

exbio

KOMBITEST TBNK 6-color
50 tests | Cat.nr. ED7733

IVD **CE** 2265

Gebruiksaanwijzing (NL)

Versie: ED7733_IFU_v4_EN

Uitgiftedatum: 17-04-2025

Symbolen gebruikt op de etikettering van het hulpmiddel

IVD	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek		Temperatuurlimiet
CE 2265	CE-conformiteitsmarkering Identificatienummer van de aangemelde instantie		Beschermen tegen zonlicht
	Fabrikant	UK CA	UKCA-markering
UDI	Unieke hulpmiddelidentificatie		
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing		
	Bevat voldoende voor <n> tests		
REF	Catalogusnummer		
LOT	Batchcode		
	Uiterste gebruiksdatum		

1. Beoogd doel

KOMBITEST TBNK 6-color is bestemd voor de detectie en telling van lymfocytopopulaties en -subsets in menselijk volbloed door middel van flowcytometrie.

Wat wordt gedetecteerd en/of gemeten

Het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color detecteert en meet relatieve percentages en absolute aantallen van menselijke T-cellen (CD3+), B-cellen (CD3-CD19+), NK-cellen (CD3-CD16+56+), helper/inducer (CD3+CD4+) en suppressor/cytotoxische (CD3+CD8+) T-celsubsets.

Functie van het hulpmiddel

Het hulpmiddel is bestemd voor gebruik bij de immunologische beoordeling van normale patiënten en kan helpen bij de diagnose van patiënten met, of bij wie een vermoeden bestaat van, immuundeficiëntie.

Context van een fysiologische of pathologische toestand

De frequenties van lymfocytopopulaties gemeten met het hulpmiddel kunnen worden beïnvloed door verschillende pathologische aandoeningen en de evaluatie van hun percentages en aantallen kan worden gebruikt bij de beoordeling van:

- CD3+/CD4+ helper/inducer T-cellen bij hiv-monitoring ^(1, 4, 7, 9)
- CD3+/CD8+ cytotoxische T-cellen bij virale infecties en erfelijke immuundeficiënties ^(2, 3, 4, 11, 12, 15, 17)
- CD3-/CD19+ B-cellen bij auto-immuunziekten ^(5, 6)
- CD3-/CD16+56+ NK-cellen bij aangeboren immuniteit en immunologisch defect ^(13, 14)

Type test

Niet geautomatiseerd

Kwantitatief

Vereist type monster

Geanticoaguleerd humaan perifere volbloedmonster

Testpopulatie

Niet bedoeld voor een specifieke populatie.

2. Beoogde gebruiker

Het hulpmiddel is uitsluitend bestemd voor professioneel laboratoriumgebruik. Niet voor near-patient testing of zelftesten.

Kwalificatievereisten

De beoogde gebruiker moet beschikken over actuele expertise in flowcytometrische analyse van menselijke cellen, standaard laboratoriumtechnieken, waaronder pipetteervaardigheden, en veilige en correcte

omgang met monsters van menselijke oorsprong.

De beoogde gebruiker moet voldoen aan de norm EN ISO 15189 of andere toepasselijke nationale normen.

3. Testprincipe

Het testprincipe is gebaseerd op de detectie van monoklonale antilichaambinding aan een specifiek molecuul (antigeen) tot expressie gebracht door bepaalde menselijke bloedcellen. In de test gebruikte monoklonale antilichamen zijn gelabeld met verschillende fluorochromen die worden geëxciteerd door een laserbundel van een flowcytometer tijdens de acquisitie van een met antilichaam gekleurd bloedmonster. De daaropvolgende fluorescentie (lichtemissie) van elk fluorochroom aanwezig op een verkregen bloedcel wordt verzameld en geanalyseerd door het instrument. De fluorescentie-intensiteit is rechtstreeks evenredig met de antigeenexpressiedichtheid in een cel, waardoor verschillende celsubsets kunnen worden gescheiden.

4. Meegeleverde reagents(ia)

Inhoud

Het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color volstaat voor 50 tests en wordt geleverd met het volgende reagens:

1 flacon (1 ml) met een voorgemengde combinatie van met fluorochroom gelabelde monoklonale antilichamen CD3 FITC / CD16 PE + CD56 PE / CD45 PerCP-CyTM5.5 / CD4 PE-CyTM7 / CD19 APC / CD8 APC-CyTM7, verdund in optimale concentraties in een stabiliserende fosfaatgebufferde zoutoplossing (PBS) die 15 mM natriumazide en 0,2% runderserumalbumine (BSA) bevat.

Samenstelling

Tabel 1 Beschrijving van actieve componenten

Antigeen	Fluorochroom	Kloon	Isotype	Concentratie (µg/ml)
CD3	FITC	TB3	IgG2b	2
CD4	PE-Cy TM 7	MEM-241	IgG1	1.5
CD8	APC-Cy TM 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 TM 5.5	MEM-28	IgG1	3

5. Benodigde maar niet meegeleverde materialen

Ronde-bodem buisjes (12 x 75 mm)

Erytrocytenlyseoplossing (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., cat.nr. ED7066 of CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, cat.nr. BD303500)

Gedeïoniseerd water (reagenskwaliteit)

Procescontrolecellen (Streck CD-Chex Plus®, cat.nr. 213323 of gelijkwaardige lyseerbare celcontrole)

6. Benodigde apparatuur

Automatische pipet met wegwerptips (20-100 µl) voor het pipetteren van monster en reagentia

Vloeistofdispenser of pipet met wegwerptips (0,5-2 ml) voor het doseren van erytrocytenlyseoplossing

Vortexmixer

Hematologie-analyzer (voor absolute celtellingen) die in staat is witte bloedcellen (WBC) en lymfocyten per µl monster te tellen

Flowcytometer met twee laserexcitatiebronnen (488 nm en ~635 nm), detectoren voor verstrooid licht, optische filters en emissiedetectoren die geschikt zijn om signalen op te vangen van de in Tabel 2 vermelde fluorochromen.

Tabel 2 Spectrale kenmerken van de in het hulpmiddel gebruikte fluorochromen

Fluorochroom	Excitatie [nm]	Emissie [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

KENNISGEVING: Het hulpmiddel is getest op de flowcytometers BD FACSCanto™ II (BD Biosciences), DxFLEX (Beckman Coulter) en Sysmex XF-1600™ (Sysmex Corporation).

7. Opslag en hantering

Bewaren bij 2-8 °C.

Langdurige blootstelling aan licht vermijden.

Niet invriezen.

Zie Sectie 10 Procedure (Bereiding van reagens) voor informatie over de stabiliteit

tijdens gebruik en de houdbaarheid na eerste opening, samen met de bewaarcondities en stabiliteit van werkoplossingen (indien van toepassing).

8. Waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen en gebruiksbependingen

GHS-gevarenclassificatie

Raadpleeg het veiligheidsinformatieblad (VIB) dat beschikbaar is op de productpagina op www.exbio.cz voor volledige informatie over de risico's van de chemische stoffen en mengsels in het product en hoe deze moeten worden gehanteerd en verwijderd.

Biologisch gevaar

Menselijke biologische monsters en bloedmonsters, en al het materiaal dat ermee in contact komt, worden altijd als infectieus materiaal beschouwd.

Gebruik persoonlijke beschermingsmiddelen en veiligheidsuitrusting om contact met huid, ogen en slijmvliezen te vermijden.

Volg alle toepasselijke wetten, voorschriften en procedures voor het hanteren en verwijderen van infectieus materiaal.

Tekenen van bederf

Het normale uiterlijk van het geleverde reagens is een heldere vloeistof. Gebruik het reagens niet als u een verandering in uiterlijk waarneemt, zoals troebelheid of tekenen van precipitatie.

Gebruiksbepending

Niet gebruiken na de vervaldatum vermeld op de productetiketten.

9. Monster

Gebruik perifeer veneus bloed verzameld in een monsterhouder geclassificeerd als medisch hulpmiddel, met het anticoagulans EDTA.

KENNISGEVING: Bepaal de absolute WBC-telling en lymfocytentelling in het verzamelde bloedmonster met een hematologie-analyzer. Het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color alleen biedt geen telling van absolute cel aantallen.

Bloedmonster met een WBC-telling van meer dan 40×10^3 cellen/ μ l moet vóór monsterverwerking worden verdund met PBS.

Verwerk het bloedmonster uiterlijk 24 uur na afname. Bewaar het monster bij laboratoriumtemperatuur (20-25°C). Het monster mag niet worden gekoeld.

Endogene interferentie

Op basis van wetenschappelijk literatuuronderzoek zijn endogene interferentiebronnen geïdentificeerd in Tabel 3.

Tabel 3 Endogene interferentie van het hulpmiddel

Endogene interferentie	Impact	Referentie
Albumine	Albumine kan interfereren bij hoge concentraties vanwege het vermogen om grote hoeveelheden liganden te binden en vrij te geven.	18, 19, 35
Bilirubine (icterus) (onconjugueerd)	Bilirubine kan de fluorescentie-achtergrond van cellen verhogen vanwege de hoge autofluorescentie.	22, 24, 28
Celresten (na lyse)	Celresten kunnen onnauwkeurige celtellingen veroorzaken en antilichaam in het hulpmiddel uitputten.	21, 25
Erytrocyten	Onvoldoende lyse, aanwezigheid van rode bloedcellen in het monster kan onjuiste celtelling opleveren.	26
Hemoglobine	Gehemolyseerde monsters kunnen onjuiste resultaten opleveren.	23
Humane anti-Murine antilichamen	Behandeling met monoklonale antilichamen kan onjuiste resultaten opleveren (vermogen om te binden aan celoppervlakteantigenen).	20, 30, 31, 32, 33, 34
Immunoglobulinen	Kunnen niet worden gewassen in de single-platformmethode en kunnen onjuiste lymfocytsubsettelling opleveren.	21
Reumafactoren	Aanwezigheid van RF interfereert met MIA (multiplex immunoassays).	27
Triglyceriden	Hoge circulerende lipidenniveaus kunnen de flowcytometrische analyse van bepaalde bloedcelpopulaties beïnvloeden.	29

Exogene interferentie

Een monster ouder dan 24 uur kan onjuiste resultaten opleveren.

Een gekoeld monster kan onjuiste resultaten opleveren.

Onjuiste bereiding van de erythrocytenlyseoplossing (EXCELLYSE Easy, EXBIO Praha, a.s., cat.nr. ED7066 of CyLyse™ FX, Sysmex Partec GmbH, cat.nr. BD303500) kan onjuiste resultaten opleveren. Volg de instructies van de fabrikant voor het gebruik van de erythrocytenlyseoplossing.

10. Procedure

Bereiding van meegeleverde reagens(ia)

Er is geen bereiding van reagens nodig.

Breng het reagens vóór gebruik op kamertemperatuur. Houd de primaire verpakking van het hulpmiddel droog.

Gebruik het reagens rechtstreeks uit de originele primaire verpakking. De tijd waarin het reagens in gebruik is (blootgesteld aan licht en verhoogde temperatuur) mag niet meer dan 4 uur per dag bedragen.

Na de eerste opening behoudt het reagens zijn prestatiekenmerken tot de vervaldatum, mits bewaard onder de vermelde omstandigheden in de originele primaire verpakking.

LET OP: Verdun het reagens niet.

Bereiding van benodigde maar niet meegeleverde materialen

Verdun geconcentreerde erythrocytenlyseoplossing met gedeïoniseerd water volgens de instructies van de fabrikant. Verdunde (1X) erythrocytenlyseoplossing is 1 maand stabiel wanneer bewaard in een vloeistofdispenser of gesloten container bij kamertemperatuur.

Kwaliteitscontrole

Gebruik Streck CD-Chex Plus® of gelijkwaardige controlecellen als positieve procedurele controle om de juiste werking van het hulpmiddel zoals bedoeld te waarborgen. Streck CD-Chex Plus® biedt vastgestelde waarden voor percentage positief en absolute tellingen van T-cellen, B-cellen, granulocyten, monocyten en NK-cellen, inclusief twee klinisch relevante niveaus van CD4+-cellen.

Kleur de controlecellen met het reagens KOMBITEST TBNK 6-color volgens de monsterverwerking zoals gespecificeerd in de gebruiksaanwijzing. Controleer of de verkregen resultaten (% positieve cellen) binnen het verwachte bereik liggen dat is gerapporteerd voor de gebruikte batch controlecellen.

Monsterkleuring

1. Label voor elk monster een ronde-bodemhuisje (12 × 75 mm) met de juiste monsteridentificatie.
2. Pipetteer 20 µl KOMBITEST TBNK 6-color-reagens in de bodem van het huisje van 12 x 75 mm.
3. Pipetteer 50 µl goed gemengd bloedmonster in de bodem van het huisje.

LET OP: Vermijd het pipetteren van bloed tegen de zijkant van het huisje. Als er een bloeduitstrijk of druppel op de zijkant van het huisje achterblijft, wordt dit mogelijk niet gekleurd met het reagens of worden de erythrocyten mogelijk niet

gelyseerd en is het testresultaat mogelijk niet geldig.

4. Vortex en incubeer het buisje 20 minuten bij kamertemperatuur in het donker.
5. Voeg 500 µl verdunde (1X) lyseoplossing toe aan het buisje.
6. Vortex en incubeer het buisje 10 minuten bij kamertemperatuur in het donker.

Verkrijg het gekleurde monster onmiddellijk op de flowcytometer. Als het gekleurde monster niet onmiddellijk zal worden geanalyseerd, bewaren bij 2-8 °C in het donker en binnen 24 uur analyseren.

LET OP: Vortex het gekleurde monster onmiddellijk vóór acquisitie op de flowcytometer om aggregaten te vermijden.

Flowcytometrische analyse

De flowcytometer die wordt geselecteerd voor gebruik met het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color moet routinematig worden gekalibreerd met fluorescerende microkralen om een stabiele gevoeligheid van de detectoren te waarborgen volgens de instructies van de fabrikant van de cytometer.

Indien niet correct onderhouden, kan de flowcytometer onjuiste resultaten opleveren.

Raadpleeg de specificaties van de fabrikant van de cytometer voor lasers en fluorescentiedetectoren volgens de excitatie- en emissiekenmerken van de fluorochromen in Sectie 6 Benodigde apparatuur.

Stel de spanningen op de relevante fluorescentiedetectoren in vóór analyse van het gekleurde monster. De spanning op een PMT-detector moet voldoende hoog worden ingesteld, zodat een minimum aan negatief gekleurde events interfereert met kanaal 0 op de fluorescentie-as. Ook mag de spanning van de PMT-detector geen waarden overschrijden waarbij positieve events tegen de rechteras worden gedrukt.

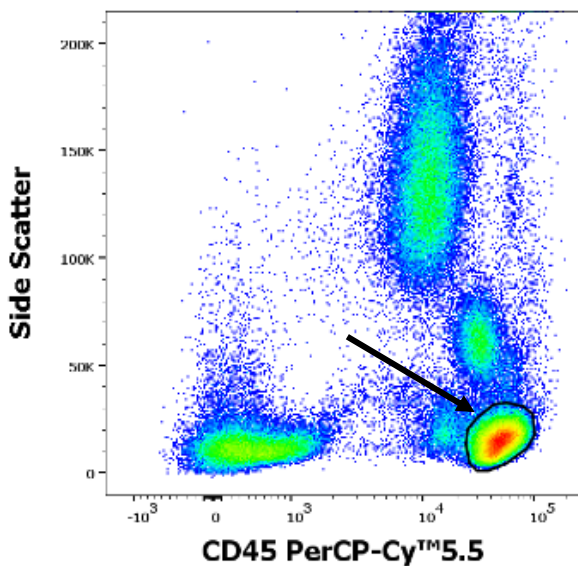
Compenseer fluorescentiesignalen tussen detectoren vóór of na gegevensverzameling. Gegevens kunnen onjuist worden geïnterpreteerd als fluorescentiesignalen onjuist zijn gecompenseerd of als gates onnauwkeurig zijn geplaatst.

Voor analyse van de gemeten gegevens kan cytometersoftware van de fabrikant worden gebruikt, of software bedoeld voor offline cytometrie-gegevensanalyse (bijvoorbeeld FlowJo™, VenturiOne®, Infinicyt™).

Gegevensanalyse van het KOMBITEST TBNK 6-color gekleurde monster

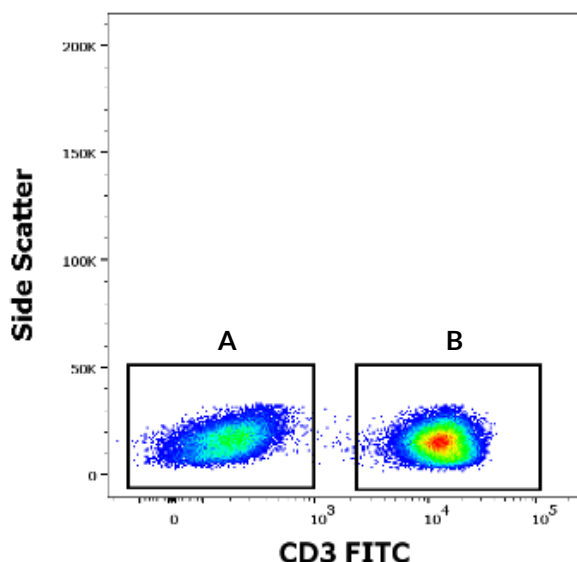
Visualiseer gecompenseerde gegevens in een side-scatter (SSC) versus CD45 PerCP-Cy™5.5-plot. Stel de gate in voor de CD45+ lymfocytpopulatie zoals getoond in Figuur 1.

Figuur 1 Afbakening van de CD45+ lymfocytpopulatie
(gegevens verkregen op BD FACSCanto™ II)



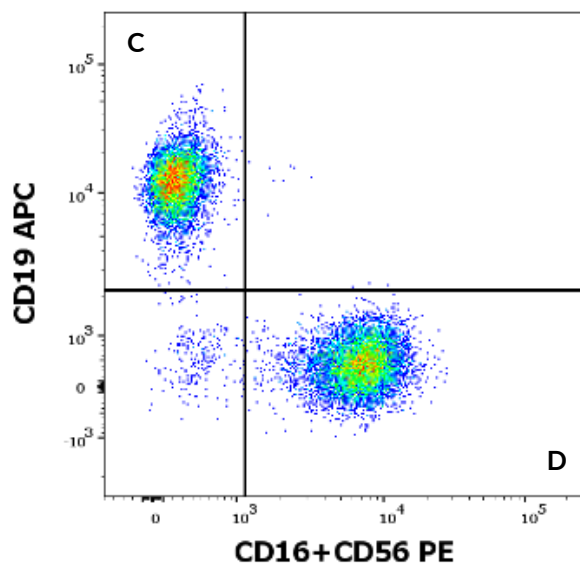
Zet de gegateerde CD45+ lymfocyten uit in een side-scatter (SSC) versus CD3 FITC-plot zoals getoond in Figuur 2. Scheid CD3+ en CD3- lymfocyten met behulp van passende gates. Bereken het percentage T-cellen (CD3+; regio B in Figuur 2) van alle lymfocyten.

Figuur 2 Scheiding van CD3+ en CD3- lymfocyten
(gegevens verkregen op BD FACSCanto™ II)



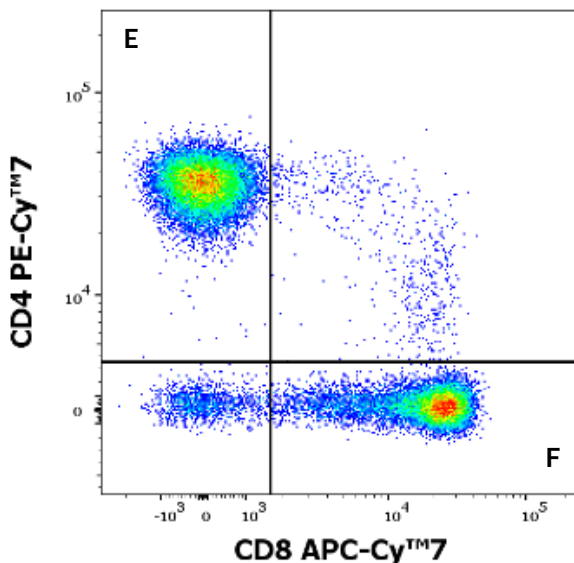
Zet de geselecteerde CD3- lymfocyten (regio A in Figuur 2) uit als CD19 APC versus CD16+CD56 PE zoals getoond in Figuur 3. Stel passende gates in en bereken het percentage B-cellen (CD16-CD56-CD19+; regio C in Figuur 3) en natural killer (NK)-cellen (CD16+CD56+CD19-; regio D in Figuur 3) van alle lymfocyten.

Figuur 3 CD3- lymfocyten in een dot-plot CD19 APC vs. CD16+CD56 PE (gegevens verkregen op BD FACSCanto™ II)



Zet de gegateerde T-cellen (CD3+; regio B in Figuur 2) uit als CD4 PE-CyTM7 versus CD8 APC-CyTM7 zoals getoond in Figuur 4. Stel passende gates in en bereken het percentage helper/inducer T-cellen (CD4+CD8-; regio E in Figuur 4) en suppressor/cytotoxische T-cellen (CD4-CD8+; regio F in Figuur 4) van alle lymfocyten.

Figuur 4 CD3+ lymfocyten in een dot-plot CD4 PE-CyTM7 vs. CD8 APC-CyTM7 (gegevens verkregen op BD FACSCantoTM II)



Berekening en interpretatie van analytische resultaten

Gebruik voor absolute tellingen de absolute lymfocytentelling zoals bepaald door een hematologie-analyzer. Raadpleeg de instructies van de fabrikant van de hematologie-analyzer. Gebruik de onderstaande vergelijkingen voor de berekening van het absolute aantal van de gewenste lymfocytsubset.

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

A = absolute lymfocytentelling (gegevens van hematologie-analyzer; cellen/ μ l)

B = relatieve percentages van de gewenste lymfocytsubset van alle lymfocyten (gegevens van flowcytometer; %)

11. Analytische prestaties

Specificiteit

Het antilichaam TB3 herkent het menselijke CD3-antigeen van het TCR/CD3-complex. De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door de HCDM Council (HLDA XI-workshop).

Het antilichaam MEM-241 herkent het menselijke CD4-antigeen (T-celoppervlakte-glycoproteïne CD4). De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door de HCDM Council (HLDA VIII-workshop).

Het antilichaam LT8 herkent het menselijke CD8-antigeen (disulfidegebonden dimeer tot expressie gebracht als twee CD8 alfa-keten-homodimeren of CD8 alfa/bèta-keten-heterodimeren). De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door HLDA-workshops (HLDA V-workshop⁽¹⁶⁾ en HLDA VII-workshop⁽⁸⁾).

Het antilichaam 3G8 herkent het menselijke CD16-antigeen (laagaffiniteits immunoglobuline type III Fc-gamma-receptor). De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door de HLDA-workshop (HLDA V-workshop⁽¹⁶⁾).

Het antilichaam LT56 herkent de leukocyten-isovorm van het menselijke CD56-antigeen (Neural cell adhesion molecule 1). De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door de HCDM Council (HLDA X-workshop).

Het antilichaam LT19 herkent het menselijke CD19-antigeen (B-cel transmembraan-glycoproteïne CD19). De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door de HCDM Council (HLDA X-workshop).

Het antilichaam MEM-28 herkent alle leukocyten-isovormen van menselijk CD45 (Proteïne tyrosinefosfatase receptor type C). De specificiteit van het antilichaam is bevestigd door de HLDA-workshop (HLDA III-workshop⁽¹⁰⁾).

Nauwkeurigheid

De nauwkeurigheid van de methode is gemeten op de BD FACSCanto™ II-flowcytometer en bepaald als een vergelijking van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color met een vergelijkbaar product op de markt, BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (cat.nr. 644611), door parallelle kleuring van 30 gezonde bloeddonoren.

Op de flowcytometers Beckman Coulter DxFLEX en Sysmex XF-1600™ is de nauwkeurigheid van de methode bepaald door de resultaten te vergelijken van de analyse van dezelfde bloedmonsters van 39 gezonde bloeddonoren, gekleurd met het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color, respectievelijk op de BC DxFLEX- en BD FACSCanto™ II-flowcytometers en op de Sysmex XF-1600™- en BD FACSCanto™ II-flowcytometers.

De nauwkeurigheid van de methode wordt ondersteund door parallelle kleuring van 134 patiënten (zie Tabel 7) bij wie een pathologische aandoening van het immuunsysteem wordt vermoed. De parameters van de lineaire regressieanalyse

worden gegeven in Tabel 4-7.

Tabel 4 Lineaire regressieanalyse voor lymfocytsubsets bij gezonde donoren (vergelijking van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color met IVD-product BD Multitest™ 6-Color TBNK Reagent (cat.nr. 644611))

Lymfocytsubset	Eenheid	n	Helling	Snijpunt	R ²
CD3+	%	30	1.0030	-0.0059	0.9942
	cellen/μl	30	0.9898	5.4635	0.9986
CD3+CD8+	%	30	0.9820	0.0029	0.9957
	cellen/μl	30	0.9723	8.959	0.9981
CD3+CD4+	%	30	0.9850	0.0035	0.9939
	cellen/μl	30	0.9850	6.5877	0.9975
CD3-CD16+CD56+	%	30	1.0085	-0.0017	0.9968
	cellen/μl	30	1.0192	-6.1863	0.9985
CD3-CD19+	%	30	0.9953	0.0033	0.9948
	cellen/μl	30	1.0189	1.6105	0.9925

n = aantal bloedmonsters

Tabel 5 Lineaire regressieanalyse voor lymfocytsubsets bij gezonde donoren (vergelijking van de analyse van bloedmonsters gekleurd met het hulpmiddel ED7733 op de Beckman Coulter DxFLEX met BD FACSCanto™ II)

Meetnauwkeurigheid van ED7733 op de Beckman Coulter DxFLEX					
Beckman Coulter DxFLEX-flowcytometer vs. BD FACSCanto™ II-flowcytometer					
Juistheid van meting					
Lymfocytsubset	Eenheid	n	Helling	Snijpunt	R ²
CD3+	%	39	0.9822	0.0145	0.9879
	cellen/ μl	39	0.9792	-24.255	0.9811
CD3+CD8+	%	39	1.0171	0.0052	0.9829
	cellen/ μl	39	1.0478	-3.0975	0.9930
CD3+CD4+	%	39	0.9789	-0.001	0.9857
	cellen/ μl	39	0.9768	-1.499	0.9929
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9727	0.0054	0.9815
	cellen/ μl	39	0.9699	10.484	0.9886
CD3-CD19+	%	39	1.0212	-0.0047	0.9757
	cellen/ μl	39	0.9767	-0.0385	0.9825

n = aantal bloedmonsters

Tabel 6 Lineaire regressieanalyse voor lymfocytsubsets bij gezonde donoren (vergelijking van de analyse van bloedmonsters gekleurd met het hulpmiddel ED7733 op de Sysmex XF-1600™ met BD FACSCanto™ II)

Meetnauwkeurigheid van ED7733 op de Sysmex XF-1600™					
Sysmex XF-1600™-flowcytometer vs. BD FACSCanto™ II-flowcytometer					
Juistheid van meting					
Lymfocytsubset	Eenheid	n	Helling	Snijpunt	R ²
CD3+	%	39	1.0058	0.0105	0.9918
	cellen/ μl	39	1.0174	4.2861	0.9991
CD3+CD8+	%	39	1.0134	0.0015	0.9924
	cellen/ μl	39	1.0346	-11.555	0.9976
CD3+CD4+	%	39	1.0017	0.0103	0.9963
	cellen/ μl	39	1.0043	17.382	0.9981
CD3-CD16+ CD56+	%	39	0.9889	-0.0039	0.9868
	cellen/ μl	39	0.972	-3.4422	0.9903
CD3-CD19+	%	39	1.0162	-0.0039	0.9852
	cellen/ μl	39	0.9777	0.1994	0.9898

n = aantal bloedmonsters

Tabel 7 Lineaire regressieanalyse voor lymfocytsubsets bij patiënten bij wie pathologische aandoeningen van het immuunsysteem worden vermoed (vergelijking van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color met AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc. en een geaccrediteerde interne methode van het klinisch laboratorium – een cocktail van eenkleurige geconjugeerde antilichamen van verschillende fabrikanten en analyse op de BD FACSCanto™ II)

Lymfocytsubset	Eenheid	n	Helling	Snijpunt	R ²
CD3+	%	134	1.032	-2.655	0.98
	cellen/μl	134	1.023	-0.047	0.97
CD3+CD8+	%	134	1.020	-0.803	0.98
	cellen/μl	134	1.055	-0.041	0.96
CD3+CD4+	%	134	1.014	-0.651	0.98
	cellen/μl	134	0.994	-0.005	0.98
CD3-CD16+CD56+	%	134	1.064	-0.400	0.98
	cellen/μl	134	1.080	-0.014	0.99
CD3-CD19+	%	134	1.027	-0.376	0.99
	cellen/μl	134	1.043	-0.010	1.00

n = aantal bloedmonsters

Lineariteit

De lineariteit van de methode is geverifieerd op 10 seriële verdunningen van een met leukocyten verrijkt bloedmonster (buffy coat). Celmonsters werden gekleurd met KOMBITEST TBNK 6-color in zesvoud. Monsters werden geanalyseerd met behulp van BD FACSCanto™ II-, Beckman Coulter DxFLEx- en Sysmex XF-1600™-flowcytometers. Gemeten gegevens voor de aangegeven lymfocytsubsets bleken lineair te zijn over het lymfocytbereik 333-9492 cellen/μl met BD FACSCanto™ II, 309-8693 cellen/μl met Beckman Coulter DxFLEx en 86-6822 cellen/μl met Sysmex XF--1600™. Celsubsets bevonden zich binnen de in Tabel 8-10 gevonden bereiken.

Tabel 8 Lineaire bereiken van lymfocytsubsets geanalyseerd door BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II	
Lymfocytsubset	Bereik (cellen/μl)
CD3+	249 - 6594
CD3+CD8+	96 - 2560
CD3+CD4+	136 - 3628
CD3-CD16+CD56+	55 - 1525
CD3-CD19+	44 - 1342

Tabel 9 Lineaire bereiken van lymfocytsubsets geanalyseerd door Beckman Coulter DxFLX

Beckman Coulter DxFLX	
Lymfocytsubset	Bereik (cellen/μl)
CD3+	243 - 6565
CD3+CD8+	102 - 2652
CD3+CD4+	128 - 3517
CD3-CD16+CD56+	64 - 1588
CD3-CD19+	41 - 1280

Tabel 10 Lineaire bereiken van lymfocytsubsets geanalyseerd door Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™	
Lymfocytsubset	Bereik (cellen/μl)
CD3+	45 - 3513
CD3+CD8+	21 - 1507
CD3+CD4+	22 - 1742
CD3-CD16+CD56+	8 - 700
CD3-CD19+	7 - 567

Detectielimiet / Kwantificeringslimiet / Testafkapwaarde

Lineariteitsgegevens zijn gebruikt om de detectielimiet (LOD) en de kwantificeringslimiet (LOQ) vast te stellen.

De detectielimiet is vastgesteld als de laagste niet-nul absolute celltellingswaarde plus $3 \times \text{SD}$ (standaarddeviatie) voor elke lymfocytsubset (zie Tabel 11-13).

De kwantificeringslimiet is vastgesteld als de laagste waarde in het lineariteitsbereik van analytconcentraties, gepresenteerd als absoluut aantal van de lymfocytsubset, waarbij de CV van de zesvoudige metingen niet meer dan 10% bedroeg en de recovery binnen het bereik van 90%-110% lag (zie Tabel 11-13).

De testresultaten zijn niet uniek diagnostisch voor een enkele klinische entiteit, waardoor de afkapwaarde van de test niet kan worden geschat.

Tabel 11 Detectie- en kwantificeringslimieten op BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II				
Lymfocytsubset	Laagste niet-nul celtelling (cellen/μl)	$3 \times \text{SD}$ (SD)	LOD (cellen/μl)	LOQ (cellen/μl)
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

Tabel 12 Detectie- en kwantificeringslimieten op Beckman Coulter DxFLEx

Beckman Coulter DxFLEx				
Lymfocytsubset	Laagste niet-nul celtelling (cellen/μl)	$3 \times \text{SD}$ (SD)	LOD (cellen/μl)	LOQ (cellen/μl)
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

Tabel 13 Detectie- en kwantificeringslimieten op Sysmex XF-1600™

Sysmex XF-1600™				
Lymfocytsubset	Laagste niet-nul celtelling (cellen/μl)	3×SD (SD)	LOD (cellen/μl)	LOQ (cellen/μl)
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

Herhaalbaarheid

De herhaalbaarheid van de test is gemeten op tien bloedmonsters in zesvoud. Monsters werden geanalyseerd met behulp van BD FACSCanto™ II-, Beckman Coulter DxFLEX- en Sysmex XF-1600™-flowcytometers. Variatiecoëfficiënten (CV) worden gegeven in de onderstaande tabellen (Tabel 14-16).

Tabel 14 Herhaalbaarheid van het hulpmiddel op BD FACSCanto™ II

BD FACSCanto™ II					
Lymfocytsubset	Eenheid	n	Gemiddelde	SD	%CV
CD3+	%	10	70.34	0.56	0.91
	cellen/μl	10	1396	10.22	
CD3+CD8+	%	10	23.11	0.27	1.25
	cellen/μl	10	453	5.23	
CD3+CD4+	%	10	41.06	0.53	1.36
	cellen/μl	10	808	9.71	
CD3-CD16+CD56+	%	10	16.35	0.40	2.43
	cellen/μl	10	289	7.20	
CD3-CD19+	%	10	11.63	0.25	2.31
	cellen/μl	10	227	4.78	

n = aantal bloedmonsters

Tabel 15 Herhaalbaarheid van het hulpmiddel op Beckman Coulter DxFLEx

Beckman Coulter DxFLEx					
Lymfocytsubset	Eenheid	n	Gemiddelde	SD	%CV
CD3+	%	10	70.80	0.61	0.95
	cellen/ μ l	10	1406	11.19	
CD3+CD8+	%	10	23.80	0.32	1.42
	cellen/ μ l	10	468	6.12	
CD3+CD4+	%	10	40.81	0.56	1.47
	cellen/ μ l	10	803	10.52	
CD3-CD16+CD56+	%	10	15.89	0.40	2.72
	cellen/ μ l	10	282	7.23	
CD3-CD19+	%	10	11.68	0.32	2.83
	cellen/ μ l	10	227	5.94	

n = aantal bloedmonsters

Tabel 16 Herhaalbaarheid van het hulpmiddel op Sysmex XF-1600™

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

n = aantal bloedmonsters

Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de test op BD FACSCanto™ II en Beckman Coulter DxFLEx is gemeten op 2 gestabiliseerde bloedmonsters (CD-Chex Plus® en CD-Chex Plus® CD4 Low van STRECK). De reproduceerbaarheid van de test op Sysmex XF-1600™ is gemeten op 4 gestabiliseerde bloedmonsters (CD-Chex Plus® en CD-Chex Plus® CD4 Low en aanvullend IMMUNO-TROL Low Cells en IMMUNO-TROL Cells van Beckman Coulter). Monsters werden onder dezelfde omstandigheden gemeten gedurende 15 dagen met 3 batches van het hulpmiddel (elk 5 dagen). Variatiecoëfficiënten (CV) worden gegeven in de onderstaande tabellen (Tabel 17-19).

Tabel 17 Reproduceerbaarheid van het hulpmiddel op BD FACSCanto™ II

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

Tabel 18 Reproduceerbaarheid van het hulpmiddel op Beckman Coulter DxFLEx

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

Tabel 19 Reproduceerbaarheid van het hulpmiddel op Sysmex XF-1600™

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

KENNISGEVING: Alle analytische prestatiegegevens zijn gemeten met erythrocytenlyseoplossing EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., cat.nr. ED7066).

Voor flowcytometrische analyse werden de volgende flowcytometers gebruikt, inclusief softwareversie:

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

Voor absolute celtellingen met de dual-platformmethode is een hematologie-analyzer gebruikt met de volgende specificaties:

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

Voor evaluatie van gemeten gegevens is het volgende analyseplatform gebruikt: FlowJo™ (Becton, Dickinson and Company) - versie 10.9.0

12. Klinische prestaties

Patiënten met primaire immuundeficiëntie

Klinische gegevens zijn verzameld op een klinische locatie bij 30 patiënten met vermoedelijke Common Variable Immune Deficiency (CVID). De klinische prestaties van het hulpmiddel ED7733 zijn bepaald als een vergelijking van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color gebruikt met erythrocytenlyseoplossing EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., cat.nr. ED7066) met een geaccrediteerde methode van het klinisch laboratorium (AQUIOS CL Flow Cytometry System - Beckman Coulter, Inc.).

De resultaten van de beoordeling van de immuunstatus van de patiënt zijn geëvalueerd met betrekking tot de immuundeficiëntie (Tabel 20).

Tabel 20 Klinische prestaties van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color – CVID-patiënten

		Immuunstatus beoordeeld met geaccrediteerde methode van het klinisch laboratorium	
		Immuundeficiëntie	Normale toestand
Immuunstatus beoordeeld met het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color	Immuundeficiëntie	24 patiënten	0 patiënten
	Normale toestand	0 patiënten	6 patiënten

Patiënten met verworven immuundeficiëntie

Klinische gegevens zijn verzameld op een klinische locatie bij 53 patiënten met bevestigde infectie met het humaan immuundeficiëntievirus (hiv). De klinische prestaties van het hulpmiddel zijn bepaald als een vergelijking van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color, gebruikt met erytrocytenlyseoplossing EXCELLYSE Easy (EXBIO Praha, a.s., cat.nr. ED7066), met een geaccrediteerde interne methode van het klinisch laboratorium (een cocktail van eenkleurige geconjugeerde antilichamen van verschillende fabrikanten en analyse op de BD FACSCanto™ II).

De resultaten van de beoordeling van de immuunstatus van de patiënt zijn geëvalueerd met betrekking tot de immuundeficiëntie (Tabel 21).

Tabel 21 Klinische prestaties van het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color – hiv-patiënten

		Immuunstatus beoordeeld met geaccrediteerde interne methode van het klinisch laboratorium	
		Immuundeficiëntie	Normale toestand
Immuunstatus beoordeeld met het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color	Immuundeficiëntie	28 van de 29 patiënten*	0 patiënten
	Normale toestand	0 patiënten	24 patiënten

LET OP:

*Het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color vertoonde onvoldoende kleuring voor een duidelijke scheiding van T-cellen (CD3+) bij één (1) hiv-patiënt in kritieke gezondheidstoestand.

13. Verwachte waarden

Referentie-interval

Tabel 22 Referentie-intervallen van gezonde bloeddonoren gemeten op BD FACSCanto™ II

Lymfocytsubset	n	Eenheid	Bereik		Mediaan
			Min	Max	
CD3+	65	%	49.0	84.9	72.4
	65	cellen/μl	608	2415	1269
CD3+CD8+	65	%	10.4	40.2	22.2
	65	cellen/μl	127	1075	405
CD3+CD4+	65	%	28.1	62.6	43.3
	65	cellen/μl	321	1463	785
CD3-CD16+CD56+	65	%	3.5	38.9	15.8
	65	cellen/μl	84	1036	266
CD3-CD19+	65	%	5.4	25.0	10.6

	65	cellen/ μ l	74	404	209
--	----	-----------------	----	-----	-----

n = aantal bloedmonsters

De referentie-intervallen in Tabel 22 zijn vastgesteld bij gezonde patiënten die volgens de wetgeving van Tsjechië als bloeddonor werden beschouwd door te voldoen aan strenge criteria voor een bloeddonor voor een bloedbank. Gegevens zijn gemeten op de BD FACSCanto™ II-flowcytometer.

Specifieke referentiebereiken kunnen variëren afhankelijk van de regio en de populatie waarop de waarden zijn vastgesteld. Om deze reden moeten laboratoria hun eigen normale referentie-intervallen vaststellen voor de met KOMBITEST TBNK 6-color geïdentificeerde lymfocytsubsets vanuit de lokale populatie van normale donoren vanwege waardevariaties gerelateerd aan leeftijd, geslacht, klinische kenmerken en etniciteit.

14. Beperkingen

Het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color is niet gevalideerd voor gebruik bij monsters verzameld met heparine of zure citraatdextrose (ACD)-anticoagulantia bij het bepalen van relatieve en absolute tellingen.

Het hulpmiddel KOMBITEST TBNK 6-color is niet bedoeld voor screening en/of fenotypering van leukemie- en lymfoommonsters.

Absolute tellingen zijn niet vergelijkbaar tussen laboratoria die verschillende apparatuur van verschillende fabrikanten gebruiken.

15. Referenties

- 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.Samenvatting van veiligheid en prestaties

De samenvatting van veiligheid en prestaties zal beschikbaar zijn in de Eudamed-database op <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>. Tot die tijd is de samenvatting van veiligheid en prestaties op verzoek beschikbaar.

17. Gebruik van handelsmerken van derden

BD FACSCanto™ II, BD FACSLyric™, BD Multitest™ en FlowJo™ zijn geregistreerde handelsmerken van Becton, Dickinson and Company. CD-Chex Plus® is een geregistreerd handelsmerk van Streck. Cy™ is een geregistreerd handelsmerk van Cytiva. CyLyse™ FX, Sysmex XN-1000™ en Sysmex XF-1600™ zijn geregistreerde handelsmerken van Sysmex Corporation. VenturiOne® is een geregistreerd handelsmerk van Applied Cytometry. Infinicyt™ is een geregistreerd handelsmerk van Cytognos S.L..

18. Revisiegeschiedenis

Versie 4, ED7733_IFU_v4

Correctie van tekst in de sectie "Context van een fysiologische of pathologische toestand". Nauwkeurigere beschrijving van hoofdstuk 13. Verwachte waarden - Referentie-interval.

19. Fabrikant

EXBIO Praha, a.s.

Nad Safinou II 341

25250 Vestec

Tsjechië

Contactgegevens

info@exbio.cz

technical@exbio.cz

orders@exbio.cz

www.exbio.cz

20. Erkende vertegenwoordigers

Verantwoordelijke persoon in het VK

Sysmex UK Ltd

Sysmex House

Garamonde Drive

Wymbush

Milton Keynes

MK8 8DF

Verenigd Koninkrijk

☎ +44 (0)333 3203460

✉ info@sysmex.co.uk

KENNISGEVING: Elk ernstig incident dat is opgetreden in verband met het hulpmiddel moet worden gemeld aan de fabrikant en de plaatselijke bevoegde autoriteit.