IVD CE 2797

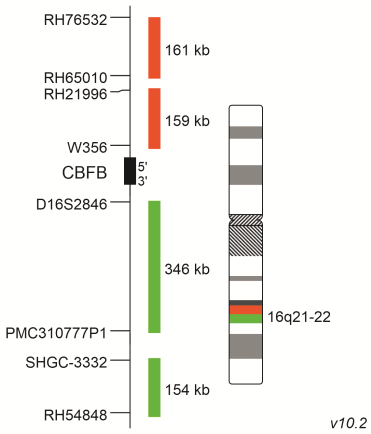
Bruksanvisning

Kun for profesjonell bruk

MetaSystems Probes

Mer informasjon og andre språk er tilgjengelig på www.metasystems-probes.com
e-post: info@metasystems-probes.com

Produkt	Merking	Referansenr.	UDI-DI	Pakkestørrelse
XL CBFB	oransje/grønn	D-5092-100-OG	04251315812314	100 µl



Tiltenkt formål

XL CBFB break-apart-proben er en kvalitativ, ikke-automatisert test for påvisning av *CBFB*-rearrangeringer ved 16q22 ved hjelp av fluorescens in situ-hybridisering (FISH). Produktet er ment som et diagnostisk hjelpemiddel og bidrar til sykdomsovervåking. Testpopulasjonen består av pasienter med bekreftet eller mistenkt akutt myeloid leukemi (AML). Hybridisering skal utføres på metanol/eddiksyre-fikserte celler fra benmarg eller perifert blod.

Produktbeskrivelse

XL CBFB break-apart-proben består av en oransjemerket probe som hybridiserer proksimalt for *CBFB*-genregionen ved 16q21-22, og en grønnmerket probe som hybridiserer distalt for *CBFB*-genregionen ved 16q22.

Kjent kryssreaktivitet

Ingen kjente krysshybridiseringer.

Materialer som leveres

100 µl (10 tester) av XL CBFB, proben er oppløst i hybridiseringsløsning (> 50 % v/v formamid, < 30 % w/v dekstransulfat og < 2x SSC (saltvann-natriumsitrat)) og klar til bruk.

Begrensninger

Analyse, datatolkning og rapportering av diagnostiske funn mottatt med FISH skal utføres i samsvar med faglige normer og relevante retningslinjer av kvalifisert og erfarent personell. Produktet er ikke beregnet på bruk som selvstendig diagnostikk, screening av sykdommer eller som ledsagende diagnostikk. En diagnostisk undersøkelse med dette produktet utføres derfor alltid i kombinasjon med andre diagnostiske metoder. Avvik fra produsentens protokoller kan påvirke testens robusthet og ytelse og kan føre til misvisende resultater. Sondekart er laget i samsvar med produktets tiltenkte formål. Ensfargede søyler betyr ikke nødvendigvis at proben dekker den angitte genomiske regionen fullstendig. Bare hull større enn 10 kb vises. Derfor anbefales forsiktighet ved tolkning av resultater som er generert ved off-label-bruk. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på forespørsel.

Som tyskbasert IVD-produsent og -distributør følger MetaSystems Probes gjeldende europeiske og tyske forskrifter, som forbyr enhver uttalelse om tolkning av pasientrelaterte data, samt diagnostiske og terapeutiske anbefalinger.

Lagring og håndtering

Prober skal oppbevares mørkt ved -20 °C (±5 °C). Probeytelsen har vist seg å være upåvirket i opptil 20 fryse-tine-sykluser. Prober er lysfølsomme, og eksponering for lys bør derfor begrenses til et minimum under håndtering.

Frakt

Produkter produsert av MetaSystems Probes sendes i romtemperatur.

Utstyr og materialer som er nødvendige, men som ikke er med i leveransen

- Vannbad med nøyaktig temperaturregulering
- Varmeplate, med solid plate og nøyaktig temperaturregulering
- Mikropipetter med volumer fra 1 µl til 1 ml, kalibrerte
- pH-måler, kalibrert
- Fryser -20 °C (±5 °C)
- Fuktighetskammer 37 °C (± 1 °C)
- Fluorescensmikroskop med egnede filtre (se nedenfor)
- Immersjonsolje, anbefalt av mikroskopprodusenten (fluorescenskvalitet)
- Termometer
- DAPI/antifade
- Gummisement
- Mikroskopobjektglass
- Dekkglass (glass): 22 mm x 22 mm og 24 mm x 32 mm
- Hansker
- Coplin-krukker
- Tang
- 20x SSC
- Tween-20
- Destillert vann
- Mikrosentrifuge
- Tidsur

Fluorokrom spesifikasjon

Merking	Eksitasjon maks.	Emisjon maks.
Grønn	505 nm	530 nm
Oransje	552 nm	576 nm

Anbefaling av fluorescensmikroskop

- Fluorescensbelysning: Egnede metallhalogenid- eller LED-fluorescensbelysningssystemer eller konvensjonelle 100 watts kvikksølvlamper.
- Objektiver egnet for epi-fluorescerende belysning.
- Fluorescensfiltre: Bruk et egnet multibåndpassfiltersett for visning/telling. For å ta bilder eller observere individuelle fargekanaler i mikroskopet, bruk egnede enkeltbåndpassfiltersett for de respektive fluorokromene (f.eks. fra MetaSystems).

Testprinsipp

Fluorescens in situ-hybridisering (FISH) bruker DNA-fragmenter der fluorofor-koblede nukleotider er inkorporert for å påvise komplementære DNA-sekvenser i fikserte celler under et fluorescensmikroskop. DNA-et til de utvalgte probene og pasientens DNA denatureres, det vil si at de to DNA-trådene i dobbeltspiralen skilles fra hverandre. Under den påfølgende renatureringen hybridiserer DNA-probene til komplementære sekvenser av pasientens DNA.

Forberedelse av prøver

Generelle kommentarer

Produktet er konstruert for bruk i henhold til tiltenkt formål.
Metanol/eddiksyre-fikserte celler fremstilles fra benmargsaspirater eller perifert blod. Ytterligere detaljer om standardprosedyrer finnes i laboratoriehåndbøker og publikasjoner (f.eks. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, 4. utgave).

Stabilitet av hybridiserte objektglass

- Hybridiserte FISH-objektglass kan analyseres i minst seks måneder hvis de oppbevares mørkt ved -20 °C (±5 °C).

Ytterligere prosessanbefalinger

- Det anbefales på det sterkeste å bruke et kalibrert termometer til å måle temperaturen i løsninger, vannbad og inkubatorer, da disse temperaturene er avgjørende for optimal produktytelse.
- Kontroller temperaturen på forvarmede løsninger nøye.
- Kontroller pH-verdien til alle løsningene nøye. Den må ligge i området 7,0 - 7,5 ved romtemperatur.
- Konsentrasjoner av buffere (stringens), pH og temperatur er viktig fordi lav stringens kan føre til uspesifikk binding av proben, og for høy stringens kan føre til redusert signalintensitet eller at signalene forsvinner.
- Før åpning: Sentrifuger kort for å samle proben i bunnen av røret.

FISH-protokoll for DNA-prober fra MetaSystems

Forberedelse av objektglass

1. Påfør celleprøven på objektglasset. La prøven lufttørke. Hvis objektglassene ikke skal brukes i løpet av de neste dagene, oppbevares de ved -20 °C (±5 °C).
2. Påfør 10 µl probe.
3. Dekk med dekkglass 22 mm x 22 mm.
4. Forsegles med gummisement.

Denaturering

1. Denaturer prøven og proben samtidig ved å varme opp objektglasset på en varmeplate ved 75 °C (±1 °C) i 2 minutter.

Hybridisering

1. Inkuber i et fuktighetskammer ved 37 °C (±1 °C) over natten.

Vask etter hybridisering

Nødvendige løsninger

- 0,4x SSC (pH 7,0 - 7,5) ved 72 °C (±1 °C)
- 2x SSC, 0,05 % Tween-20 (pH 7,0) ved romtemperatur

Fremgangsmåte

1. Fjern dekkglasset og alle limrester forsiktig.
2. Vask objektglasset i 0,4x SSC (pH 7,0) ved 72 °C (±1 °C) i 2 minutter.
3. Tøm objektglasset og vask i 2x SSC, 0,05 % Tween-20 (pH 7,0) ved romtemperatur i 30 sekunder.
4. Skyll kort i destillert vann for å unngå krystalldannelse, og la det lufttørke.

Motfarging

Nødvendige løsninger:

- DAPI/antifade (f.eks. MetaSystems Probes DAPI/antifade, D-0902-500-DA)

Fremgangsmåte:

1. Påfør 10 µl DAPI/antifade og legg et 24 mm x 32 mm dekkglass over.
2. Tillat penetrering av DAPI/antifade i 10 minutter.
3. Fortsett med mikroskopering og analyse.
4. Oppbevar objektglassene ved -20 °C (±5 °C).

Forventede resultater

Kun de hyppigst forekommende signalkonstellasjonene er vist; andre relevante signalmønstre kan observeres.

Normal celle:
To grønn-oransje kolokaliserings-/fusjonssignaler (2GO).



Avvikende celle (typiske resultater):
Ett grønt-oransje kolokaliserings-/fusjonssignal (1GO), ett separat grønt (1G) og ett separat oransje (1O) signal, som hver skyldes et kromosombrudd i det respektive locus.



Analytisk ytelse

Analytiske ytelsesdata ble samlet inn ved hjelp av interfasekjerner fra PHA-stimulerte lymfocyttkulturer. Cellehøstingen ble utført i henhold til cytogenetiske standarder. Tilsvarende resultater mellom ustimulerte benmargskulturer og PHA-stimulerte lymfocytter ble sikret gjennom en sammenlignende studie.

Analytisk spesifisitet

Spesifisiteten beregnes som prosentandelen riktige mål som detekteres av det totale antallet mål som detekteres.

Den beregnede analytiske spesifisiteten er 100 % etter 20 evaluerte metafaser fra 5 forskjellige karyotypisk normale menn.

Analytisk sensitivitet

Analytisk sensitivitet beregnes som prosentandelen interfasekjerner som har det forventede normale signalmønsteret av det totale antallet interfasekjerner som analyseres. Signalmønsteret til 400 kjerner fra hver av 10 karyotypisk normale individer ble analysert.

Graden av avvik fra gjennomsnittet representeres av det relative standardavviket (% RSD).

Mønster	Følsomhet	% RSD
2GO (normal)	98.6 %	0.9 %

Grenseverdi (Cut-off-verdi)

Cut-off for en kvalitativ test er terskelen over hvilken resultatet anses som positivt, og under hvilken resultatet anses som negativt.

Cut-off-verdien ble beregnet basert på probehybridiseringer i interfasekjerner fra 10 karyotypisk normale individer. Cut-off-verdiene er basert på 400 skårede kjerner hver.

Mønster	Grenseverdi
1GO 1G 1O	5.1 %

Grenseverdien er informativ og avhenger av flere laboratorierelaterte parametere. For diagnostisk bruk må derfor grenseverdiene fastsettes individuelt av hvert enkelt laboratorium.

Presisjon (reproduserbarhet/ repeterbarhet)

Reproduserbarhet er graden av samsvar mellom resultatene av analytiske sensitivitetsstudier utført under ulike betingelser (dag, parti og prøve). For hver betingelse ble det utført tre analyser med 100 kjerner hver.

Reproduserbarheten angis som graden av avvik fra gjennomsnittet ved hjelp av det relative standardavviket (% RSD).

Betingelser	Reproduser-barhet % RSD
Dag-til-dag, samme parti og samme person i tre dager	0.6 %
Parti-til-parti, samme person og dag med tre partier	0.6 %
Prøve-til-prøve, samme parti og dag med tre personer	1.2 %

Repeterbarhet er graden av samsvar mellom studier utført under samme betingelser. Det ble ikke utført separate repeterbarhets-studier, ettersom graden av avvik fra gjennomsnittet i reproduserbarhetsstudier under ulike betingelser ble bestemt med ≤5 % relativt standardavvik (% RSD). Derfor ble det konkludert med en grad av avvik fra gjennomsnittet under like forhold med ≤5 % relativt standardavvik (% RSD).

Klinisk ytelse

Publisert litteratur

Produktets påstander om klinisk ytelse med hensyn til det tiltenkte formålet er støttet av vitenskapelig litteratur som er relevant for produktet og tilstanden som analyseres med produktet.

- Nelson et al (2020) Br J Haematol. 191:935-938
- Lim et al (2021) J Mol Diagn. 23:1015-1029
- Aman et al (2022) J Lab Physicians. 15:142-145
- Bravo-Perez et al (2024) J Cell Mol Med. 28:e17961

Publiserte erfaringer fra rutinemessig diagnostisk testing

Data fra rutinemessig diagnostisk testing ble innhentet fra europeiske diagnostiske laboratorier og publisert på MetaSystems Probes nettsted (se respektive ytelsesdatablad i den tilhørende nedlastingsseksjonen for dette spesifikke produktet). Tilstedeværelsen av målmarkøren i positive tilfeller og fraværet i negative tilfeller påvist ved FISH ble bekreftet ved hjelp av referanseteknologier (kromosombåndanalyse). Testkohorten omfatter pasienter med bekreftet eller mistenkt AML og CLL. Prøvene ble innhentet fra benmarg og perifert blod.

Omorganise-ring	Antall saker	Diagnostisk sensitivitet	Diagnostisk spesifisitet
CBFB-rearrangeringer ved 16q22	969	100 %	99.8 %

Andre kilder til kliniske resultatdata

Evaluering av de diagnostiske valideringsdataene som ble samlet inn som en del av IVDD og klassifisert som andre kilder til kliniske ytelsesdata, viser at XL CBFB korrekt identifiserte alle de 5 analyserte avvikstilfellene.

Prosedyre for kvalitetskontroll

Før dette produktet tas i bruk for første gang i diagnostikk, bør det verifiseres at det fungerer som forventet. Retningslinjer og anbefalinger for implementering av nye FISH-tester i diagnostikk må tas i betraktning (f.eks. CLSI Fluorescence In Situ Hybridization Methods for Clinical Laboratories; Approved Guideline - Second Edition).

Sikkerhetsinstruksjoner

Alle prober produsert av MetaSystems Probes er kun beregnet for profesjonell bruk og skal brukes av kvalifisert og opplært personell. For å sikre sikker bruk og reproduserbare resultater må du følge sikkerhetsmerknadene og advarselsskiltene nedenfor.



FARE

Inneholder:	Formamid
Faresetninger:	H360FD Kan skade fruktbarheten. Kan skade det ufødte barnet. H351 Mistenkt for å være kreftfremkallende. H373 Kan forårsake organskader ved langvarig eller gjentatt eksponering.
Forsiktighets-regler:	P201 Få spesielle instruksjoner før bruk. P260 Ikke pust inn støv/røyk/gass/tåke/damp/spray. P280 Bruk vernehansker/vernklær. P308+ P313 VED eksponering eller bekymring: Søk medisinsk råd/tilsyn. P501 Innholdet/beholderen skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale bestemmelser.
Spesiell merking:	Begrenset til profesjonelle brukere.



FORSIKTIG: Varmtvannsbad og varmeplater!

For denaturering og hybridisering brukes varmtvannsbad og varmeplater med temperaturer på >37 °C. Vær forsiktig så du ikke kommer i direkte kontakt med varme overflater eller væsker.

Bruk hansker og laboratoriefrakk. Ved hudkontakt, avkjøl umiddelbart med kaldt vann.



OBS: God laboratoriepraksis!

Brukes i samsvar med prinsippene for god laboratoriepraksis.

Rapportering av uønskede hendelser

Enhver alvorlig hendelse som har oppstått i forbindelse med utstyret, skal rapporteres til produsenten og den kompetente myndigheten i medlemsstaten der brukeren og/eller pasienten er etablert.

Feilsøking

Problem	Potensiell(e) årsak(er)	Anbefalt løsning
Ingen FISH-signaler detekteres i mikroskopet.	• Reflektert lys lukker lukket / stopper glidebryteren i lysbanen.	• Åpne lukkeren / flytt stoppskyveren ut av lysbanen.
	• Lysstoffrøret er slått av.	• Slå på lysstoffrøret.
	• Feil fluorescensfilter er i lysbanen.	• Flytt riktig filter inn i lysbanen.
	• Objektivet er ute av posisjon.	• Sving objektivet inn i lysbanen.
	• Fotorøret er i kameraposisjon.	• Direkte lysvei til okularene.
Hybridiserings-signalene blir svake etter en stund.	• Immersjonsoljen har trengt inn mellom objektglasset og dekkglasset.	• Bytt dekkglass og DAPI/antifade. Bruk 24 mm x 32 mm dekkglass selv om bare et lite område hybridiseres.
Diffuse signaler.	• Forberedelsen er ikke tilstrekkelig opplyst.	• Kontroller mikroskopets optiske bane. Juster UV-lyset riktig. Kontroller levetiden til UV-lampen.
	• Fokusplanet kan ikke justeres riktig.	• Bruk tilstrekkelig med nedsenkingsolje. Ikke bland ulike nedsenkingsoljer. Bruk immersionsolje som er egnet for fluorescens. • Antifade-laget er for tykt for fokusering. Ikke bruk for mye DAPI/antifade. 10 µl per objektglass (24 mm x 32 mm dekkglass) er tilstrekkelig. • Bruk egnede dekkglass.
Svake signaler.	• Klargjøring av lysbilder er for gammelt.	• Objektglassene bør ikke være eldre enn to uker. Hvis objektglassene ikke brukes innen denne perioden, skal de oppbevares ved -20 °C (±5 °C).
	• Denaturering er ikke tilstrekkelig.	• Aldring, baking eller ytterligere fiksering kan hemme hybridiseringen og anbefales ikke. • Øk denatureringstemperaturen til 80 °C eller øk denatureringstiden til 3 min.
	• Et multibåndpassfilter brukes til visning.	• Bruk et dedikert enkeltbåndpassfilter.
Svake blå eller grønne signaler eller høy diffus bakgrunn i grønn fargekanal.	• DAPI-intensiteten er for høy, noe som fører til overhøring av AQUA-filteret eller det GRØNNE-filteret.	• Bruk DAPI/antifade med lav konsentrasjon.
	• pH-verdien i vaskeløsningene er for lav.	• Sørg for at pH-verdien er mellom 7,0 og 7,5 i løsningene. Noen grønne fluoroforer er svært følsomme for pH-verdier under 7.
Høy uspesifikk bakgrunn.	• Gjenværende cytoplasmatiske proteiner i cellene kan svekke hybridiseringen.	• Forbehandle objektglassene med Pepsin.
Hvis de anbefalte tiltakene ikke løser problemet, eller hvis problemet ikke er oppført, kan du kontakte MetaSystems Probes.		

Kundestøtte

Ta kontakt med MetaSystems Probes GmbH (se kontaktinformasjon nedenfor) eller vår autoriserte distributør i ditt land.

MetaSystems Probes GmbH
1. Industriestrasse 7
68804 Altlussheim
Tyskland

Tlf: +49 (0)6205 292760
Faks: +49 (0)6205 2927629
e-post: info@metasystems-probes.com
nettsted: www.metasystems-probes.com

MetaSystems Probes fraskriver seg enhver eiendomsrett til andres merker og navn.

Du finner en *oppsummering av sikkerhet og ytelse* på nettstedet https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home eller på info@metasystems-probes.com.

Symboler som brukes

Symbol	Beskrivelse
IVD	Indikerer et *medisinsk utstyr* som er beregnet på å brukes som in vitro-diagnostisk *medisinsk utstyr.*
CE	Samsvarsmerke som angir at en enhet er i samsvar med gjeldende forskriftskrav i EU.
	Angir *produsenten av det medisinske utstyret.*
	Indikerer at det er nødvendig med forsiktighet ved bruk av enheten eller kontrollen i nærheten av der *symbolet* er plassert, eller at operatøren må være oppmerksom på den aktuelle situasjonen eller foreta seg noe for å unngå uønskede konsekvenser.
	Indikerer at brukeren må konsultere *bruksanvisningen*.

Revisjon av dokumentet

Revisjon	Utgivelses-dato	Indikasjon for endring
NO-CE-IVD-RevA260410-260424v10.2	25.11.2026	Oppdatert IFU i henhold til FORORDNING (EU) 2017/746 om medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk. Oppdateringen påvirker ikke utstyrets egenskaper direkte og har ingen innvirkning på sammensetningen eller ingrediensene i produktene våre. Den påvirker heller ikke måten produktene våre brukes på, men utløser endringer i informasjonen som følger med produktet som etiketter, tiltenkt formål og bruksanvisning.