

exbio

KOMBITEST TBNK 6-color
50 de teste | Nr. cat. ED7733

IVD **CE** 2265

Instrucțiuni de utilizare (RO)

Versiunea: ED7733_IFU_v4_EN

Data emiterii: 17-04-2025

Simboluri utilizate pe eticheta dispozitivului

IVD	Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro		Limita de temperatură
CE 2265	Marcaj de conformitate CE Numărul de identificare al organismului notificat		A se feri de lumina soarelui
	Producător	UKCA	Marcaj UKCA
UDI	Identificator unic al dispozitivului		
	A se consulta instrucțiunile de utilizare		
	Conține suficient pentru <n> teste		
REF	Număr de catalog		
LOT	Cod de lot		
	Data expirării		

1. Scop propus

KOMBITEST TBNK 6-color este destinat detectării și enumerării populațiilor și subseturilor de limfocite din sângele integral uman prin citometrie în flux.

Ce se detectează și/sau se măsoară

Dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color detectează și măsoară procente relative și numărul absolut al limfocitelor T umane (CD3+), limfocitelor B (CD3-CD19+), celulelor NK (CD3-CD16+56+), subseturilor de limfocite T helper/inductoare (CD3+CD4+) și supresoare/citotoxice (CD3+CD8+).

Funcția dispozitivului

Dispozitivul este destinat utilizării în evaluarea imunologică a pacienților normali și poate ajuta la diagnosticarea pacienților care au sau se suspectează că au un deficit imunitar.

Context al unei stări fiziologice sau patologice

Frecvențele populațiilor de limfocite măsurate de dispozitiv pot fi afectate de diverse afecțiuni patologice, iar evaluarea procentelor și a numărului lor poate fi utilizată în evaluarea:

- limfocitelor T helper/inductoare CD3+/CD4+ în monitorizarea HIV ^(1, 4, 7, 9)
- limfocitelor T citotoxice CD3+/CD8+ în infecțiile virale și imunodeficiențele ereditare ^(2, 3, 4, 11, 12, 15, 17)
- limfocitelor B CD3-/CD19+ în bolile autoimune ^(5, 6)
- celulelor NK CD3-/CD16+56+ în imunitatea înăscută și defectele imunologice ^(13, 14)

Tipul testului

Neautomatizat

Cantitativ

Tipul de probă necesar

Probă de sânge integral periferic uman anticoagulat

Populația testată

Nu este destinat unei populații specifice.

2. Utilizator vizat

Dispozitivul este destinat exclusiv utilizării profesionale în laborator. Nu pentru testare lângă pacient sau autotestare.

Cerințe privind calificarea

Utilizatorul vizat trebuie să dețină expertiză actualizată în analiza celulelor umane prin citometrie în flux, tehnici standard de laborator, inclusiv abilități de pipetare, și manipularea sigură și corectă a probelor de origine umană.

Utilizatorul vizat trebuie să respecte standardul EN ISO 15189 sau alte standarde

naționale aplicabile.

3. Principiul testului

Principiul testului se bazează pe detectarea legării anticorpului monoclonal de o moleculă specifică (antigen) exprimată de anumite celule sanguine umane. Anticorpii monoclonali utilizați în test sunt marcați cu fluorocromi diferiți, care sunt excitați de un fascicul laser dintr-un citometru în flux în timpul achiziției unei probe de sânge colorate cu anticorpi. Fluorescența ulterioară (emisia de lumină) de la fiecare fluorocrom prezent pe o celulă sanguină achiziționată este colectată și analizată de instrument. Intensitatea fluorescenței este direct proporțională cu densitatea de exprimare a antigenului într-o celulă, permițând separarea diferitelor subseturi celulare.

4. Reagent(ți) furnizat(ți)

Conținut

Dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color este suficient pentru 50 de teste și este furnizat cu următorul reagent:

1 flacon (1 ml) conținând o combinație pre-amestecată de anticorpi monoclonali marcați cu fluorocrom CD3 FITC / CD16 PE + CD56 PE / CD45 PerCP-Cy™5.5 / CD4 PE-Cy™7 / CD19 APC / CD8 APC-Cy™7, diluați la concentrații optime într-o soluție salină tamponată cu fosfat (PBS) stabilizatoare, conținând 15 mM azidă de sodiu și 0,2% albumină serică bovină (BSA).

Compoziție

Tabelul 1 Descrierea componentelor active

Antigen	Fluorocrom	Clonă	Izotip	Concentrație (µg/ml)
CD3	FITC	TB3	IgG2b	2
CD4	PE-Cy™7	MEM-241	IgG1	1.5
CD8	APC-Cy™7	LT8	IgG1	1.8
CD16	PE	3G8	IgG1	1.5
CD56	PE	LT56	IgG2a	1.5
CD19	APC	LT19	IgG1	2
CD45	PerCP-Cy™5.5	MEM-28	IgG1	3

5. Materiale necesare, dar nefurnizate

Eprubete cu fund rotund (12 x 75 mm)

Soluție de liză a eritrocitelor (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., nr. cat. ED7066 sau CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, nr. cat. BD303500)

Apă deionizată (calitate reactiv)

Celule de control al procesului (Streck CD-Chex Plus®, nr. cat. 213323 sau control de celule lizabile echivalent)

6. Echipament necesar

Pipetă automată cu vârful de unică folosință (20-100 µl) pentru pipetarea probei și a reagenților

Dozator de lichide sau pipetă cu vârful de unică folosință (0,5-2 ml) pentru dozarea soluției de liză a eritrocitelor

Agitator vortex

Analizor hematologic (pentru numărătoarea absolută a celulelor) capabil de numărătoarea leucocitelor (WBC) și limfocitelor pe µl de probă

Citometru în flux cu două surse de excitare cu laser (488 nm și ~635 nm), detectori pentru lumină dispersată, filtre optice și detectori de emisie adecvați pentru a colecta semnale de la fluorocromii prevăzuți în Tabelul 2.

Tabelul 2 Caracteristica spectrală a fluorocromilor utilizați în dispozitiv

Fluorocrom	Excitare [nm]	Emisie [nm]
FITC	488	525
PE	488	576
PerCP-Cy™5.5	488	695
PE-Cy™7	488	780
APC	630 – 640	660
APC-Cy™7	630 - 640	780

NOTIFICARE: Dispozitivul a fost testat pe citometrele în flux BD FACSCanto™ II (BD Biosciences), DxFLEX (Beckman Coulter) și Sysmex XF-1600™ (Sysmex Corporation).

7. Depozitare și manipulare

A se păstra la 2-8 °C.

A se evita expunerea prelungită la lumină.

A nu se congela.

A se vedea Secțiunea 10 Procedură (Prepararea reagentului) pentru informații

despre stabilitatea în timpul utilizării și durata de valabilitate după prima deschidere, împreună cu condițiile de depozitare și stabilitatea soluțiilor de lucru (unde este cazul).

8. Avertismente, precauții și limitări de utilizare

Clasificarea pericolelor GHS

Consultați Fișa cu date de securitate (FDS) disponibilă pe pagina produsului la www.exbio.cz pentru informații complete despre riscurile prezentate de substanțele și amestecurile chimice conținute în Produs și despre modul în care trebuie manipulate și eliminate.

Pericol biologic

Probele biologice umane și probele de sânge, precum și orice materiale care intră în contact cu acestea, sunt întotdeauna considerate materiale infecțioase.

Utilizați echipamente de protecție personală și de siguranță pentru a evita contactul cu pielea, ochii și mucoasele.

Respectați toate legile, reglementările și procedurile aplicabile pentru manipularea și eliminarea materialelor infecțioase.

Semne de deteriorare

Aspectul normal al reagentului furnizat este un lichid limpede. Nu utilizați reagentul dacă observați orice modificare a aspectului, de exemplu turbiditate sau semne de precipitare.

Limitarea utilizării

A nu se utiliza după data expirării indicată pe etichetele produsului.

9. Probă

Utilizați sânge venos periferic colectat într-un recipient pentru probe clasificat ca dispozitiv medical, cu anticoagulantul EDTA.

NOTIFICARE: Determinați numărul absolut de leucocite (WBC) și numărul de limfocite în proba de sânge colectată cu ajutorul unui analizor hematologic.

Dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color, singur, nu oferă enumerarea numărului absolut de celule.

Proba de sânge cu un număr de leucocite (WBC) care depășește 40×10^3 celule/ μ l va necesita diluare cu PBS înainte de procesarea probei.

Procesați proba de sânge nu mai târziu de 24 de ore după recoltare. Păstrați proba la temperatura laboratorului (20-25°C). Proba nu trebuie refrigerată.

Interferență endogenă

Pe baza cercetării literaturii științifice, sursele de interferență endogenă sunt identificate în Tabelul 3.

Tabelul 3 Interferența endogenă a dispozitivului

Interferență endogenă	Impact	Referință
Albumina	Albumina poate interfera la concentrații mari datorită capacității sale de a lega, precum și de a elibera cantități mari de liganzi.	18, 19, 35
Bilirubina (icter) (neconjugată)	Bilirubina poate crește fondul de fluorescență al celulelor datorită autofluorescenței sale ridicate.	22, 24, 28
Resturi celulare (după liză)	Resturile celulare pot furniza numărători celulare inexacte și pot epuiza anticorpul din dispozitiv.	21, 25
Eritrocite	Liză insuficientă, prezența eritrocitelor în probă poate produce o numărătoare celulară eronată.	26
Hemoglobina	Probele hemolizate pot produce rezultate eronate.	23
Anticorpi umani anti-murini	Tratamentul cu anticorpi monoclonali poate produce rezultate eronate (capacitatea de a se lega de antigenele de suprafață celulară).	20, 30, 31, 32, 33, 34
Imunoglobuline	Nu pot fi spălate în metoda cu platformă unică și pot produce un număr eronat de subseturi de limfocite.	21
Factori reumatoizi	Prezența FR interferează cu MIA (imunotestele multiplex).	27
Trigliceride	Niveluri circulante ridicate de lipide pot afecta analiza prin citometrie în flux a anumitor populații de celule sanguine.	29

Interferență exogenă

O probă mai veche de 24 de ore poate produce rezultate eronate.

O probă refrigerată poate produce rezultate eronate.

Prepararea necorespunzătoare a soluției de liză a eritrocitelor (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., nr. cat. ED7066 sau CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, nr. cat. BD303500) poate produce rezultate eronate. Urmați instrucțiunile producătorului pentru utilizarea soluției de liză a eritrocitelor.

10. Procedură

Prepararea reagentului(lor) furnizat(ți)

Nu este necesară nicio preparare a reagentului.

Aduceți reagentul la temperatura camerei înainte de utilizare. Păstrați recipientul primar al dispozitivului uscat.

Utilizați reagentul direct din recipientul primar original. Timpul în care reagentul este utilizat (expus la lumină și temperatură ridicată) nu trebuie să depășească 4 ore pe zi.

După prima deschidere, reagentul își păstrează caracteristicile de performanță până la data expirării, dacă este păstrat în condițiile indicate în recipientul primar original.

ATENȚIE: Nu diluați reagentul.

Prepararea materialelor necesare, dar nefurnizate

Diluati soluția concentrată de liză a eritrocitelor cu apă deionizată conform instrucțiunilor producătorului. Soluția de liză a eritrocitelor diluată (1X) este stabilă timp de 1 lună atunci când este păstrată într-un dozator de lichide sau într-un recipient închis la temperatura camerei.

Controlul calității

Utilizați Streck CD-Chex Plus® sau celule de control echivalente ca și control procedural pozitiv pentru a asigura performanța corespunzătoare a dispozitivului conform destinației. Streck CD-Chex Plus® furnizează valori stabilite pentru procentul pozitiv și numărul absolut de limfocite T, limfocite B, granulocite, monocite și celule NK, inclusiv două niveluri relevante clinic de celule CD4+.

Colorați celulele de control utilizând reagentul KOMBITEST TBNK 6-color conform procesării probei, așa cum este specificat în instrucțiunile de utilizare. Verificați dacă rezultatele obținute (% celule pozitive) se încadrează în intervalul așteptat raportat pentru lotul utilizat de celule de control.

Colorarea probei

1. Pentru fiecare probă, etichetați o eprubetă cu fund rotund (12 × 75 mm) cu identificarea corespunzătoare a probei.
2. Pipetați 20 μl de reagent KOMBITEST TBNK 6-color în fundul eprubetei de 12 x 75 mm.
3. Pipetați 50 μl de probă de sânge bine amestecată în fundul eprubetei.

ATENȚIE: Evitați pipetarea sângelui pe partea laterală a eprubetei. Dacă rămâne o urmă sau o picătură de sânge pe partea laterală a eprubetei, aceasta ar putea să nu fie colorată cu reagentul sau eritrocitele ar putea să nu fie lizate, iar

rezultatul testului ar putea să nu fie valid.

4. Agitați cu vortex și incubați eprubeta timp de 20 de minute la temperatura camerei, la întuneric.
5. Adăugați 500 µl de soluție de liză diluată (1X) în eprubetă.
6. Agitați cu vortex și incubați eprubeta timp de 10 minute la temperatura camerei, la întuneric.

Achiziționați imediat proba colorată pe citometrul în flux. Dacă proba colorată nu va fi achiziționată imediat, păstrați la 2-8 °C, la întuneric, și analizați în decurs de 24 de ore.

ATENȚIE: Agitați cu vortex proba colorată imediat înainte de achiziție pe citometrul în flux pentru a evita agregatele.

Analiza prin citometrie în flux

Citometrul în flux selectat pentru utilizare cu dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color trebuie calibrat periodic utilizând microsfere fluorescente pentru a asigura o sensibilitate stabilă a detectorilor, în conformitate cu instrucțiunile producătorului citometrului.

Dacă nu este întreținut corespunzător, citometrul în flux poate produce rezultate false.

Consultați specificațiile producătorului citometrului privind laserele și detectorii de fluorescență, în funcție de caracteristicile de excitare și emisie ale fluorocromilor, Secțiunea 6 Echipament necesar.

Setați tensiunile pe detectorii de fluorescență relevanți înainte de analiza probei colorate. Tensiunea pe un detector PMT trebuie setată suficient de ridicat, astfel încât un minimum de evenimente colorate negativ să interfereze cu canalul 0 pe axa de fluorescență. De asemenea, tensiunea detectorului PMT nu trebuie să depășească valorile la care evenimentele pozitive sunt împinse către axa din dreapta.

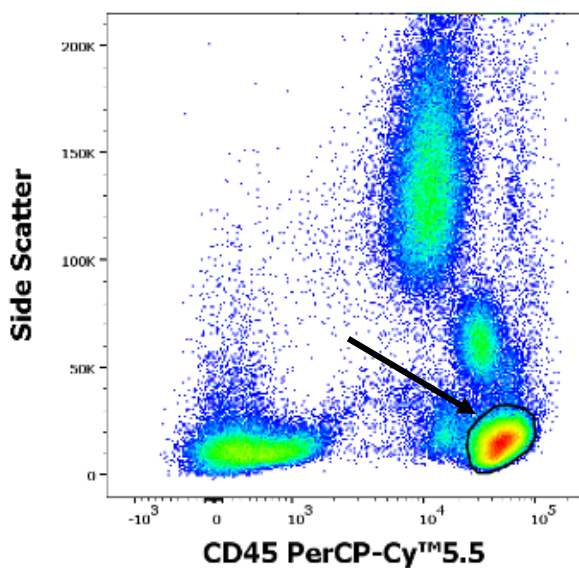
Compensați semnalele de fluorescență între detectori înainte sau după achiziția datelor. Datele pot fi interpretate incorect dacă semnalele de fluorescență sunt compensate necorespunzător sau dacă porțile sunt poziționate inexact.

Pentru analiza datelor măsurate, este posibil să se utilizeze software-ul citometrului dezvoltat de producător sau software dedicat analizei offline a datelor de citometrie (de exemplu FlowJo™, VenturiOne®, Infinicyt™).

Analiza datelor probei KOMBITEST TBNK 6-color colorate

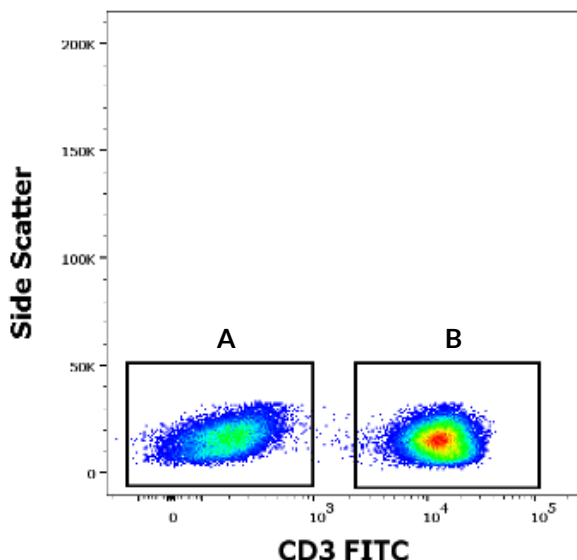
Vizualizați datele compensate într-un grafic dispersie laterală (SSC) versus CD45 PerCP-Cy™5.5. Setați poarta pentru populația de limfocite CD45+, așa cum se arată în Figura 1.

Figura 1 Delimitarea populației de limfocite CD45+
(date achiziționate pe BD FACSCanto™ II)



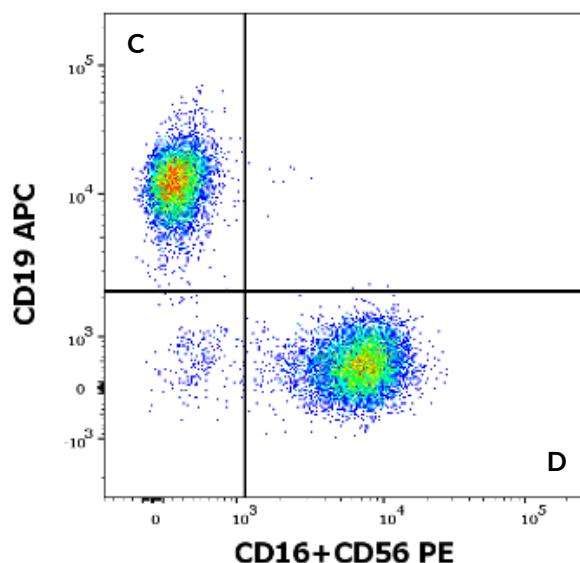
Reprezentați limfocitele CD45+ selectate într-un grafic dispersie laterală (SSC) versus CD3 FITC, așa cum se arată în Figura 2. Separați limfocitele CD3+ și CD3- utilizând porți corespunzătoare. Calculați procentul de limfocite T (CD3+; regiunea B din Figura 2) din totalul limfocitelor.

Figura 2 Separarea limfocitelor CD3+ și CD3-
(date achiziționate pe BD FACSCanto™ II)



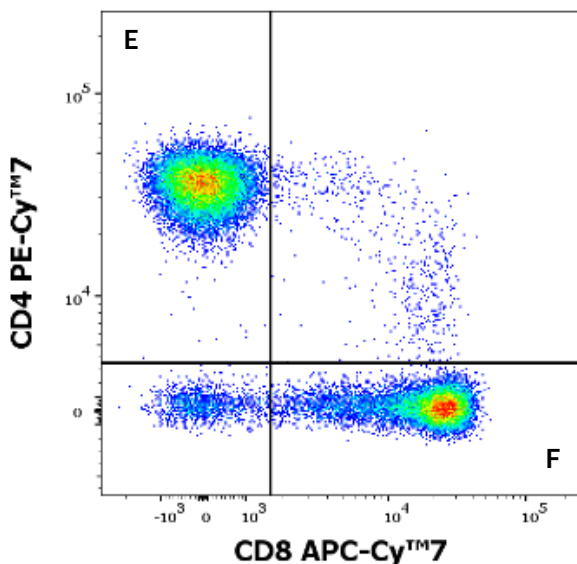
Reprezentați limfocitele CD3- selectate (regiunea A din Figura 2) ca CD19 APC versus CD16+CD56 PE, așa cum se arată în Figura 3. Setați porți corespunzătoare și calculați procentul de limfocite B (CD16-CD56-CD19+; regiunea C din Figura 3) și celule natural killer (NK) (CD16+CD56+CD19-; regiunea D din Figura 3) din totalul limfocitelor.

Figura 3 CD3- limfocite într-un dot-plot CD19 APC vs. CD16+CD56 PE
(date achiziționate pe BD FACSCanto™ II)



Reprezențați limfocitele T selectate (CD3+; regiunea B din Figura 2) ca CD4 PE-Cy™7 versus CD8 APC-Cy™7, așa cum se arată în Figura 4. Setati porți corespunzătoare și calculați procentul de limfocite T helper/inductoare (CD4+CD8-; regiunea E din Figura 4) și limfocite T supresoare/citotoxice (CD4-CD8+; regiunea F din Figura 4) din totalul limfocitelor.

Figura 4 CD3+ limfocite într-un dot-plot CD4 PE-Cy™7 vs. CD8 APC-Cy™7
(date achiziționate pe BD FACSCanto™ II)



Calcularea și interpretarea rezultatelor analitice

Pentru a obține numărători absolute, utilizați numărul absolut de limfocite determinat de un analizor hematologic. Consultați instrucțiunile producătorului analizorului hematologic. Utilizați ecuațiile de mai jos pentru calcularea numărului absolut al subsetului de limfocite necesar.

$$A \times \frac{B (\%)}{100 (\%)} = \text{Absolute count of required lymphocyte subset}$$

A = numărul absolut de limfocite (date de la analizorul hematologic; celule/μl)

B = procentele relative ale subsetului de limfocite necesar din totalul limfocitelor (date de la citometrul în flux; %)

11. Performanță analitică

Specificitate

Anticorpul TB3 recunoaște antigenul CD3 uman al complexului TCR/CD3. Specificitatea anticorpului a fost confirmată de Consiliul HCDM (atelierul HLDA XI).

Anticorpul MEM-241 recunoaște antigenul CD4 uman (glicoproteina de suprafață CD4 a limfocitelor T). Specificitatea anticorpului a fost confirmată de Consiliul HCDM (atelierul HLDA VIII).

Anticorpul LT8 recunoaște antigenul CD8 uman (dimer legat prin punți disulfidice, exprimat ca doi homodimeri ai lanțului alfa CD8 sau heterodimeri ai lanțului alfa/beta CD8). Specificitatea anticorpului a fost confirmată de atelierele HLDA (atelierul HLDA V⁽¹⁶⁾ și atelierul HLDA VII⁽⁸⁾).

Anticorpul 3G8 recunoaște antigenul CD16 uman (receptor Fc-gamma tip III de imunoglobulină cu afinitate scăzută). Specificitatea anticorpului a fost confirmată de atelierul HLDA (atelierul HLDA V⁽¹⁶⁾).

Anticorpul LT56 recunoaște izoforma leucocitară a antigenului CD56 uman (molecula de adeziune celulară neuronală 1). Specificitatea anticorpului a fost confirmată de Consiliul HCDM (atelierul HLDA X).

Anticorpul LT19 recunoaște antigenul CD19 uman (glicoproteina transmembranară CD19 a limfocitelor B). Specificitatea anticorpului a fost confirmată de Consiliul HCDM (atelierul HLDA X).

Anticorpul MEM-28 recunoaște toate izoformele leucocitare ale CD45 uman (receptor de tip C al proteinei tirozin fosfatază). Specificitatea anticorpului a fost confirmată de atelierul HLDA (atelierul HLDA III⁽¹⁰⁾).

Acuratețe

Acuratețea metodei a fost măsurată pe citometrul în flux BD FACSCanto™ II și determinată ca o comparație a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color cu un produs similar disponibil pe piață, BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (nr. cat. 644611), prin colorare paralelă a 30 de donatori de sânge sănătoși.

Pe citometrele în flux Beckman Coulter DxFLEX și Sysmex XF-1600™, acuratețea metodei a fost determinată prin compararea rezultatelor analizei aceluiași probe de sânge de la 39 de donatori de sânge sănătoși, colorate cu dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color, pe citometrele în flux BC DxFLEX și BD FACSCanto™ II, respectiv pe citometrele în flux Sysmex XF-1600™ și BD FACSCanto™ II.

Acuratețea metodei a fost susținută prin colorarea paralelă a 134 de pacienți (a se vedea Tabelul 7) suspecți de o afecțiune patologică a sistemului imunitar. Parametrii analizei de regresie liniară sunt furnizați în Tabelele 4-7.

Tabelul 4 Analiza de regresie liniară pentru subseturile de limfocite la donatori sănătoși (comparație a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color cu produsul IVD BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (nr. cat. 644611))

Subset de limfocite	Unitate	n	Pantă	Interceptare	R ²
CD3+	%	30	1.0030	-0.0059	0.9942
	celule/ μ l	30	0.9898	5.4635	0.9986
CD3+CD8+	%	30	0.9820	0.0029	0.9957
	celule/ μ l	30	0.9723	8.959	0.9981
CD3+CD4+	%	30	0.9850	0.0035	0.9939
	celule/ μ l	30	0.9850	6.5877	0.9975
CD3-CD16+CD56+	%	30	1.0085	-0.0017	0.9968
	celule/ μ l	30	1.0192	-6.1863	0.9985
CD3-CD19+	%	30	0.9953	0.0033	0.9948
	celule/ μ l	30	1.0189	1.6105	0.9925

n = numărul probelor de sânge

Tabelul 5 Analiza de regresie liniară pentru subseturile de limfocite la donatori sănătoși (comparație a analizei probelor de sânge colorate cu dispozitivul ED7733 pe Beckman Coulter DxFLEX cu BD FACSCanto™ II)

Acuratețea măsurării ED7733 pe Beckman Coulter DxFLEX					
Citometru în flux Beckman Coulter DxFLEX vs. citometru în flux BD FACSCanto™ II					
Exactitatea măsurării					
Subset de limfocite	Unitate	n	Pantă	Interceptare	R²
CD3+	%	39	0.9822	0.0145	0.9879
	celule/ μl	39	0.9792	-24.255	0.9811
CD3+CD8+	%	39	1.0171	0.0052	0.9829
	celule/ μl	39	1.0478	-3.0975	0.9930
CD3+CD4+	%	39	0.9789	-0.001	0.9857
	celule/ μl	39	0.9768	-1.499	0.9929
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9727	0.0054	0.9815
	celule/ μl	39	0.9699	10.484	0.9886
CD3-CD19+	%	39	1.0212	-0.0047	0.9757
	celule/ μl	39	0.9767	-0.0385	0.9825

n = numărul probelor de sânge

Tabelul 6 Analiza de regresie liniară pentru subseturile de limfocite la donatori sănătoși (comparație a analizei probelor de sânge colorate cu dispozitivul ED7733 pe Sysmex XF-1600™ cu BD FACSCanto™ II)

Acuratețea măsurării ED7733 pe Sysmex XF-1600™					
Citometru în flux Sysmex XF-1600™ vs. citometru în flux BD FACSCanto™ II					
Exactitatea măsurării					
Subset de limfocite	Unitate	n	Pantă	Interceptare	R ²
CD3+	%	39	1.0058	0.0105	0.9918
	celule/ μl	39	1.0174	4.2861	0.9991
CD3+CD8+	%	39	1.0134	0.0015	0.9924
	celule/ μl	39	1.0346	-11.555	0.9976
CD3+CD4+	%	39	1.0017	0.0103	0.9963
	celule/ μl	39	1.0043	17.382	0.9981
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9889	-0.0039	0.9868
	celule/ μl	39	0.972	-3.4422	0.9903
CD3-CD19+	%	39	1.0162	-0.0039	0.9852
	celule/ μl	39	0.9777	0.1994	0.9898

n = numărul probelor de sânge

Tabelul 7 Analiza de regresie liniară pentru subseturile de limfocite la pacienți suspecți de afecțiuni patologice ale sistemului imunitar (comparație a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color cu AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc. și metoda internă a unui laborator clinic acreditat – un cocktail de anticorpi conjugați monocolor de la diferiți producători și analiză pe BD FACSCanto™ II)

Subset de limfocite	Unitate	n	Pantă	Interceptare	R ²
CD3+	%	134	1.032	-2.655	0.98
	celule/μl	134	1.023	-0.047	0.97
CD3+CD8+	%	134	1.020	-0.803	0.98
	celule/μl	134	1.055	-0.041	0.96
CD3+CD4+	%	134	1.014	-0.651	0.98
	celule/μl	134	0.994	-0.005	0.98
CD3-CD16+CD56+	%	134	1.064	-0.400	0.98
	celule/μl	134	1.080	-0.014	0.99
CD3-CD19+	%	134	1.027	-0.376	0.99
	celule/μl	134	1.043	-0.010	1.00

n = numărul probelor de sânge

Liniaritate

Liniaritatea metodei a fost verificată pe 10 diluții seriale ale unei probe de sânge îmbogățite cu leucocite (buffy coat). Probele celulare au fost colorate cu KOMBITEST TBNK 6-color în hexaplicat. Probele au fost analizate cu ajutorul citometrelor în flux BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEx și Sysmex XF-1600™. Datele măsurate pentru subseturile de limfocite indicate au fost observate ca fiind liniare pe intervalul de limfocite 333-9492 celule/μl utilizând BD FACSCanto™ II, 309-8693 celule/μl utilizând Beckman Coulter DxFLEx și 86-6822 celule/μl utilizând Sysmex XF--1600™. Subseturile de celule s-au situat în intervalele găsite în Tabelele 8-10.

Tabelul 8 Intervalele liniare ale subseturilor de limfocite analizate de BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II	
Subset de limfocite	Interval (celule/ μ l)
CD3+	249 - 6594
CD3+CD8+	96 - 2560
CD3+CD4+	136 - 3628
CD3-CD16+CD56+	55 - 1525
CD3-CD19+	44 - 1342

Tabelul 9 Intervalele liniare ale subseturilor de limfocite analizate de Beckman Coulter DxFLEX

Beckman Coulter DxFLEX	
Subset de limfocite	Interval (celule/ μ l)
CD3+	243 - 6565
CD3+CD8+	102 - 2652
CD3+CD4+	128 - 3517
CD3-CD16+CD56+	64 - 1588
CD3-CD19+	41 - 1280

Tabelul 10 Intervalele liniare ale subseturilor de limfocite analizate de Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™	
Subset de limfocite	Interval (celule/ μ l)
CD3+	45 - 3513
CD3+CD8+	21 - 1507
CD3+CD4+	22 - 1742
CD3-CD16+CD56+	8 - 700
CD3-CD19+	7 - 567

Limita de detecție / Limita de cuantificare / Pragul testului

Datele privind liniaritatea au fost utilizate pentru a stabili limita de detecție (LOD) și limita de cuantificare (LOQ).

Limita de detecție a fost stabilită ca fiind cea mai mică valoare absolută diferită de zero a numărului de celule plus $3 \times SD$ (deviația standard) pentru fiecare subset de limfocite (a se vedea Tabelele 11-13).

Limita de cuantificare a fost stabilită ca fiind cea mai mică valoare din intervalul de liniaritate al concentrațiilor analitului, prezentată ca număr absolut al subsetului de limfocite, la care CV-ul din hexaplicate nu a depășit 10%, iar recuperarea s-a situat în intervalul 90%-110% (a se vedea Tabelele 11-13).

Rezultatele testului nu sunt diagnostice unic pentru o singură entitate clinică, prin urmare pragul testului nu poate fi estimat.

Tabelul 11 Limitele de detecție și cuantificare pe BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II				
Subset de limfocite	Cel mai mic număr de celule diferit de zero (celule/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (celule/ μ l)	LOQ (celule/ μ l)
CD3+	1	0,3 (0,1)	1.3	10
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1.6	96
CD3+CD4+	2	1,5 (0,5)	3.5	136
CD3-CD16+CD56+	1	1,2 (0,4)	2.2	55
CD3-CD19+	2	1,2 (0,4)	3.2	44

Tabelul 12 Limitele de detecție și cuantificare pe Beckman Coulter DxFLEx

Beckman Coulter DxFLEx				
Subset de limfocite	Cel mai mic număr de celule diferit de zero (celule/ μ l)	$3 \times SD$ (SD)	LOD (celule/ μ l)	LOQ (celule/ μ l)
CD3+	1	0,6 (0,2)	1.6	9
CD3+CD8+	1	0,6 (0,2)	1.6	34
CD3+CD4+	2	1,2 (0,4)	3.2	43
CD3-CD16+CD56+	1	0,9 (0,3)	1.9	23
CD3-CD19+	2	1,5 (0,5)	3.5	41

Tabelul 13 Limitele de detecție și cuantificare pe Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™				
Subset de limfocite	Cel mai mic număr de celule diferit de zero (celule/ μ l)	3 $\times$ SD (SD)	LOD (celule/ μ l)	LOQ (celule/ μ l)
CD3+	1	0,12 (0,04)	1.12	5
CD3+CD8+	1	0,3 (0,1)	1.3	2
CD3+CD4+	1	0,3 (0,1)	1.3	8
CD3-CD16+CD56+	1	0,6 (0,2)	1.6	3
CD3-CD19+	1	0,3 (0,1)	1.3	7

Repetabilitate

Repetabilitatea testului a fost măsurată pe zece probe de sânge în hexaplicat. Probele au fost analizate cu ajutorul citometrelor în flux BD FACSCanto™ II, Beckman Coulter DxFLEX și Sysmex XF-1600™. Coeficienții de variație (CV) sunt furnizați în tabelele de mai jos (Tabelele 14-16).

Tabelul 14 Repetabilitatea dispozitivului pe BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II					
Subset de limfocite	Unitate	n	Medie	SD	%CV
CD3+	%	10	70.34	0.56	0.91
	celule/ μ l	10	1396	10.22	
CD3+CD8+	%	10	23.11	0.27	1.25
	celule/ μ l	10	453	5.23	
CD3+CD4+	%	10	41.06	0.53	1.36
	celule/ μ l	10	808	9.71	
CD3-CD16+CD56+	%	10	16.35	0.40	2.43
	celule/ μ l	10	289	7.20	
CD3-CD19+	%	10	11.63	0.25	2.31
	celule/ μ l	10	227	4.78	

n = numărul probelor de sânge

Tabelul 15 Repetabilitatea dispozitivului pe Beckman Coulter DxFLEX

Beckman Coulter DxFLEX					
Subset de limfocite	Unitate	n	Medie	SD	%CV
CD3+	%	10	70.80	0.61	0.95
	celule/ μ l	10	1406	11.19	
CD3+CD8+	%	10	23.80	0.32	1.42
	celule/ μ l	10	468	6.12	
CD3+CD4+	%	10	40.81	0.56	1.47
	celule/ μ l	10	803	10.52	
CD3-CD16+CD56+	%	10	15.89	0.40	2.72
	celule/ μ l	10	282	7.23	
CD3-CD19+	%	10	11.68	0.32	2.83
	celule/ μ l	10	227	5.94	

n = numărul probelor de sânge

Tabelul 16 Repetabilitatea dispozitivului pe Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™					
Subset de limfocite	Unitate	n	Medie	SD	%CV
CD3+	%	10	69.15	0.89	1.39
	celule/ μ l	10	1151	14.62	
CD3+CD8+	%	10	23.12	0.36	1.72
	celule/ μ l	10	389	6.11	
CD3+CD4+	%	10	41.09	0.70	1.76
	celule/ μ l	10	680	11.39	
CD3-CD16+CD56+	%	10	18.40	0.56	2.71
	celule/ μ l	10	313	9.45	
CD3-CD19+	%	10	10.62	0.35	3.37
	celule/ μ l	10	173	5.56	

n = numărul probelor de sânge

Reproductibilitate

Reproductibilitatea testului pe BD FACSCanto™ II și Beckman Coulter DxFLEx a fost măsurată pe 2 probe de sânge stabilizate (CD-Chex Plus® și CD-Chex Plus® CD4 Low de la STRECK). Reproductibilitatea testului pe Sysmex XF-1600™ a fost măsurată pe 4 probe de sânge stabilizate (CD-Chex Plus® și CD-Chex Plus® CD4 Low și suplimentar IMMUNO-TROL Low Cells și IMMUNO-TROL Cells de la Beckman Coulter). Probele au fost măsurate în aceleași condiții timp de 15 zile, utilizând 3 loturi ale Dispozitivului (5 zile fiecare). Coeficienții de variație (CV) sunt prezentați în tabelele de mai jos (Tabelul 17-19).

Tabelul 17 Reproductibilitatea dispozitivului pe BD FACSCanto™ II

Subset de limfocite	Material	Unitate	Medie	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	76.84	0.18	0.23
		celule/ μ l	1896	4.39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.61	0.32	0.53
		celule/ μ l	879	4.65	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.45	0.23	0.97
		celule/ μ l	578	5.62	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.17	0.31	0.73
		celule/ μ l	612	4.55	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	48.78	0.45	0.93
		celule/ μ l	1203	11.15	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.53	0.26	2.11
		celule/ μ l	182	3.84	
CD3-CD16+CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.76	0.22	2.03
		celule/ μ l	265	5.39	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.51	0.38	1.94
		celule/ μ l	283	5.49	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.30	0.16	1.45
		celule/ μ l	279	4.03	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	18.05	0.32	1.75
		celule/ μ l	262	4.58	

Tabelul 18 Reproducibilitatea dispozitivului pe Beckman Coulter DxFLEx

Subset de limfocite	Material	Unitate	Medie	SD	%CV
CD3+	CD-Chex Plus®	%	77.17	0.21	0.27
		celule/ μ l	1904	5.23	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.85	0.43	0.71
		celule/ μ l	883	6.24	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	23.87	0.20	0.85
		celule/ μ l	589	4.99	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	42.81	0.32	0.75
		celule/ μ l	621	4.65	
CD3+CD4+	CD-Chex Plus®	%	46.47	1.41	3.03
		celule/ μ l	1146	34.77	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.16	0.53	4.37
		celule/ μ l	176	7.71	
CD3-CD16+ CD56+	CD-Chex Plus®	%	10.59	0.20	1.88
		celule/ μ l	261	4.92	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.38	0.32	1.63
		celule/ μ l	281	4.59	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	11.07	0.17	1.54
		celule/ μ l	273	4.19	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.85	0.35	1.95
		celule/ μ l	259	5.05	

Tabelul 19 Reproducibilitatea dispozitivului pe Sysmex XF-1600™

Subset de limfocite	Material	Unitate	Medie	SD	CV (%)
CD3+	CD-Chex Plus®	%	78.50	0.33	0.43
		celule/ μ l	1642	7.0	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	60.51	0.42	0.69
		celule/ μ l	816	5.7	
	IMMUNO-TROL Cells	%	72.30	0.44	0.61
		celule/ μ l	930	5.6	
CD3+CD8+	CD-Chex Plus®	%	53.97	0.79	1.46
		celule/ μ l	450	6.6	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	22.39	0.20	0.88
		celule/ μ l	468	4.1	
	IMMUNO-TROL Cells	%	41.85	0.54	1.29
		celule/ μ l	565	7.3	
CD3+CD4+	IMMUNO-TROL Cells	%	24.06	0.28	1.14
		celule/ μ l	309	3.5	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	33.99	0.76	2.23
		celule/ μ l	283	6.3	
	CD-Chex Plus®	%	51.87	0.35	0.67
		celule/ μ l	1085	7.2	
CD3+CD16+ CD56+	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	12.30	0.44	3.61
		celule/ μ l	166	6.0	
	IMMUNO-TROL Cells	%	44.77	0.42	0.93
		celule/ μ l	576	5.3	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	15.35	0.29	1.90
		celule/ μ l	128	2.4	
CD3-CD19+	CD-Chex Plus®	%	9.80	0.16	1.61
		celule/ μ l	205	3.3	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	17.79	0.34	1.91
		celule/ μ l	240	4.6	
	IMMUNO-TROL Cells	%	10.33	0.22	2.11
		celule/ μ l	133	2.8	
CD3-CD19+	IMMUNO-TROL Low Cells	%	22.35	0.40	1.80
		celule/ μ l	186	3.4	
	CD-Chex Plus®	%	10.06	0.17	1.74
		celule/ μ l	210	3.7	
	CD-Chex Plus® CD4 Low	%	19.70	0.31	1.61
		celule/ μ l	260	4.2	
CD3-CD19+	IMMUNO-TROL Cells	%	12.92	0.32	2.48
		celule/ μ l	166	4.1	
	IMMUNO-TROL Low Cells	%	17.31	0.51	2.97
		celule/ μ l	144	4.3	

NOTIFICARE: Toate datele de performanță analitică au fost măsurate utilizând

soluția de liză a eritrocitelor EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., nr. cat. ED7066).

Pentru analiza prin citometrie în flux au fost utilizate următoarele citometre în flux, inclusiv versiunea software-ului:

BD FACSCanto™ II	BD FACSDiva Software – versiunea 8.0.2
Beckman Coulter DxFLEx	CytExpert for DxFLEx – versiunea 2.0.2.18
Sysmex XF-1600™	IPU Software – versiunea 0(0.09-00)

Pentru numărătoarea absolută a celulelor prin metoda cu platformă dublă a fost utilizat un analizor hematologic cu următoarele specificații:

Sysmex XN-1000™	IPU Software – versiunea 00-22(164)
-----------------	-------------------------------------

Pentru evaluarea datelor măsurate a fost utilizată următoarea platformă de analiză:

FlowJo™ (Becton, Dickinson and Company) - versiunea 10.9.0

12. Performanță clinică

Pacienți cu imunodeficiență primară

Datele clinice au fost colectate la un centru clinic pe 30 de pacienți suspecți de imunodeficiență variabilă comună (CVID). Performanța clinică a dispozitivului ED7733 a fost determinată ca o comparație a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color utilizat cu soluția de liză a eritrocitelor EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., nr. cat. ED7066) cu o metodă de laborator clinic acreditat (AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc.).

Rezultatele evaluării stării imunitare a pacienților au fost evaluate în raport cu deficitul imunitar (Tabelul 20).

Tabelul 20 Performanța clinică a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color – pacienți COVID

		Statusul imunitar evaluat prin metoda de laborator clinic acreditat	
		Deficit imunitar	Stare normală
Statusul imunitar evaluat cu dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color	Deficit imunitar	24 de pacienți	0 pacienți
	Stare normală	0 pacienți	6 pacienți

Pacienți cu imunodeficiență dobândită

Datele clinice au fost colectate la un centru clinic pe 53 de pacienți cu infecție confirmată cu virusul imunodeficienței umane (HIV). Performanța clinică a dispozitivului a fost determinată ca o comparație a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color, utilizat cu soluția de liză a eritrocitelor EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., nr. cat. ED7066), cu metoda internă a unui laborator clinic acreditat (un cocktail de anticorpi conjugați monocolor de la diferiți producători și analiză pe BD FACSCanto™ II).

Rezultatele evaluării stării imunitare a pacienților au fost evaluate în raport cu deficitul imunitar (Tabelul 21).

Tabelul 21 Performanța clinică a dispozitivului KOMBITEST TBNK 6-color – pacienți HIV

		Statusul imunitar evaluat prin metoda internă a unui laborator clinic acreditat	
		Deficit imunitar	Stare normală
Statusul imunitar evaluat cu dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color	Deficit imunitar	28 din 29 de pacienți*	0 pacienți
	Stare normală	0 pacienți	24 de pacienți

ATENȚIE:

*Dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color a arătat o colorare insuficientă pentru separarea distinctă a limfocitelor T (CD3+) la un (1) pacient HIV în stare critică de sănătate.

13. Valori așteptate

Interval de referință

Tabelul 22 Intervaile de referință ale donatorilor de sânge sănătoși, măsurate pe BD FACSCanto™ II

Subset de limfocite	n	Unitate	Interval		Mediană
			Min	Max	
CD3+	65	%	49.0	84.9	72.4
	65	celule/ μ l	608	2415	1269
CD3+CD8+	65	%	10.4	40.2	22.2
	65	celule/ μ l	127	1075	405
CD3+CD4+	65	%	28.1	62.6	43.3
	65	celule/ μ l	321	1463	785
CD3-CD16+CD56+	65	%	3.5	38.9	15.8
	65	celule/ μ l	84	1036	266
CD3-CD19+	65	%	5.4	25.0	10.6
	65	celule/ μ l	74	404	209

n = numărul probelor de sânge

Intervalele de referință din Tabelul 22 au fost stabilite pe pacienți sănătoși care au fost considerați donatori de sânge conform legislației Republicii Cehe, îndeplinind criteriile stricte pentru un donator de sânge pentru o bancă de sânge. Datele au fost măsurate pe citometrul în flux BD FACSCanto™ II.

Intervalele de referință specifice pot varia în funcție de regiune și populația pe baza căreia au fost stabilite valorile. Din acest motiv, laboratoarele trebuie să stabilească propriile intervale de referință normale pentru subseturile de limfocite identificate cu ajutorul KOMBITEST TBNK 6-color din populația locală de donatori normali, din cauza variațiilor valorilor legate de vârstă, sex, caracteristici clinice și etnie.

14. Limitări

Dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color nu a fost validat pentru utilizare la probe colectate cu anticoagulanți heparină sau acid citrat dextroză (ACD) pentru determinarea numărărilor relative și absolute.

Dispozitivul KOMBITEST TBNK 6-color nu este destinat screeningului și/sau fenotipării probelor de leucemie și limfom.

Numărările absolute nu sunt comparabile între laboratoare care utilizează echipamente diferite de la diverși producători.

15. Referințe

- 1) Bensussan, A et al. Significant enlargement of a specific subset of CD3+CD8+ peripheral blood leukocytes mediating cytotoxic T-lymphocyte activity during human immunodeficiency virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 15;90(20):9427-30. doi: 10.1073/pnas.90.20.9427.
- 2) Boldt, A et al. Eight-color immunophenotyping of T-, B-, and NK-cell subpopulations for characterization of chronic immunodeficiencies. *Cytometry B Clin Cytom* 2014 May;86(3):191-206. doi:10.1002/cyto.b.21162.
- 3) de Saint Basile, G et al. Severe combined immunodeficiency caused by deficiency in either the delta or the epsilon subunit of CD3. *J Clin Invest*. 2004 Nov;114(10):1512-7. doi: 10.1172/JCI22588.
- 4) Giorgi, J V. Characterization of T lymphocyte subset alterations by flow cytometry in HIV disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Mar 20;677:417-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb38803.x.
- 5) Iwatani, Y et al. Decreases in alpha beta T cell receptor negative T cells and CD8 cells, and an increase in CD4+ CD8+ cells in active Hashimoto's disease and subacute thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1992 Mar;87(3):444-9. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb03017.x.
- 6) Kucuksezer, U C et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:622306. doi:

10.3389/fimmu.2021.622306.

- 7) Li, Y et al. AIDS prevention and control in the Yunnan region by T cell subset assessment. PLoS One. 2019 Apr 18;14(4):e0214800. doi: 10.1371/journal.pone.0214800.
- 8) Mason, D et al, eds.: Leucocyte Typing VII: White Cell Differentiation Antigens: Proceedings of the Seventh International Workshop and Conference Held in Harrogate, United Kindom: Oxford University Press; 2002.
- 9) McCarty, B et al. Low Peripheral T Follicular Helper Cells in Perinatally HIV-Infected Children Correlate With Advancing HIV Disease. Front Immunol. 2018 Aug 24;9:1901. doi: 10.3389/fimmu.2018.01901.
- 10) McMichael AJ, ed. Leucocyte Typing III: 54 White Cell Differentiation Antigens. New York, NY: Oxford University Press; 1987.
- 11) Monafo, W J et al. A hereditary immunodeficiency characterized by CD8+ T lymphocyte deficiency and impaired lymphocyte activation. Clin Exp Immunol. 1992 Dec;90(3):390-3. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05856.x.
- 12) North, M E et al. Primary defect in CD8+ lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN-gamma) in CD28+ ('cytotoxic') and CD28- ('suppressor') CD8+ subsets. Clin Exp Immunol. 1998 Jan;111(1):70-5. doi: 10.1046/j.1365-2249.1998.00479.x.
- 13) Orange, J S. Natural killer cell deficiency. J Allergy Clin Immunol. 2013 Sep;132(3):515-525. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.020.
- 14) Orange, J S. How I Manage Natural Killer Cell Deficiency. J Clin Immunol. 2020 Jan;40(1):13-23. doi: 10.1007/s10875-019-00711-7.
- 15) Picat, M Q et al. T-cell activation discriminates subclasses of symptomatic primary humoral immunodeficiency diseases in adults. BMC Immunol. 2014 Mar 12;15:13. doi: 10.1186/1471-2172-15-13.
- 16) Schlossman SF, Boumsell L, Gilks W, et al, eds.: Leucocyte Typing V: White Cell Differentiation Antigens. New York, NY: Oxford University Press; 1995.
- 17) van Dongen, J J M et al. EuroFlow-Based Flowcytometric Diagnostic Screening and Classification of Primary Immunodeficiencies of the Lymphoid System. Front Immunol. 2019 Jun 13;10:1271. doi: 10.3389/fimmu.2019.01271.
- 18) Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. Clin Biochem Rev. 2004 May;25(2):105-20. PMID: 18458713; PMCID: PMC1904417.
- 19) Selby C. Interference in immunoassay. Ann Clin Biochem. 1999 Nov; 36 (Pt 6):704-21. doi: 10.1177/000456329903600603. PMID: 10586307.
- 20) Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays.

- Clin Chem. 1999 Jul;45(7):942-56. Erratum in: Clin Chem 2000 Oct;46(10):1722. PMID: 10388468.
- 21) Higgins J, Hill V, Lau K, Simpson V, Roayaei J, Klabansky R, Stevens RA, Metcalf JA, Baseler M. Evaluation of a single-platform technology for lymphocyte immunophenotyping. Clin Vaccine Immunol. 2007 Oct;14(10):1342-8. doi: 10.1128/CVI.00168-07. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761524; PMCID: PMC2168127.
 - 22) Htun NM, Chen YC, Lim B, et al. Near-infrared autofluorescence induced by intraplaque hemorrhage and heme degradation as marker for high-risk atherosclerotic plaques. Nat Commun. 2017;8(1):75. Published 2017 Jul 13. doi:10.1038/s41467-017-00138-x
 - 23) de Jonge G, Dos Santos TL, Cruz BR, Simionatto M, Bittencourt JIM, Krum EA, Moss MF, Borato DCK. Interference of in vitro hemolysis complete blood count. J Clin Lab Anal. 2018 Jun;32(5):e22396. doi: 10.1002/jcla.22396. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29396875; PMCID: PMC6817011.
 - 24) Haga Y, Kay HD, Tempero MA, Zetterman RK. Flow cytometric measurement of intracellular bilirubin in human peripheral blood mononuclear cells exposed to unconjugated bilirubin. Clin Biochem. 1992 Aug;25(4):277-83. doi: 10.1016/0009-9120(92)80033-d. PMID: 1381998.
 - 25) Lam WK, Law YFW, Yip SF. Resolution of platelet count interference due to cytoplasmic fragments of leukaemic cells by flow cytometry in acute myeloid leukaemia. Int J Lab Hematol. 2022 Dec;44(6):983-985. doi: 10.1111/ijlh.13859. Epub 2022 May 3. PMID: 35504732.
 - 26) Hervé Lecoœur, Marie-Lise Gougeon, Comparative analysis of flow cytometric methods for apoptosis quantitation in murine thymocytes and human peripheral lymphocytes from controls and HIV-infected persons Evidence for interference by granulocytes and erythrocytes, Journal of Immunological Methods, Volume 198, Issue 1, 1996, Pages 87-99, ISSN 0022-1759, [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(96\)00148-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(96)00148-2).
 - 27) Bartels EM, Falbe Wätjen I, Littrup Andersen E, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H, Ribel-Madsen S. Rheumatoid factor and its interference with cytokine measurements: problems and solutions. Arthritis. 2011;2011:741071. doi: 10.1155/2011/741071. Epub 2011 Jun 22. PMID: 22046523; PMCID: PMC3200114.
 - 28) XUE Yan, XU Li, DANG Liheng, WANG Chao, CUI Yaqiong, WANG Ping, WANG Ning, ZHANG Xinjie, LIU Yang. Interference of high levels of bilirubin on lymphocyte subset determination in peripheral blood by flow cytometry and its elimination methods[J]. Laboratory Medicine, 2022, 37(12): 1169-1173
 - 29) van Ierssel SH, Hoymans VY, Van Craenenbroeck EM, Van Tendeloo VF, Vrints

- CJ, et al. (2012) Endothelial Microparticles (EMP) for the Assessment of Endothelial Function: An In Vitro and In Vivo Study on Possible Interference of Plasma Lipids. PLOS ONE 7(2): e31496.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031496>
- 30) Yasmine Van Caeneghem, Stijn De Munter, Paola Tieppo, Glenn Goetgeluk, Karin Weening, Greet Verstichel, Sarah Bonte, Tom Taghon, Georges Leclercq, Tessa Kerre, Reno Debets, David Vermijlen, Hinrich Abken & Bart Vandekerckhove (2017) Antigen receptor-redirected T cells derived from hematopoietic precursor cells lack expression of the endogenous TCR/CD3 receptor and exhibit specific antitumor capacities, *Oncolmunology*, 6:3, DOI: 10.1080/2162402X.2017.1283460
 - 31) Lamia Achour, Mark G. H. Scott, Hamasseh Shirvani, Alain Thuret, Georges Bismuth, Catherine Labbé-Jullié, Stefano Marullo; CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface. *Blood* 2009; 113 (9): 1938–1947. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-141275>
 - 32) A. Stronkhorst, G. N. J. Tytgat & S. J. H. Van Deventer (1992) CD4 Antibody Treatment in Crohn's Disease, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27:sup194, 61-65, DOI: 10.3109/00365529209096029
 - 33) Zinzani, P.L., Minotti, G. Anti-CD19 monoclonal antibodies for the treatment of relapsed or refractory B-cell malignancies: a narrative review with focus on diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 148, 177–190 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03833-x>
 - 34) Whiteman KR, Johnson HA, Mayo MF, Audette CA, Carrigan CN, LaBelle A, Zukerberg L, Lambert JM, Lutz RJ. Lorvotuzumab mertansine, a CD56-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against small cell lung cancer in human xenograft models. *MAbs*. 2014 Mar-Apr;6(2):556-66. doi: 10.4161/mabs.27756. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24492307; PMCID: PMC3984343.
 - 35) J Frengen, B Kierulf, R Schmid, T Lindmo, K Nustad, Demonstration and minimization of serum interference in flow cytometric two-site immunoassays, *Clinical Chemistry*, Volume 40, Issue 3, 1 March 1994, Pages 420–425, <https://doi.org/10.1093/clinchem/40.3.420>

16. Rezumatul siguranței și performanței

Rezumatul siguranței și performanței va fi disponibil în baza de date Eudamed la <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>. Până atunci, rezumatul siguranței și performanței este disponibil la cerere.

17. Utilizarea mărcilor comerciale ale terților

BD FACSCanto™ II, BD FACSLytic™, BD Multitest™ și FlowJo™ sunt mărci

comerciale înregistrate ale Becton, Dickinson and Company. CD-Chex Plus® este o marcă comercială înregistrată a Streck. Cy™ este o marcă comercială înregistrată a Cytiva. CyLyse™ FX, Sysmex XN-1000™ și Sysmex XF-1600™ sunt mărci comerciale înregistrate ale Sysmex Corporation. VenturiOne® este o marcă comercială înregistrată a Applied Cytometry. Infinicyt™ este o marcă comercială înregistrată a Cytognos S.L..

18. Istoricul reviziilor

Versiunea 4, ED7733_IFU_v4

Corectarea textului din secțiunea "Context al unei stări fiziologice sau patologice".
Descriere mai precisă a capitolului 13. Valori așteptate - Interval de referință.

19. Producător

EXBIO Praha, a.s.

Nad Safinou II 341

25250 Vestec

Republica Cehă

Informații de contact

info@exbio.cz

technical@exbio.cz

orders@exbio.cz

www.exbio.cz

20. Reprezentanți autorizați

Persoana responsabilă din Regatul Unit

Sysmex UK Ltd

Sysmex House

Garamonde Drive

Wymbush

Milton Keynes

MK8 8DF

Regatul Unit

☎ +44 (0)333 3203460

✉ info@sysmex.co.uk

NOTIFICARE: Orice incident grav care a survenit în legătură cu dispozitivul trebuie raportat producătorului și autorității competente locale.