

# Beilage für Ärzte: Cystic Fibrosis 139-Variant Assay

FÜR IN-VITRO-DIAGNOSTIK

## Gentests und zystische Fibrose

Zystische Fibrose (CF) ist eine chronische Erkrankung, die mehrere Organsysteme betrifft, insbesondere die Lunge und das Verdauungssystem. Sie ist die häufigste lebensbedrohliche autosomal-rezessive Erkrankung in den USA und entsteht durch die Vererbung einer defekten Kopie des *CFTR*-Gens (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Receptor) von jedem Elternteil, der genetische Mutationen in seinem Erbgut aufweist.<sup>1,2</sup> In der Regel werden CF-Patienten im Rahmen von Neugeborenen-Screening-Programmen diagnostiziert, wobei die Erkrankung im Alter von zwei Jahren durch den Schweißtest bestätigt wird.<sup>3</sup> Bislang wurden über 1.900 Varianten im *CFTR*-Gen identifiziert, allerdings wurde nur eine relativ geringe Untermenge dieser Varianten klinisch und funktional verifiziert und als Auslöser von zystischer Fibrose ermittelt.<sup>4</sup> Eine Variante (gelegentlich als „Mutation“ bezeichnet, wenn sie eine Krankheit verursacht) stellt eine genetische Veränderung dar, die sich von der normalen (bzw. als „Wildtyp“ bezeichneten) Referenzsequenz unterscheidet, mit der sie verglichen wird. *CFTR*-Varianten können krankheitsverursachend, von variierender klinischer Konsequenz, benigne oder von unbekannter Signifikanz sein. Jene, die von variierender klinischer Konsequenz sind, können CF nur unter bestimmten Umständen verursachen oder mit CF in Zusammenhang stehenden Erkrankungen zugeschrieben werden.

## Lebenserwartung von Patienten mit zystischer Fibrose in den USA

Die Lebensdauer und Lebensqualität eines Menschen mit CF hängt stark von vielen unterschiedlichen Faktoren ab, beispielsweise der Schwere der Erkrankung und dem Zeitpunkt der Erstbehandlung. Es ist zu beachten, dass nicht alle *CFTR*-Mutationen zu einer schweren Erkrankung führen. Viele Patienten entwickeln nur eine milde Form von CF, andere können moderat bis schwer daran erkranken. Daten des Patientenregisters der CF Foundation, die die Gesundheitsstatistik der Patienten erfasst, die in von der CF Foundation zugelassenen Versorgungseinrichtungen behandelt werden, zeigen, dass über 47 % aller Personen mit CF in den USA mindestens 18 Jahre alt sind und dass das mediane Gesamtüberleben derzeit bei 38,3 Jahren liegt.<sup>5</sup>

## Epidemiologie von zystischer Fibrose

CF ist eine der verbreitetsten autosomal-rezessiven genetischen Erkrankungen.<sup>6,7</sup> Sie weist eine geschätzte Erkrankungsinzidenz von 1:2.000 bis 4.000 Lebendgeburten und eine Prävalenz von rund 30.000 Personen in der US-Bevölkerung auf.<sup>8</sup> Sie tritt mit verschiedenen Häufigkeiten in unterschiedlichen ethnischen Bevölkerungsgruppen auf: einer von 3.000 Weißen, einer von 9.200 Hispanoamerikanern, einer von 10.900 Ureinwohnern Nordamerikas, einer von 15.000 Afroamerikanern und einer von 31.000 Amerikanern asiatischer Herkunft.<sup>8,9</sup>

## Gentests und Träger-Screenings für zystische Fibrose

Mit Trägertests kann festgestellt werden, ob eine Person eine genetische Variante im *CFTR*-Gen aufweist. Die Tests sind auf die als krankheitsverursachend bekannten Varianten begrenzt. Weisen beide Elternteile krankheitsverursachende Varianten auf, werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % beide Gene an das Kind vererbt und die Krankheit wird ausgebildet. Die Rate der Trägererkennung hängt von der Abstammung und Ethnizität der Person ab, da zahlreiche Mutationen ausschließlich in bestimmten ethnischen Gruppen beobachtet werden. Über 10 Millionen US-Amerikaner sind Träger einer Mutation des CF-Gens. Aktuelle

Schätzwerte der Häufigkeit der Träger der *CFTR*-Mutation nach Ethnizität in den USA auf Basis einer Kohorte von 364.890 Personen, die zum Trägertest überwiesen wurden und bezüglich zystischer Fibrose nicht familiär vorbelastet sind, werden in **Tabelle 1** angegeben.

Tabelle 1 Allgemeine Trägerhäufigkeit von Mutationen der zystischen Fibrose in den verschiedenen ethnischen Gruppen in den USA<sup>10</sup>

Ethnische Gruppe	Beobachtete Trägerhäufigkeit
Afroamerikanisch	1 von 84
Aschkenasisch-jüdisch	1 von 29
Asiatisch	1 von 242
Weiß	1 von 28
Hispanoamerikanisch	1 von 59
Jüdisch	1 von 32
Nahöstlich	1 von 91
Ureinwohner Nordamerikas	1 von 70
Südasiatisch	1 von 118
Sonstige Ethnizität	1 von 111
Sonstige Ethnizität: > 1 Ethnizität	1 von 34
Sonstige Ethnizität: teilweise afroamerikanisch	1 von 56
Sonstige Ethnizität: teilweise weiß	1 von 32
Sonstige Ethnizität: teilweise hispanoamerikanisch	1 von 51
Ohne Angabe	1 von 37
Alle Personen	1 von 38

## Gentestpanels

CF-Tests für genetische Mutationen können zwischen verschiedenen Labors erhebliche Abweichungen aufweisen. Die Ergebnisse hängen von dem spezifischen Test ab, der vom jeweiligen Labor verwendet wird. Einige beschränken die Coverage auf die vom American College of Medical Genetics (ACMG) im Jahr 2004<sup>11</sup> und vom American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) im Jahr 2011<sup>12</sup> empfohlenen ethnienübergreifenden 23 CF-Varianten. Andere beziehen zusätzliche häufige und seltenere Varianten ein, die in ethnisch stärker diversifizierten Bevölkerungsgruppen auftreten.<sup>2,5,10,13</sup> Die im vom ACMG empfohlenen Panel enthaltenen Varianten wurden ursprünglich aufgrund ihrer Prävalenz in der allgemeinen US-Bevölkerung und aufgrund ihrer bekannten Assoziierung mit moderaten bis schweren Erkrankungen ausgewählt.

Die klinische Validität dieser im Cystic Fibrosis 139-Variant Assay enthaltenen Varianten basierte auf Informationen, die vom CFTR2-Projekt gesammelt und veröffentlicht wurden.<sup>14,15</sup> Das CFTR2-Projekt ist mit der ursprünglichen Cystic Fibrosis Mutations Database (jetzt „CFTR1“ genannt) verknüpft, die der Sammlung von im *CFTR*-Gen entdeckten Varianten für die internationale CF-Forschungsgemeinde gewidmet ist. CFTR2 wurde gemeinsam von Forschern und Ärzten für zystische Fibrose unter Verwendung von entsprechenden Registern erstellt. Die Mediziner haben sich zum Ziel gesetzt, alle in einer Datenbank von 39.696 Patienten mit zystischer Fibrose gefundenen Varianten gemäß dem krankheitsverursachenden Status zu kategorisieren: krankheitsverursachende Varianten, Mutationen von variierender klinischer Konsequenz (MVCC), Mutationen von unbekannter Signifikanz und Varianten, die keine CF verursachen (d. h. benigne oder neutrale Varianten).<sup>14,15</sup> Die Klassifizierung dieser Varianten basiert auf klinischen Daten (Natriumchloridgehalt, Lungenfunktion und Pankreasfunktion), In-vitro-Funktionsstudien (CFTR-Proteinsynthese, Reifung, Expression, Funktion und Chloridleitfähigkeit) sowie Untersuchungen zur Penetranz (mit augenscheinlich gesunden und fertilen Vätern von CF-Patienten, um alle *CFTR*-Varianten zu untersuchen, die in dem Allel auftreten, das nicht auf ihre betroffenen Söhne übertragen wurde).<sup>14</sup> Bis September 2013 identifizierte das CFTR2-Projekt über

160 Varianten, die mit einer Häufigkeit von > 0,01 % bei Personen mit CF auftreten, von denen 134 eindeutige Varianten (auf Grundlage von Änderungen auf Nukleotidebene und 129 Varianten in der CFTR2-Datenbank entsprechend) als CF-verursachend klassifiziert wurden.<sup>14,15</sup>

## Cystic Fibrosis 139-Variant Assay – Merkmale

Tests mit dem Cystic Fibrosis 139-Variant Assay werden mit aus Vollblutproben extrahierter DNA durchgeführt. Der Assay testet auf 134 CF-verursachende Varianten, eine vom ACMG empfohlene Panel-Variante (R117H, von CFTR2 klassifiziert als eine Mutation von variierender klinischer Konsequenz [MVCC, Mutation of Varying Clinical Consequence]), eine bedingt berichtete modifizierende Variante (PolyTG/PolyT) und drei bedingt berichtete benigne Varianten (I506V, I507V, F508C)<sup>16</sup>, was zusammen 139 berichtete Varianten ergibt.

Die 134 CF-verursachenden Varianten entsprechen 129 CF-verursachenden Varianten in der CFTR2-Datenbank. Die CFTR2-Datenbank enthält fünf CF-verursachende Varianten, bei denen dieselbe Proteingehaltsänderung aus zwei unterschiedlichen Nukleotidänderungen heraus entstehen kann [z. B. S466X(C>A) und S466X(C>G)]. Diese fünf Varianten sind gemäß dem Aminosäuren-Codon in der CFTR2-Datenbank (z. B. S466X) aufgeführt, während der Assay jede einzelne Variante [z. B. S466X(C>A) und S466X(C>G)] berichtet. Die Liste der vom Cystic Fibrosis 139-Variant Assay gemeldeten 139 Varianten ist in [Tabelle 2](#) aufgeführt.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Varianten des Cystic Fibrosis 139-Variant Assay

[nach genomischen Koordinaten sortiert; **fett**=ACMG-23; *kursiv*=bedingt gemeldet; \*\*=mit synthetischen Proben validiert]

M1V**	T338I**	Q552X	3121-1G>A**
CFTR dele2,3	1154insTC	<b>R553X</b>	3272-26A>G
Q39X**	S341P**	A559T	L1065P**
E60X	R347H	<b>R560T</b>	R1066C
P67L	<b>R347P</b>	R560K**	R1066H
R75X	R352Q	1811+1.6kb A>G**	L1077P**
<b>G85E</b>	1213delT**	1812-1 G>A	W1089X
394delTT	1248+1G>A**	E585X**	Y1092X(C>A)
405+1 G>A**	1259insA**	<b>1898+1G&gt;A</b>	Y1092X(C>G)**
406-1G>A	W401X (c.1202G>A)**	1898+3A>G**	M1101K
E92X	W401X (c.1203G>A)**	2143delT	E1104X**
E92K**	1341+1G>A**	R709X	R1158X
Q98X**	<i>PolyTG/PolyT</i>	K710X	<b>R1162X</b>
457TAT>G**	1461ins4**	2183delAA>G	<b>3659delC</b>
D110H	<b>A455E</b>	2184insA	S1196X
R117C	1525-1G>A**	<b>2184delA</b>	W1204X (c.3611G>A)**
<b>R117H</b>	S466X (C>A)**	2307insA	W1204X (c.3612G>A)**
Y122X	S466X(C>G)	L732X**	3791delC
574delA**	L467P**	2347delG**	<b>3849+10kbC&gt;T</b>
<b>621+1G&gt;T</b>	1548delG <sup>†</sup>	R764X	G1244E**
663delT	S489X**	2585delT**	3876delA
G178R	S492F**	E822X**	S1251N
<b>711+1G&gt;T</b>	Q493X	2622+1G>A**	3905insT

711+3A>G**	<b>I507del</b>	E831X**	<b>W1282X</b>
711+5 G>A**	<b>F508del</b>	W846X	4005+1G>A**
712-1 G>T**	1677delTA	R851X**	<b>N1303K</b>
H199Y**	V520F	2711delT**	4016insT**
P205S	Q525X**†	<b>2789+5G&gt;A</b>	Q1313X**
L206W	1717-8G>A	Q890X	4209TGTT>AA**
Q220X**	<b>1717-1G&gt;A</b>	L927P**	CFTRdele22,23
852del22**	<b>G542X</b>	S945L**	4382delA**
1078delT	S549R(c.1645A>C)	3007delG**	<i>I506V</i>
G330X	S549R (c.1647T>G)	G970R**	<i>I507V</i>
<b>R334W</b>	S549N	3120G>A	<i>F508C</i>
I336K	<b>G551D</b>	<b>3120+1G&gt;A</b>	

† In der CFTR2-Datenbank<sup>15</sup> als eine CF-verursachende Variante klassifiziert, während das Sosnay-Paper<sup>14</sup> die Variante als „unbestimmt“ klassifiziert. Die Datenbankklassifizierung ist aktueller und spiegelt die Ergebnisse der Funktionstests wider, die zum Zeitpunkt der Sosnay-Veröffentlichung noch nicht verfügbar waren.

Bei einem Test, der all diese Varianten erkennt, wird eine Erkennung von mindestens 95,4 % der CF-verursachenden Allele bei Patienten mit CF in der Patientenkohorte des CFTR2-Projekts erwartet. Außerdem sollte die Erkennungsrate von Paaren mit dem Risiko der Geburt eines Kindes mit zystischer Fibrose auf rund 91 % der Paare steigen, für die dieses Panel verwendet wird. Der Vergleichswert für das vom ACMG empfohlene Panel mit 23 Varianten liegt bei nur 72 % der Paare<sup>14</sup>. Diese Schätzungen werden jedoch von der Variantenverteilung und -häufigkeit gemäß der Variabilität nach Region und Ethnizität beeinflusst.

## Testindikation

- ▶ Dieser Test wurde für die Untersuchung des Trägerstatus für 139 klinisch relevante Varianten des *CFTR*-Gens (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) einschließlich der vom ACMG 2004<sup>11</sup> und vom ACOG 2011<sup>12</sup> empfohlenen Varianten entwickelt.
- ▶ Dieser Test wurde für den Einsatz bei Erwachsenen im reproduktionsfähigen Alter entwickelt.
- ▶ Dieser Test wurde für bestätigende Diagnosen bei Neugeborenen und Kindern entwickelt.
- ▶ Dieser Test wurde als erster Test zur Unterstützung der Diagnose von Personen mit Verdacht auf zystische Fibrose entwickelt.



### VORSICHT

Dieser Test ist nicht für das Screening von Neugeborenen, für die pränatale Diagnostik, für Präimplantationstests oder für unabhängige Diagnosezwecke gedacht.

- ▶ Der Cystic Fibrosis 139-Variant Assay ist verschreibungspflichtig.

## Leistungsmerkmale des Tests

Die Genauigkeit des Assays hinsichtlich der Erkennung der 139 Varianten wurde durch Vergleiche mit zwei Referenzmethoden, der bidirektionalen Sanger-Sequenzierung und einem validierten PCR-Assay, ermittelt. Aufgrund der Seltenheit vieler im Assay enthaltener Varianten waren nicht für alle Varianten klinische Proben zu erhalten. Daher wurde die Nachweisgenauigkeit für bestimmte Varianten anhand von synthetischen Proben untersucht, die aus komplexen Plasmidkonstrukten gemischt mit Wildtyp-DNA bestehen, um heterozygote Proben zu simulieren. Der Assay war in der Lage, die in allen Proben vorhandenen Varianten mit einer

Gesamtgenauigkeit von > 99,99 % zu identifizieren. Durch eine an drei Benutzerstandorten durchgeführte Prüfung der Reproduzierbarkeit konnte gezeigt werden, dass der Assay sowohl für den positiven Variantennachweis (99,77 %) als auch den negativen Variantennachweis (99,88 %) reproduzierbar ist.

## Richtlinien für die Interpretation von Ergebnissen

Testergebnisse sollten im Kontext klinischer Befunde, der Familiengeschichte und anderer Labordaten interpretiert werden. Molekulartests erfassen möglicherweise nicht alle möglichen Mutationen, die CF verursachen. Ein negatives Ergebnis schließt nicht die Möglichkeit aus, dass die Person eine nicht identifizierte Mutation im *CFTR*-Gen aufweist. Dieser Test sollte zusammen mit anderen verfügbaren Labor- und klinischen Daten verwendet werden. Alle klinischen Interpretationen der nachgewiesenen Varianten sollten von einem zertifizierten Molekularpathologen, klinischen Molekulargenetiker oder entsprechend qualifizierten Experten durchgeführt werden. Es wird empfohlen, dass der Arzt, der den Test in Auftrag gibt, Rat von einem offiziell zertifizierten klinischen Medizingenetiker oder einem Experten für genetische Beratung einholt. Auch Patienten wird empfohlen, genetische Beratungsdienste in Anspruch zu nehmen. Weitere Informationen werden von der Cystic Fibrosis Foundation ([www.cff.org](http://www.cff.org)), von Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) ([www.cftr2.org](http://www.cftr2.org)) und vom American College of Medical Genetics ([www.acmg.net](http://www.acmg.net)) zur Verfügung gestellt.

## Grenzen des Tests

- ▶ Die gewonnenen Ergebnisse sollten in Zusammenhang mit einer umfassenden klinischen Bewertung verwendet und interpretiert werden.
- ▶ Das Produkt wurde entwickelt, um eine spezifische Untergruppe bekannter Varianten im *CFTR*-Gen nachzuweisen, umfasst jedoch nicht alle Varianten, die im *CFTR*-Gen identifiziert wurden. Wenn eine Variante nicht identifiziert wird, ist dies jedoch keine Garantie dafür, dass keine anderen *CFTR*-Varianten in den analysierten Proben vorhanden sind.
- ▶ Das ACMG/ACOG empfiehlt das bedingte Melden für vier Varianten, die aufgrund der Komplexität ihrer Verbindung mit anderen Varianten als problematisch hinsichtlich der Interpretation gelten. Die bedingt gemeldeten Varianten im Cystic Fibrosis 139-Variant Assay bestehen aus der polyTG/polyT-Region (die gemeldet wird, wenn die R117H-Variante identifiziert wird) und den benignen Varianten I506V, I507V und F508C<sup>16</sup> (die gemeldet werden, wenn eine homozygote F508del- oder I507del-Variante identifiziert wird).



### HINWEIS

Da dies ein sequenzierungsbasierter Assay ist, wird die F508del- oder I507del-Meldung aufgrund der drei gutartigen Polymorphismen nicht beeinträchtigt. Daher werden keine Korrekturen am Nachweisergebnis vorgenommen.

- ▶ Der Assay kann nicht feststellen, ob die Ausrichtung der PolyTG/PolyT-Variante cis/trans zur R117H-Variante ist. Bei Patienten mit einer R117H-Variante sollten weitere Tests durchgeführt werden, um festzustellen, ob sich eine PolyTG/PolyT-Variante, die den klinischen Phänotyp [z. B. 12-13 (TG) oder 5T] beeinflussen kann, in cis/trans-Ausrichtung zur R117H-Variante befindet.
- ▶ Die Häufigkeit der von diesem Assay ermittelten Varianten ist je nach Bevölkerungsgruppe unterschiedlich.
- ▶ Während für einige der Varianten umfassende Erkenntnisse über den Schweregrad der Erkrankung vorliegen, sind die Informationen bei anderen Varianten begrenzt und basieren auf einer begrenzten Anzahl an gemeldeten klinischen Fällen.
- ▶ Bei den Varianten, die nur über synthetische Proben validiert wurden (**Tabelle 2**), sollte das Labor vor dem Melden von Ergebnissen das Vorhandensein dieser Varianten durch eine andere validierte Methode bestätigen. Wenden Sie sich an Ihr Testlabor, um Informationen über dessen Testverfahren zu erhalten.
- ▶ Auch wenn Laborfehler selten auftreten, können sie nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Unterschiede in der DNA eines Patienten oder andere analytische Faktoren können die Leistung des Assays beeinträchtigen und so die Anzahl der Calls beeinflussen.

## Quellen

- 1 Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, et al. (2008) Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 153(2): S4–S14.
- 2 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stemen DL, Cheng E, Cutting GR. (2008) CFTR-related disorders. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington; 2008. Abrufbar unter [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250). Aktualisiert am 19. Februar 2008.
- 3 U.S. National Newborn Screening Status Report [genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf](http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf). Aktualisiert am 6. Januar 2013.
- 4 Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). [www.genet.sickkids.on.ca/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/app). [Online] September 2013.
- 5 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2010.
- 6 [www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/002052.html).
- 7 [www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/geneticdisorders.html).
- 8 Moskowitz SM, Chmiel JF, Stemen DL, Cheng E, Gibson RL, et al. (2008) Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 10(12): 851–868.
- 9 Katkin JP. (2012) Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). [Online] Dezember 2012.
- 10 Rohlfs EM, Zhou Z, Heim R, Nagan N, Rosenblum L, et al. (2011) Cystic Fibrosis Carrier Testing in an Ethnically Diverse US Population. *Clin Chem*. 57(6): 841–848.
- 11 Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, et al. (2004) Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med*. 6(5): 387–391.
- 12 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee on Genetics. (2011) The ACOG Committee Opinion No. 486: Update on Carrier Screening for Cystic Fibrosis. *Obstet Gynecol*. 117(4): 1028-31.
- 13 Bobadilla JL, Macek Jr. M, Fine JP, Farrell PM. (2002) Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations—Correlation with Incidence Data and Application to Screening. *Human Mutation* 19:575–606.
- 14 Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, Kaniecki K, Yu H, et al. (2013) Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet*. 2013 Oct; 45(10): 1160-7.
- 15 Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). [www.cftr2.org](http://www.cftr2.org). [Online] September 2013.
- 16 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (März/April 2001) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2): 149–154.

## Patente und Marken

Dieses Dokument und dessen Inhalt sind Eigentum von Illumina, Inc. sowie deren Partner-/Tochterunternehmen („Illumina“) und ausschließlich für den bestimmungsgemäßen Gebrauch durch den Kunden in Verbindung mit der Verwendung des hier beschriebenen Produkts/der hier beschriebenen Produkte und für keinen anderen Bestimmungszweck ausgelegt. Dieses Handbuch und dessen Inhalt dürfen ohne schriftliches Einverständnis von Illumina nicht verwendet und zu keinem anderen Zweck verteilt bzw. anderweitig übermittelt, offengelegt oder auf irgendeine Weise reproduziert werden. Illumina überträgt mit diesem Dokument keine Lizenzen unter seinem Patent, Markenzeichen, Urheberrecht oder bürgerlichen Recht bzw. ähnlichen Rechten an Drittparteien.

Die Anweisungen in diesem Dokument müssen von qualifiziertem und entsprechend ausgebildetem Personal genau befolgt werden, damit die in diesem Dokument beschriebene Verwendung des Produkts/der Produkte sicher und ordnungsgemäß erfolgt. Vor der Verwendung dieser Produkte muss der Inhalt dieses Dokuments vollständig gelesen und verstanden worden sein.

**FALLS NICHT ALLE HIERIN AUFGEFÜHRTEN ANWEISUNGEN VOLLSTÄNDIG GELESEN UND BEFOLGT WERDEN, KÖNNEN PRODUKTSCHÄDEN, VERLETZUNGEN DER BENUTZER UND ANDERER PERSONEN SOWIE ANDERWEITIGER SACHSCHADEN EINTRETEN UND JEGLICHE FÜR DAS PRODUKT/DIE PRODUKTE GELTENDE GEWÄHRLEISTUNG ERLISCHT.**

**ILLUMINA ÜBERNIMMT KEINERLEI HAFTUNG FÜR SCHÄDEN, DIE AUS DER UNSACHGEMÄSSEN VERWENDUNG DER HIERIN BESCHRIEBENEN PRODUKTE (EINSCHLIESSLICH TEILEN HIERVON ODER DER SOFTWARE) ENTSTEHEN.**

© 2021, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Alle Marken sind Eigentum von Illumina, Inc. bzw. der jeweiligen Eigentümer. Weitere Informationen zu Marken finden Sie unter [www.illumina.com/company/legal.html](http://www.illumina.com/company/legal.html).

AMPure, Beckman und Beckman Coulter sind Marken oder eingetragene Marken der Beckman Coulter, Inc.

## Kontaktinformationen



Illumina  
5200 Illumina Way  
San Diego, Kalifornien 92122, USA  
+1.800.809.ILMN (4566)  
+1.858.202.4566 (außerhalb von Nordamerika)  
techsupport@illumina.com  
www.illumina.com



Illumina Netherlands B.V.  
Steenoven 19  
5626 DK Eindhoven  
Niederlande

### **Australische Niederlassung**

Illumina Australia Pty Ltd  
Nursing Association Building  
Level 3, 535 Elizabeth Street  
Melbourne, VIC 3000  
Australien