p190 EI TUVASTATUD (NOT DETECTED) [Piisav ABL transkript]**. Seega ei välista tuvastamata tulemus leukeemiliste rakkude madalat taset patsiendil.
- Test on valideeritud kasutamiseks süsteemil GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Tõrkeotsingu juhend

Tabel 2. Tõrkeotsingu juhend

Testi tulemus	Võimalikud põhjused	Soovitused
KEHTETU (INVALID)	1. tüüp: endogeense kontroll ABL-i rike: <ul style="list-style-type: none"> • proovi halb kvaliteet • RT-PCR inhibitsioon • kui ABL Ct > 18 ja/või lõpp-punkt < 200 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollige proovi kvaliteeti (nt proovide säilitamise nõue on ületatud, sh aeg ja temperatuur). • Korrake testi originaalprooviga (kui see on saadaval) või allesjäänud lüsaadiga ja uue kassetiga, järgides toimingut, mis on kirjeldatud jaotises Jaotis 17.1 VIGA (ERROR) või KEHTETU (INVALID) (1. tüüp) uuesti testimise protseduur.
	2. tüüp: BCR-ABL transkripti taset ei saa määrata, kuna proov sisaldab liigset BCR-ABL p190 ja/või ABL transkripte (Ct < 8)	Korrake testi originaalprooviga (kui see on saadaval) või allesjäänud lüsaadiga ja uue kassetiga, järgides toimingut, mis on kirjeldatud jaotises Jaotis 17.2 VIGA (ERROR) (kood 2008) või KEHTETU (INVALID) (2. tüüp) uuesti testimise protseduur.
VIGA (ERROR) (Kood 2008)	Rõhk ületab piiri (veateade 2008)	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollige proovi kvaliteeti • Kontrollige, kas valgete vereliblede arv on oluliselt suurenenud • Korrake testi originaalprooviga (kui see on saadaval) või allesjäänud lüsaadiga ja uue kassetiga, järgides toimingut, mis on kirjeldatud jaotises Jaotis 17.2 VIGA (ERROR) (kood 2008) või KEHTETU (INVALID) (2. tüüp) uuesti testimise protseduur.
VIGA (ERROR) (Kood 5006, 5007, 5008, ja 5009) ^a	Sondikontroll nurjus	Korrake testi originaalprooviga (kui see on saadaval) või allesjäänud lüsaadiga ja uue kassetiga, järgides toimingut, mis on kirjeldatud jaotises Jaotis 17.1 VIGA (ERROR) või KEHTETU (INVALID) (1. tüüp) uuesti testimise protseduur.
TULEMUS PUUDUB (NO RESULT)	Andmete kogumise tõrge. Näiteks peatas operaator poolelioleva testi või tekkis elektrikatkestus.	Korrake testi originaalprooviga (kui see on saadaval) või allesjäänud lüsaadiga ja uue kassetiga, järgides toimingut, mis on kirjeldatud jaotises Jaotis 17.1 VIGA (ERROR) või KEHTETU (INVALID) (1. tüüp) uuesti testimise protseduur.

^a See ei ole ammendav VIGA (ERROR) koodide loend.

17 Kordustestimised

17.1 VIGA (ERROR) või KEHTETU (INVALID) (1. tüüp) uuesti testimise protseduur

Testige uuesti proove, mille tulemus on **VIGA (ERROR)** või **KEHTETU (INVALID)**, kuna ABL-i tsükli lävi (Ct) ületab maksimaalse kehtiva Ct piirväärtuse (Ct > 18) või lõpp-punkt on allpool läve seadistust (< 200). Vt ka Tabel 2-te.

1. Mõõtke vereproovi mahtu.

- Kui saadaval on *piisav* kogus vereproovi, testige uuesti algsest vereproovi kogumiskatsutist, järgides jaotises Jaotis 11.2.1 kirjeldatud protseduuri.
- VÕI-
- Kui vereproovi maht on *ebapiisav*, saab uuesti testida allesjäänud lüsaadiga jaotises Jaotis 11.2.1 sammus 12.
 - a. Kui jaotise Jaotis 11.2.1 sammus 12 allesjäänud lüsaati hoitakse külmutatuna, sulatage see enne kasutamist toatemperatuurini.
 - b. Veenduge, et lüsaat on hästi segatud, segades proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit ja jätke see 3 minutiks kõrvale, et mullid settiksid. Minge 2. sammu juurde.

2. Kandke 1 ml allesjäänud lüsaati uude 50 ml koonilisse katsutisse.

3. Lisage uude lüsaati sisaldavasse koonilisse tuubi 1,5 ml lüüsireagenti (LY).

4. Lõpliku lüsaadi valmistamiseks järgige samme 14–17 Jaotis 11.2.1-s.

5. Avage kassett, tõstes kasseti kaas üles ja kandke kogu pesureagenti (1) ampulli sisu pesureagenti kambrisse (väikese avaga). Vt Joonis 1.

6. Pipeteerige kogu ettevalmistatud proovi sisu proovikambrisse (suur ava). Vt Joonis 1.

7. Sulgege kasseti kaas. Käivitage test (vt Jaotis 11.4).

17.2 VIGA (ERROR) (kood 2008) või KEHTETU (INVALID) (2. tüüp) uuesti testimise protseduur

Testige uuesti proove, mille BCR-ABL ja/või ABL transkripti tase on alla kehtiva minimaalse Ct piirväärtuse (Ct < 8) ja/või kui rõhupiir on ületatud. Vt ka Tabel 2-te.

1. Lisage uue 50 ml koonilise katsuti põhja 100 µl PK-d (proteinaas K).

2. Mõõtke vereproovi mahtu.

- Kui saadaval on *piisav* kogus vereproovi, testige uuesti algsest vereproovi kogumiskatsutist. Veenduge, et vereproov on hästi segunenud, pöörates verevõtukatsutit vahetult enne pipeteerimist 8 korda ümber. Minge 3. sammu juurde.
- VÕI-
- Kui vereproovi maht on *ebapiisav*, saab uuesti testida allesjäänud lüsaadist jaotises Jaotis 11.2.1 sammus 12.
 - a. Kui jaotise Jaotis 11.2.1 sammus 12 allesjäänud lüsaati hoitakse külmutatuna, sulatage see enne kasutamist toatemperatuurini. Kui kasutatakse jahutatud lüsaati, laske sellel enne kasutamist toatemperatuurini soojeneda.
 - b. Veenduge, et lüsaat on hästi segatud, segades proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 10 sekundit ja jätke see 3 minutiks kõrvale, et mullid settiksid. Minge 3. sammu juurde.

3. Proteinaas K-d juba sisaldavasse katsutisse lisage 50 µl algset vereproovi, kui see on saadaval, või 80 µl allesjäänud lüsaati Jaotis 11.2.1 sammust 12.

4. Segage proovi keerissegistiga maksimaalsel seadistusel pidevalt 3 sekundit.

5. Inkubeerige toatemperatuuril 1 minut.

6. Lõpliku lüsaadi valmistamiseks järgige samme 6–13 Jaotis 11.2.2-s.

7. Avage kassett, tõstes kasseti kaas üles ja kandke kogu pesureagenti (1) ampulli sisu pesureagenti kambrisse (väikese avaga). Vt Joonis 1.

8. Pipeteerige kogu ettevalmistatud proovi sisu proovikambrisse (suur ava). Vt Joonis 1.

9. Sulgege kasseti kaas. Käivitage test (vt Jaotis 11.4).

18 Oodatavad väärtused

Xpert BCR-ABL Ultra p190 vahemik hõlmab peamisi kliinilisi otsustuspunkte KML ja ALL jälgimiseks. Oodatavad väärtused on väljendatud BCR-ABL p190 mRNA (e1a2) ja ABL mRNA suhtena ning jäävad vahemikku 0,0065% kuni 25%. Sellest vahemikust madalamad mõõtmised on teatatud kui tuvastamata või allpool tuvastuspiiri (LoD). Sellest vahemikust kõrgemad mõõtmised on esitatud kvantitatiivset piiri (LoQ) ületavatena. Vt üksikasjade osas Jaotis 14-te.

19 Kliiniline toimivus

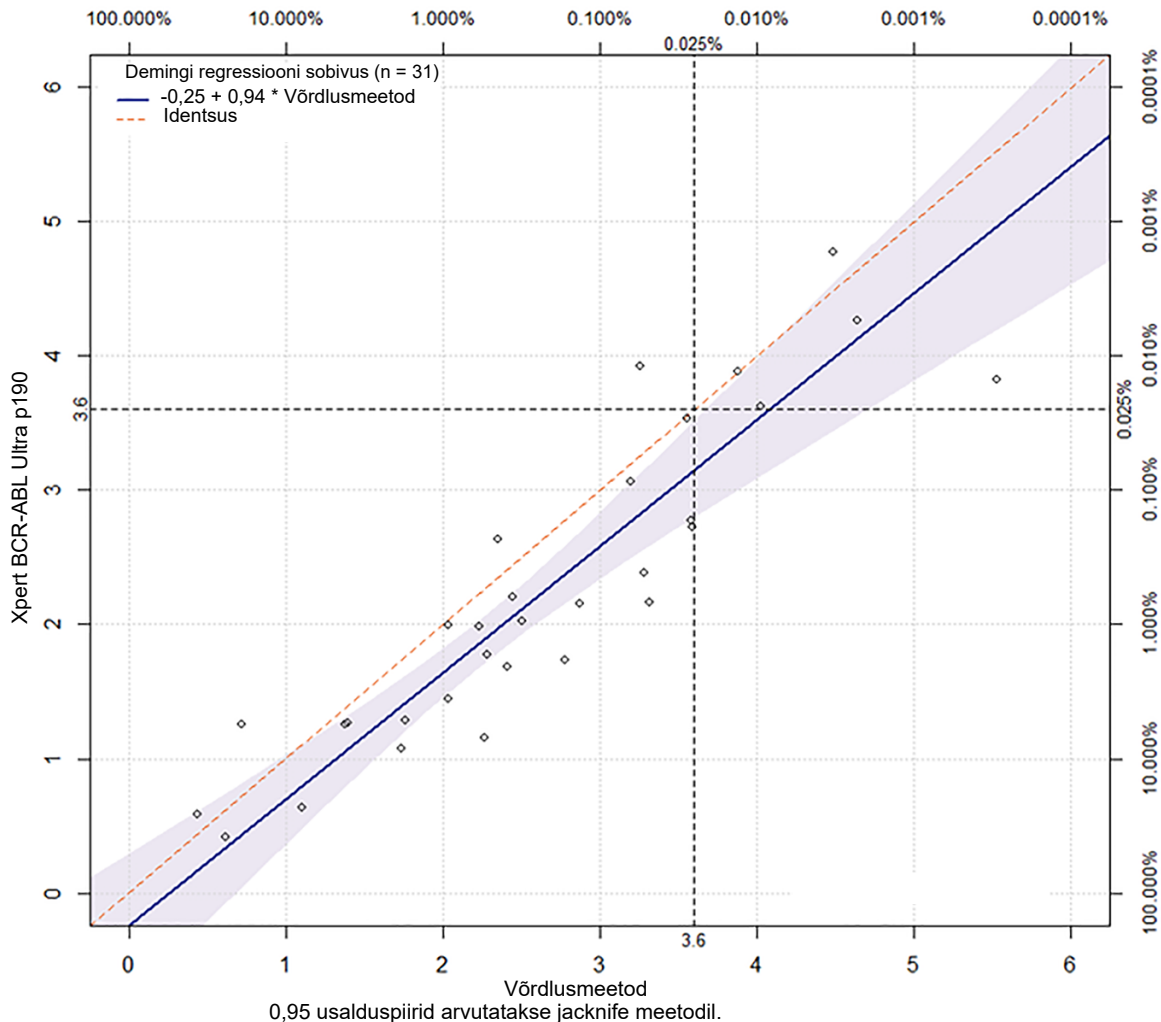
Testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 kliinilist toimivust hinnati kolmes USA asutuses mitme keskuselise kliinilise uuringu osana. Uuring viidi läbi, kasutades ravi jälgimise ajal prospektiivselt kogutud EDTA perifeerse vere (PB) proove ägeda lümfoblastse leukeemia (ALL) ja kroonilise müeloidleukeemia (CML) patsientidelt. Lisaks hõlmas uuring allesjäänud proove, mida säilitati külmutatud kliiniliste lüsaatidena, mis valmistati samast patsiendipopulatsioonist pärit EDTA PB-st. Testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 toimivust võrreldi molekulaarse testiga, mis tuvastab ja kvantifitseerib mRNA transkripte p190 [t(9;22)(q34;q11)] positiivsete CML ja ALL patsientide jaoks, kes ekspresseerivad BCR-ABL1 fusioontranskripti tüüpi e1a2 ja kasutab ABL-i endogeense kontroll-mRNA transkriptina.

Sellesse uuringusse kaasati kokku 47 proovi. Nendest 47 proovist 9 oli RNA saagisega < 100 ng/ml ja need jäeti analüüsides välja. Kokku jäeti välja 9 proovi, jättes lõplikku andmekogumisse 38 proovi. Oluline on märkida, et kõik 9 välja jäetud proovi andsid kehtivaid testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 tulemusi.

Koguti sellesse uuringusse kaasatud 38 proovi isiku vanus ja sugu. Proovid koguti 25 mehelt (65,8%) ja 13 naiselt (34,2%). Kõik proovid olid 20–88-aastastelt patsientidelt, keskmine vanus 54,5 aastat. Kaksikümmend kolm (61%) proovi koguti patsientidelt, kellel oli diagnoositud ALL, ja 15 (39%) proovi koguti patsientidelt, kellel oli diagnoositud KML.

38 sobivast proovist jäeti Demingi regressioonist välja seitse (7) proovi, kuna need olid vähemalt ühes testis negatiivsed. Demingi regressioonianalüüsi kaasati kolmkümmend üks proovi mõlema testi kvantitatiivses vahemikus.

Protsentuaalse suhte (PR) tulemuste Demingi regressioonianalüüs näitab PR mõõtmise osas head korrelatsiooni Xpert BCR-ABL Ultra p190 ja võrdlusmeetodi mõõtmiste vahel. Vabaliige oli 0,01 ja kalle 1,08; mõlemad vastasid sobilikuskriteeriumidele. Pearsoni r oli 0,814. PR-andmete jaotuse normaliseerimiseks viidi läbi logi vähendamine (LR). Viidi läbi Demingi regressioonianalüüs LR-mõõtmistega ja esitati allpool Joonis 10-s.



Joonis 10. Demingi regressioon LR jaoks

Joonis 10 näitab kõrget korrelatsiooni Xpert BCR-ABL Ultra p190 ja võrdlusmeetodi testide vahel LR mõõtmiseks. Demingi regressiooni kalle on 0,94 ja vabaliige -0,25. Demingi regressiooni tulemused LR väärtuste jaoks vastasid ka vabaliikme ja kalde sobilikkuse kriteeriumidele. Üldine korrelatsioon (Pearson) $r=0,904$ oli kõrge.

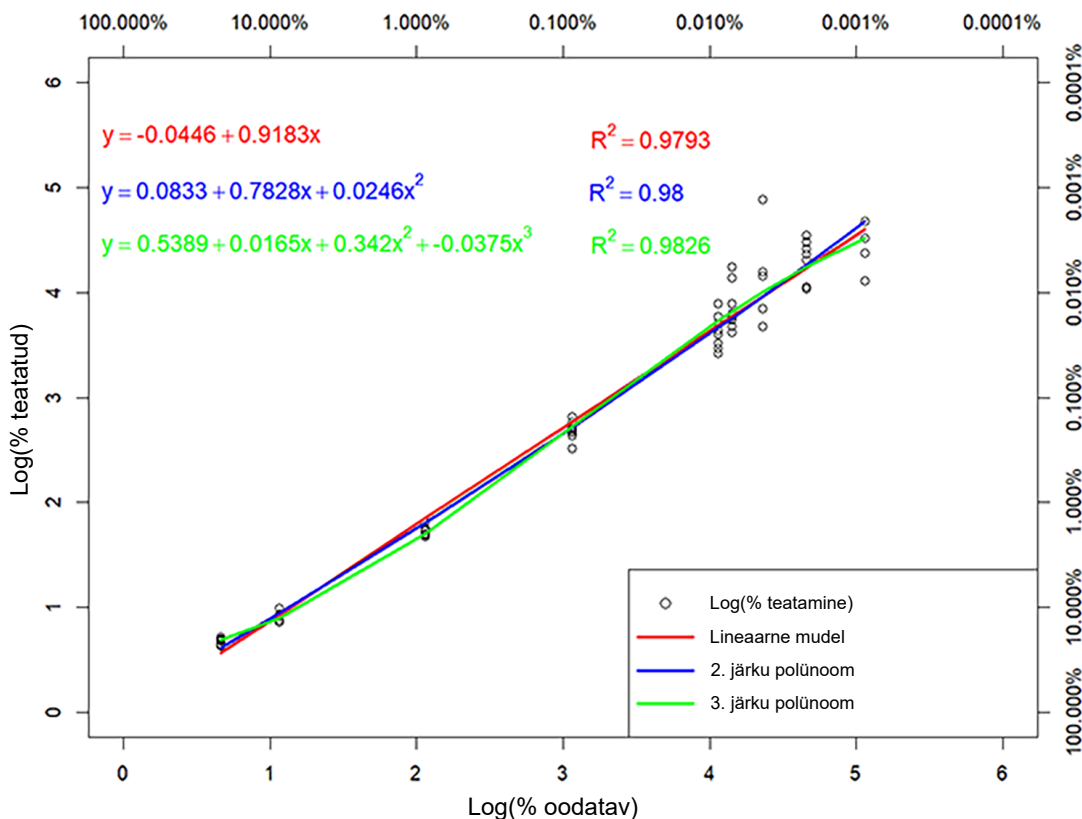
Positiivne prognoositud nihe 0,01 protsentides (LR: -0,39) ja jaotus näitavad, et enamiku proovide puhul mõõdab test Xpert p190 transkripti kõrgemat kontsentratsiooni võrreldes võrdlusseadmega. Test Xpert BCR-ABL Ultra p190 näitas kõrget korrelatsiooni 0,904 võrdlusseadmega ja sellel oli LR-mõõtmiste põhjal väike nihe. Selles uuringus täheldatud määratlemata määr oli 0% ja samuti oli täidetud sobilikkuskriteeriumid määratlemata jaoks $\leq 5\%$. Test Xpert BCR-ABL Ultra p190 näitas vastuvõetavat kooskõla võrdlusseadmega, nagu näitas kalle ja vabaliige Demingi regressioonianalüüsis.

20 Analüütiline toimivus

20.1 Lineaarne/dünaamiline vahemik

Linearsust hinnati väiksema murdepunkti e1a2 jaoks, kasutades kogu RNA-d ALL SUP-B15 rakuliinist. BCR-ABL p190 transkripti kogu RNA lahjendati ALL-negatiivsest kliinilisest proovist valmistatud taustlisaadis sihtvahemikus ~25% kuni 0,001% (LR [logaritmiline vähenemine] 0,60 kuni LR5). Paneeli liikmeid, sh negatiivset taset, testiti kahe testikomplekti partiiga, 4 replikaadina komplekti partii kohta.

Testimine ja statistilised analüüsid viidi läbi vastavalt standardile CLSI EP06-A. Lineaarne regressioonanalüüs viidi läbi esimest, teist ja kolmandat järku polünoomide jaoks. e1a2 murdepunkti tulemus loeti lineaarseks, kui polünoomi regressioonikoefitsiendid olid ebaolulised (p-väärtused > 0,05). Lineaarse regressiooni kõver on näidatud allpool Joonis 11-s.



Joonis 11. Murdepunkti transkripti e1a2 lineaarsed regressioonikõverad

Lineaarse mudeli hinnangulised regressiooni vabaliikmed, kalded ja R² väärtused on näidatud Tabel 3-s.

Tabel 3. Regressioonikoefitsiendid lineaarsest mudelist

Murdepunkt	Vabaliige	Kalle	R ²
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

Andmed ühiselt toetavad lineaarsuse vaatlust vahemikus ~25%/LR 0,60 kuni 0,001%/LR5 maksimaalse SD-ga 0,26. Esitatav vahemik ulatub lineaarsuse piiridest 25%/LR0,6 kuni LOQ-ni 0,0065%/LR4,19.

20.2 Analüütiline tundlikkus (tuvastuspiir, kvantifitseerimise piir, tühja proovi piir)

Tuvastuspiir (LoD) hinnati e1a2 murdepunkti jaoks, testides ALL positiivsete kliiniliste proovide seerialahjendusi [>10%]. Andmed lahjenduste lõikes koguti ja LoD hinnati probiti regressioonianalüüsi abil. Saadud analüüs andis e1a2 murdepunkti hinnanguliseks LoD-ks 0,0070%.

LoD kontrolliti CLSI juhendis EP17-A2 (Tabel 4) kirjeldatud mitteparameetrilise meetodi kohandamisega. Kolm ainulaadset ALL positiivset proovi, mis esindavad e1a2 murdepunkti, lahjendati sihttasemeni 0,0065%. Kakssada viisteist replikaati testiti 4 operaatori poolt kolmes testikomplekti partiiis 3 päeva jooksul.

Tabel 4. Kinnitatud tuvastuspiir %

Murdepunkt	Positiivsed/replikaadid	Positiivsete %	Keskmine % suhe
e1a2	206/215	96,0%	0,0065%

Xpert BCR-ABL Ultra p190 e1a2 LoD on 0,0065%.

Kvantifitseerimise piir (LoQ) hinnati LoD ja lineaarsusuringutest saadud andmete põhjal. Protsentuaalsete BCR-ABL p190/ABL väärtuste keskmine ja standardhälve arvutati replikaatide jaoks, mis olid võrdsed LoD tasemega või sellest kõrgemad positiivsusega 95% või rohkem. LoQ on teatud kui minimaalne % BCR-ABL p190/ABL raporteerimine, mida saab usaldusväärselt kvantifitseerida ja mis vastab täpsuse eesmärgile tuvastada e1a2 transkript positiivsusega, mis on suurem või võrdne 95% ja logaritmi vähendamise (LR) standardhällbega $\leq 0,36$ LR. Testi LoQ on piiratud testi LoD-ga; seetõttu määrati LoQ võrdseks LoD-ga, 0,0065%. Tulemusi hinnati ka standardhällbe (SD) $\leq 0,36$ LR aktsepteerimiskriteeriumite alusel ja need olid aktsepteerimiskriteeriumide piires.

Tühja proovi piiri (LoB) uuring viidi läbi selleks, et hinnata kõrgeimat % BCR-ABL p190/ABL suhet, mis on tõenäoliselt tuvastatud $\geq 95\%$ p190-negatiivsetest täis-EDTA vereproovidest. Testi LoB määrati 387 kehtivast andmepunktist tsenseerimata mitteparameetriselises analüüsis, nagu on kirjeldatud dokumendis CLSI EP17-A2, et hinnata LoB väärtuseks 0,00032% BCR-ABL p190/ABL.

20.3 Analüütiline spetsiifilisus

Testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 analüütilist spetsiifilisust hinnati kahekümne (20) terve doonori (mitte-CML ja mitte-ALL) EDTA täisvere proovide testimisega. Iga proovi testiti neljas korduses.

BCR-ABL p190 signaal tuvastati ühes 80 replikaadist, mis näitab, et testis Xpert BCR-ABL Ultra p190 oli BCR-ABL p190 transkripti analüütiline spetsiifilisus 98,8%.

20.4 Kontaminatsiooni ülekandumine

Viidi läbi uuring, et näidata, et ühekordselt kasutatavad iseseisvad GeneXpert kassetid hoiavad ära saastumise ülekandumise kassetidest, mis töötavad järjestikku samas moodulis. Selle demonstreerimiseks töödeldi negatiivseid proove, millele järgnesid samas GeneXpert moodulis väga kõrgelt positiivsed proovid. See uuring hõlmas **NEGATIIVSE (NEGATIVE)** EDTA normaalse proovi (ALL-negatiivne veri) töötlemist samas GeneXpert moodulis vahetult pärast kõrgelt **POSITIIVSE (POSITIVE)** proovi (simuleeriti ALL-positiivset verd), mille ALL-negatiivsesse verre oli lisatud SUP-B15 rakud, et saada kontsentratsioon $\geq 10\%$. Testimiskeemi korrati iga proovi puhul 10 korda, alustades ja lõpetades negatiivsega, kahel GeneXpert moodulil, mille tulemusena saadi 21 negatiivset ja 20 positiivset mooduli kohta. Kõik kakskümmend BCR-ABL p190 positiivset proovi märgiti õigesti kui **BCR-ABL p190 TUVASTATUD (DETECTED) [#.##%]**, samas kui kõik kakskümmend üks BCR-ABL p190 negatiivset proovi märgiti õigesti kui **BCR-ABL p190 EI TUVASTATUD (NOT DETECTED) [Piisav ABL transkript]**.

20.5 Potentsiaalselt segavad ained

Selles uuringus hinnati viit ainet, mis võivad esineda EDTA täisvereproovides ja mis võivad testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 läbiviimist häirida. Testitud ühendid ja tasemed (vt Tabel 5) põhinesid CLSI dokumendi EP07-A2 juhistel. Häireid testiti ALL EDTA täisvereproovide taustal, mis olid koostatud ALL SUP-B15 rakkudega, esindades kolme taset viie prooviga taseme kohta: >1%, 0,1–0,02% ja negatiivne. Testi kontrollid koosnesid SUP-B15 rakkudest EDTA täisveres vastaval BCR-ABL p190 transkripti tasemel ilma segava ainet. Iga ALL proovi testiti viie individuaalse interferentsi puudumisel ja juuresolekul 4 replikaati seisundi kohta.

Aine loeti mittehäirivaks, kui selle juuresolekul oli täheldatud keskmine % suhe kontrollrühmaga võrreldes 3-kordse erinevusega.

Ühegi selles uuringus hinnatud segava aine puhul ei täheldatud testile Xpert BCR-ABL Ultra p190 kliiniliselt olulist pärssivat toimet. Kuigi mõnedes testitud tingimustes täheldati mõningast varieeruvust ja statistiliselt olulisi erinevusi (p -väärtus <0,05), jäid testi- ja kontrolltingimuste protsendimäärad vastuvõetavasse 3-kordsesse vahemikku.

Tabel 5. Testitud potentsiaalselt segavad ained kasutades testi Xpert BCR-ABL Ultra p190

Segavad ained	Testitud kontsentratsioon
Konjugeerimata bilirubiin	20 mg/dl
Kolesterool, üld	500 mg/dl
Triglütseriidid, üld (lipiidid)	3000 mg/dl
Hepariin	3500 U/l
EDTA (lühike tõmme)	900 mg/dl

21 Reprodutseeritavus ja kordustäpsus

Testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 reprodutseeritavust ja kordustäpsust hinnati mitmekeskuselises uuringus vastavalt standardile CLSI EP05-A3, „Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline” ja CLSI EP15-A3, „User Verification of Performance for Precision and Trueness, Approved Guideline.”

Tabel 6 näitab viiest proovist koosnevat paneeli, mis valmistati ette ja kaasati sellesse uuringusse.

Tabel 6. Reprodutseeritavuse paneel testi Xpert BCR-ABL Ultra p190 jaoks

Proovi nr	Paneeli kirjeldus	Tuvastatud BCR-ABL p190/ABL tase (protsentuaalne suhe)
1	LR1: e1a2	~10%
2	LR2: e1a2	~1%
3	LR3: e1a2	~0,1%
4	LR3.7: e1a2	~0,02%
5	Negatiivne	Ei tuvastatud

Iga viit paneeliliiget testiti kahes korduses kaks korda päevas kuuel erineval päeval kahe erineva operaatori poolt kolmes erinevas laboris. Kasutati kolme Xpert BCR-ABL Ultra p190 komplekti partiid ja iga operaator tegi testimise ühe partiiga (3 laborit x 2 operaatorit x 3 partiid x 2 päeva (2 päeva testimist kassetipartii kohta) x 2 analüütsükli x 2 replikaati = 144 replikaati / paneeli liige).

Tabel 7. Standardhälve ja variatsioonikordaja (CV) koos protsendisuhetega (PR)

Paneeli liige	N	Keskmine	Labor		Op		Partii		Päev		Analüüsit-sükkel		Testi sees		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (suhe ~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 (suhe ~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 (suhe ~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 (suhe ~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 Üks proov andis nii testimisel kui ka kordustestimisel määratlemata tulemuse.

Kvantitatiivsetest väärtustest teatava protsentuaalse suhte koguvariatsioonikordaja (CV%) oli positiivsete proovide puhul vahemikus 25,53 kuni 77,30. PR-aruandluse väärtuste dispersioonikomponent ei ületanud 50% kogu testi dispersioonist järgmiste tegurite puhul: Laborist laborisse, operaatorilt operaatorile, päevast päeva ja tsüklilt tsükklisse. Keskmise PR kvantitatiivse väärtuse dispersioonianalüüs andis sarnaseid tulemusi.

Tabel 8. Logaritmilise reduktsiooni (LR) standardhälve ja variatsioonikordaja (CV)

Paneeli liige	N	Keskmine	Labor		Op		Partii		Päev		Analüüsit-sükkel		Testisene		Kokku	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (suhe ~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 (suhe ~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 (suhe ~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 (suhe ~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 Üks proov andis nii testimisel kui ka kordustestimisel määratlemata tulemuse.

Koguvariatsioonikordaja (CV) protsent LR-i kvantitatiivsetest väärtustest oli positiivsete proovide puhul vahemikus 26,17 kuni 88,68.

22 Viited

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*. 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). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (lähtuda uusimast redaktsioonist).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU MÄÄRUS (EÜ) nr 1272/2008, 16. detsember 2008, mis käsitleb ainete ja segude klassifitseerimist, märgistamist ja pakendamist ning millega muudetakse direktiive 67/548/EMÜ ja 1999/45/EÜ ja tunnistatakse need kehtetuks ning muudetakse määrust (EÜ) 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 Cepheidi peakontorite aadressid

Ettevõtte peakontor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Tel: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Euroopa peakontor

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Tel: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Tehniline abi

Enne Cepheidi tehnilise toe poole pöördumist koguge järgmine teave.

- Toote nimetus
- Partii number
- Instrumendi seerianumber
- Veateated (olemasolu korral)
- Tarkvaraversioon ja olemasolu korral arvutihoolduse sildi number

USA




















Tel: + 1 888 838 3222
E-post : techsupport@cepheid.com

Prantsusmaa

Tel: + 33 563 825 319
E-post : support@cepheideurope.com

Kõigi Cepheidi tehnilise toe kontorite kontaktandmed on saadaval meie veebisaidil: www.cepheid.com/en_US/support/contact-us.

25 Sümbolite tabel

Sümbol	Tähendus
	Katalooginumber
	CE-märgis – vastavus Euroopa nõuetele
	<i>In vitro</i> diagnostiline meditsiiniseade
	Partii kood
	Korduvalt mitte kasutada
	Aegumiskuupäev
	Hoiatus
	Juhinduge kasutusjuhendist
	Tootja
	Tootmisriik
	Sisaldab piisavalt <i>n</i> testi jaoks
	Kontroll
	Temperatuuripiirang
	Bioloogilised ohud
	Tuleohtlikud vedelikud
	Reproduktiiv- ja elunditoksilisus
	Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses
	Volitatud esindaja Šveitsis
	Importija



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Tel: + 1 408 541 4191

Faks: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Tel: + 33 563 825 300

Faks: + 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 Redaktsioonijalugu

Muudatuste kirjeldus: Red. 302-6673 B kuni C

Eesmärk: Kasutusjuhendi uuendused

Jaotis	Muudatuse kirjeldus
8.3	Lisati hoiatus, et kassette ei tohi kasutusest kõrvaldamiseks avada ega muuta.
11.2.1	Uuendati märkust allesjäänud lüsaadi kohta.
17	Uuendati kordustesti juhiseid ja parandati jaotiste viited.
19	Uuendati diagrammimärgistusi joonisel 10.
21	Uuendati reprodutseeritavuse ja kordustäpsuse sisu.
25	Lisati CH REP ja importija sümbolid ja definitsioonid sümbolite tabelisse. Lisati CH REP ja importija teave koos Šveitsi aadressiga.
26	Uuendati redaktsioonijaloo tabelit.