

ultraView Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit

REF 760-501
05269814001

IVD Σ 250

VERWENDUNGSZWECK

Das *ultraView* Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit (*ultraView* AP Red detection kit) ist ein indirektes biotinfreies System zum Nachweis von primären Maus-IgG-, Maus-IgM- und Kaninchen-Antikörpern durch Lichtmikroskopie. Das Kit ist für die Verwendung im Labor zur Identifizierung von Zielsequenzen mithilfe von Immunhistochemie (IHC) in Schnitten von formalinfixiertem, paraffineingebettetem Gewebe, die auf BenchMark IHC/ISH Geräten gefärbt wurden, bestimmt.

Dieses Produkt muss von einem qualifizierten Pathologen in Verbindung mit histologischen Untersuchungen, klinisch relevanten Informationen und geeigneten Kontrollen interpretiert werden.

Dieses Produkt ist für die Verwendung in der In-vitro-Diagnostik (IVD) bestimmt.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG

Die Immunhistochemie ist eine Technik, die im Labor zu diagnostischen Zwecken eingesetzt wird. Bei der IHC werden spezifische primäre Antikörper verwendet, um Antigene in fixierten oder gefrorenen Gewebeschnitten zu lokalisieren und an diese zu binden. Die Bindung des Antikörpers an das Antigen wird mit einer indirekten Nachweismethode sichtbar gemacht. Bei den gängigsten Techniken für indirekte Methoden werden sekundäre Antikörper gegen die Spezies des primären Antikörpers sowie ein Enzym mit einem entsprechenden Substrat-Chromogen-System verwendet. Diese Kombination führt zu einem farbigen Niederschlag an der Stelle der spezifischen Antikörperbindung. Das *ultraView* AP Red detection kit verwendet eine indirekte Methode, um spezifische, an Antigene gebundene Antikörper durch Ablagerung eines roten Niederschlags sichtbar zu machen.

VERFAHRENSPRINZIP

Das *ultraView* AP Red detection kit erkennt spezifische Maus- und Kaninchen-Antikörper, die an Antigenen in Schnitten von formalinfixiertem, paraffineingebettetem (FFPE) Gewebe gebunden sind. Der jeweilige gebundene primäre Antikörper wird mithilfe eines Cocktails von enzymmarkierten sekundären Antikörpern lokalisiert. Daraufhin wird der Komplex mit Naphthol-Substrat und Fast Red-Chromogen sichtbar gemacht, wodurch ein roter Niederschlag entsteht, der im Lichtmikroskop gut erkennbar ist.

Das Färbeprotokoll besteht aus zahlreichen Schritten, in denen Reagenzien bei bestimmten Temperaturen für eine bestimmte Dauer inkubiert werden. Am Ende jedes Inkubationsschritts werden die Schnitte in dem BenchMark IHC/ISH Gerät gewaschen, um ungebundenes Material zu entfernen, und es wird eine flüssige Deckglaslösung (Liquid Coverslip) aufgetragen, um die Verdunstung der wässrigen Reagenzien vom Objektträger zu minimieren. Die Ergebnisse werden mithilfe eines Lichtmikroskops interpretiert und dienen zur Unterstützung bei der Differentialdiagnose pathophysiologischer Prozesse, die möglicherweise mit einem bestimmten Antigen assoziiert sind bzw. nicht assoziiert sind.

Weiterführende Hinweise zur Verwendung der Geräte sind dem jeweiligen Benutzerhandbuch zu entnehmen.

Abbildung 1 veranschaulicht die indirekte Nachweismethode.

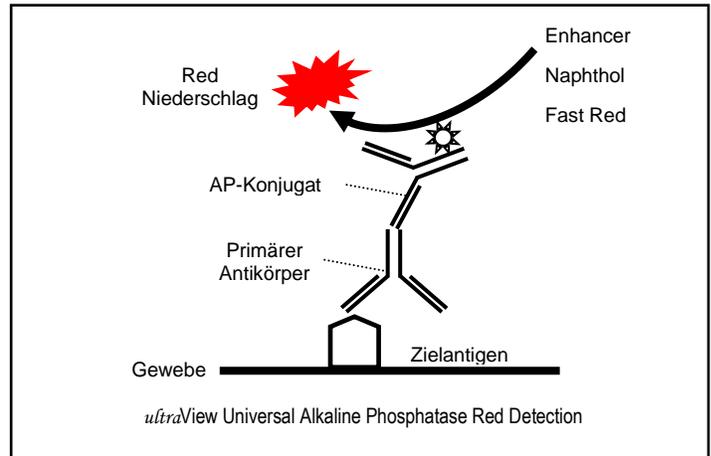


Abb.1. Reaktion bei Verwendung des *ultraView* Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kits.

MATERIALIEN UND METHODEN

Im Lieferumfang enthaltenes Material

Das *ultraView* AP Red detection kit enthält ausreichendes Reagenzmaterial für 250 Tests.

- Ein 25-mL-Spender *ultraView* Universal AP Red Enhancer enthält etwa 3 % (v/v) MgCl₂ in einem Tris-Puffer mit 0.05 % ProClin 300 Lösung als Konservierungsmittel.
- Ein 25-mL-Spender *ultraView* Universal AP Red Multimer enthält einen Cocktail aus mit alkalischer Phosphatase (AP) markierten Antikörpern (etwa 50 µg/mL) in einem Puffer mit 0.05 % ProClin 300 Lösung als Konservierungsmittel.
- Ein 25-mL-Spender *ultraView* Universal AP Red Naphthol enthält etwa 1.0 % (w/v) Naphthol in Tris-Puffer mit 0.10 % ProClin 300 Lösung als Konservierungsmittel.
- Ein 25-mL-Spender *ultraView* Universal AP Red Fast Red A enthält etwa 1.0 % (w/v) Fast Red in Acetatpuffer mit 0.05 % ProClin 300 Lösung als Konservierungsmittel.
- Ein 25-mL-Spender *ultraView* Universal AP Red Fast Red B enthält etwa 1.0 % (w/v) Fast Red in Acetatpuffer mit 0.05 % ProClin 300 Lösung als Konservierungsmittel.

Rekonstitution, Mischen, Verdünnung, Titration

Das *ultraView* AP Red detection kit ist für die Verwendung auf BenchMark IHC/ISH Geräten optimiert. Rekonstitution, Mischen, Verdünnung und Titration von Kitreagenzien sind nicht erforderlich.

Nicht im Lieferumfang enthaltene, aber erforderliche Materialien

Färbereagenzien wie die VENTANA Nachweiskits und Hilfskomponenten, einschließlich der Objektträger mit negativen und positiven Gewebekontrollen, sind nicht im Lieferumfang enthalten.

Möglicherweise sind nicht alle in dem Methodenblatt aufgeführten Produkte in allen Regionen verfügbar. Wenden Sie sich an den zuständigen Kundendienst.

Die folgenden möglicherweise für die Färbung benötigten Reagenzien und Materialien sind nicht im Lieferumfang des Nachweiskits enthalten:

1. Primärer Antikörper
2. Negatives Kontrollreagenz
3. Positive und negative Gewebekontrollen (welche Gewebetypen jeweils empfohlen werden, ist der Packungsbeilage des Antikörpers zu entnehmen)
4. Amplification Kit (Art.-Nr. 760-080 / 05266114001)
5. OptiView DAB IHC Detection Kit (Art.-Nr. 760-700 / 06396500001)

6. OptiView Amplification Kit (Art.-Nr. 760-099 / 06396518001 (50 Tests) oder 860-099 / 06718663001 (250 Tests))
7. *ultraView* Universal DAB Detection Kit (Art.-Nr. 760-500 / 05269806001)
8. Protease 1 (Art.-Nr. 760-2018 / 05266688001)
9. Protease 2 (Art.-Nr. 760-2019 / 05266696001)
10. Protease 3 (Art.-Nr. 760-2020 / 05266718001)
11. Hematoxylin (Art.-Nr. 760-2021 / 05266726001)
12. Hematoxylin II (Art.-Nr. 790-2208 / 05277965001)
13. Bluing Reagent (Art.-Nr. 760-2037 / 05266769001)
14. Reaction Buffer Concentrate (10X) (Art.-Nr. 950-300 / 05353955001)
15. Cell Conditioning Solution (CC1) (Art.-Nr. 950-124 / 05279801001)
16. Cell Conditioning Solution (CC2) (Art.-Nr. 950-123 / 05279798001)
17. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC1) (Art.-Nr. 950-224 / 05424569001)
18. ULTRA Cell Conditioning Solution (ULTRA CC2) (Art.-Nr. 950-223 / 05424542001)
19. Antibody Diluent (Art.-Nr. 251-018 / 05261899001)
20. EZ Prep Concentrate (10X) (Art.-Nr. 950-102 / 05279771001)
21. LCS (Predilute) (Art.-Nr. 650-010 / 05264839001)
22. ULTRA LCS (Predilute) (Art.-Nr. 650-210 / 05424534001)
23. BenchMark IHC/ISH Gerät
24. Objektträger, positiv geladen
25. Deckglas und Deckglasmethode zum Bedecken des Gewebes
26. Allgemeine Laborgeräte

Lagerung und Haltbarkeit

Bei Annahme, und wenn nicht verwendet, bei 2–8 °C lagern. Nicht einfrieren. Der Benutzer muss alle Lagerbedingungen, die von den im Methodenblatt angegebenen abweichen, überprüfen. Dieses Nachweiskit kann sofort nach dem Herausnehmen aus dem Kühlschrank verwendet werden.

Um die ordnungsgemäße Abgabe der Reagenzien und die Stabilität jedes Reagenzes zu gewährleisten, die Spender-Verschlusskappe nach jedem Gebrauch wieder aufgesetzt und den Spender sofort in aufrechter Position zurück in den Kühlschrank stellen.

Jedes Nachweiskit ist mit einem Verfallsdatum versehen. Bei korrekter Lagerung ist das Produkt bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum stabil. Das Produkt darf nach Ablauf des Verfallsdatums unter den angegebenen Lagerbedingungen nicht mehr verwendet werden. Es gibt keine sicheren Anzeichen für eine Instabilität dieses Produkts. Daher sollten bei der Testung unbekannter Proben stets positive und negative Kontrollen mitgeführt werden. Wenn Anzeichen für eine Reagenzinstabilität vorliegen, umgehend den zuständigen Kundendienst benachrichtigen.

Probensammlung und -vorbereitung zur Analyse

Für die Verwendung mit dem *ultraView* AP Red detection kit und einem BenchMark IHC/ISH Gerät eignet sich routinemäßig verarbeitetes FFPE-Gewebe (siehe Abschnitt „Nicht im Lieferumfang enthaltene, aber erforderliche Materialien“). Als Gewebefixierungsmittel wird 10%iges neutral gepuffertes Formalin (NBF) empfohlen.² In Abhängigkeit vom Gewebeschnitt, der Art der Fixierung, einer unvollständigen, längeren Fixierung oder besonderen Bearbeitungen, z. B. der Entkalkung von Knochenmarkpräparaten, können unterschiedliche Ergebnisse auftreten.

Jeder Schnitt sollte in der für den verwendeten primären Antikörper geeigneten Dicke hergestellt und auf einen positiv geladenen Glasobjektträger aufgebracht werden. Objektträger mit dem Gewebeschnitt sollten mindestens 15 Minuten lang bei Raumtemperatur in aufrechter Position trocknen, damit überschüssiges Wasser unter dem Schnitt vor dem Anbacken ablaufen kann. Die Objektträger können mindestens 1 Stunde in einem Ofen bei 60 °C ±5 °C angebacken/erhitzt oder bis zu 24 Stunden bei 37 °C luftgetrocknet werden. Das Trocknen und Erhitzen der Objektträger dient dazu, das Gewebe nach dem Platzieren auf dem Objektträger zu trocknen und die Gewebefixierung an dem Glas zu verbessern. Etwaige Einschränkungen in Bezug auf das Erhitzen sind dem Methodenblatt des primären Antikörpers zu entnehmen. Zu starkes Erhitzen des Gewebes kann zu einer verringerten Antigenverfügbarkeit führen.

Korrekt fixierte und eingebettete Gewebe, die das Antigen exprimieren, bleiben stabil, wenn sie kühl (bei 15-25 °C) gelagert werden. Der Clinical Laboratory Improvement Act (CLIA) aus dem Jahr 1988, 42CFR493.1259 (b), enthält die folgende Vorschrift: „Das Labor muss Objektträger mindestens zehn Jahre ab dem Datum der Untersuchung und Probenblöcke mindestens zwei Jahre ab dem Datum der Untersuchung aufbewahren.“ Jedes Labor sollte die Stabilität der Objektträger für seine eigenen Verfahren und Lagerungsbedingungen validieren.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN

1. Zur Verwendung in der In-vitro-Diagnostik (IVD).
2. Nur zur professionellen Verwendung.
3. Nur für die angegebene Testanzahl verwenden.
4. ProClin 300 wird in dieser Lösung als Konservierungsmittel verwendet. Es ist als Reizstoff eingestuft und kann eine Sensibilisierung durch Hautkontakt hervorrufen. Beim Umgang mit diesem Mittel angemessene Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten vermeiden. Schutzhandschuhe und entsprechende Schutzkleidung tragen.
5. Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs müssen als mögliche biologische Gefahrstoffe behandelt und mit den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen entsorgt werden. Im Falle einer Exposition sind die Richtlinien der zuständigen Gesundheitsbehörden zu beachten.^{3,4}
6. Beim Umgang mit Reagenzien angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen. Kontakt mit Augen, Haut und Schleimhäuten vermeiden. Bei der Arbeit mit vermutlich krebserregenden oder giftigen Substanzen Einweghandschuhe und geeignete Schutzkleidung tragen.
7. Bei Kontakt von Reagenzien mit empfindlichen Körperteilen mit reichlich Wasser spülen. Das Einatmen von Reagenzien vermeiden.
8. Sicherstellen, dass der Abfallbehälter leer ist, bevor ein Lauf auf dem Gerät gestartet wird. Wenn diese Vorsichtsmaßnahme nicht beachtet wird, könnte der Abfallbehälter überlaufen und Benutzer ausrutschen und stürzen.
9. Mikrobielle Kontamination der Reagenzien vermeiden, da dies zu fehlerhaften Versuchsergebnissen führen kann.
10. Weiterführende Hinweise zur Verwendung dieses Produkts sind dem Benutzerhandbuch des BenchMark IHC/ISH Geräts und den Methodenblättern der benötigten Komponenten zu entnehmen.
11. Anweisungen zur vorschriftsmäßigen Entsorgung sind bei den zuständigen kommunalen und/oder staatlichen Behörden erhältlich.
12. Die Kennzeichnung der Produktsicherheit erfolgt in erster Linie nach der EU-GHS-Verordnung. Sicherheitsdatenblätter sind für professionelle Benutzer auf Anfrage erhältlich.
13. Bei Verdacht auf ein schwerwiegendes Ereignis im Zusammenhang mit diesem Produkt wenden Sie sich an den Roche-Vertreter vor Ort und melden das Ereignis bei der zuständigen Behörde des EU-Mitgliedstaats bzw. des Landes, in dem sich der Benutzer befindet.

Dieses Nachweiskit enthält Bestandteile, die nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 wie folgt eingestuft sind:

Tabelle 1. Gefahrenhinweis.

Gefahr	Code	Hinweis
	H317	Kann allergische Hautreaktionen verursachen.
	P261	Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.
	P272	Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.
	P280	Schutzhandschuhe tragen.
	P333 + P313	Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen.
	P362 + P364	Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.
	P501	Inhalt/Behälter einer zugelassenen Müllentsorgungsanlage zuführen.

Dieses Produkt enthält CAS-Nr. 55965-84-9, eine Reaktionsmasse von 5-Chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).

VORGEHENSWEISE

Das *ultraView* AP Red detection kit wurde für die Verwendung auf BenchMark IHC/ISH Geräten in Kombination mit primären Antikörpern und Hilfsreagenzien von VENTANA entwickelt. Die Parameter für die automatisierten Verfahren können gemäß dem Verfahren im Benutzerhandbuch des Geräts angezeigt, gedruckt und bearbeitet werden. Andere Betriebsparameter für das Gerät sind werkseitig voreingestellt.

Für die Färbung auf BenchMark IHC/ISH Geräten die nachstehend beschriebene Vorgehensweise befolgen. Ausführliche Anweisungen und zusätzliche Protokolloptionen sind dem Benutzerhandbuch zu entnehmen. Ob bei einer Probe eine Cell Conditioning erforderlich ist, hängt vom jeweils verwendeten Antikörper ab. Angaben dazu sind dem Methodenblatt des jeweiligen Antikörpers zu entnehmen.

BenchMark IHC/ISH Geräte

1. Ein Barcode-Etikett auf dem Objektträger anbringen, das dem durchzuführenden Protokoll entspricht.
2. Den primären Antikörper, die entsprechenden Nachweis-kit-Spender und das erforderliche Zubehörreagenz in den Reagenzträger laden und diesen in das Gerät stellen.
3. Die Vorratsflüssigkeiten überprüfen und den Abfall leeren.
4. Die Objektträger in das Gerät laden.
5. Den Färbelauf starten.
6. Nach Abschluss des Laufs die Objektträger aus dem Gerät nehmen.
7. Mit Empfohlene Verfahren zur Geräte-Nachbehandlung fortfahren.

Dual-Färbung

Die Konfiguration zur Durchführung einer Doppelfärbung besteht aus einer sequenziellen Färbung. Dabei wird zunächst eine Färbung mit dem ersten primären Antikörper mit DAB-Nachweis unter Verwendung von *ultraView* Universal DAB Detection Kit (*ultraView* DAB detection kit) oder *OptiView* DAB IHC Detection Kit (*OptiView* DAB detection kit) und anschließend der Nachweis des zweiten primären Antikörpers mit dem *ultraView* AP Red detection kit durchgeführt. In der Konfiguration zur Durchführung einer Doppelfärbung wurden das *ultraView* DAB Nachweis-kit und das *OptiView* DAB Nachweis-kit für bestimmte Inkubationszeiten unter Verwendung von CONFIRM anti-CD20 (L26) Primary Antibody (CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörper) optimiert. Das *ultraView* AP Red detection kit wurde unter der Verwendung von CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörper) für bestimmte Inkubationszeiten optimiert. Der Benutzer sollte die mit diesem Reagenz erhaltenen Ergebnisse überprüfen. Die empfohlenen Protokolle für die Doppelfärbung sind in den folgenden Tabellen zu finden.

Tabelle 2. Empfohlenes Färbeprotokoll für das *ultraView* DAB Nachweis-kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörpers) und das *ultraView* AP Red detection kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörpers) auf einem BenchMark IHC/ISH Gerät.

Art der Vorgehensweise	Methode		
	GX	XT	ULTRA oder ULTRA PLUS*
Entparaffinisierung	Ausgewählt	Ausgewählt	Ausgewählt
Cell Conditioning (Antigendemaskierung)	CC1, mild	CC1, mild	ULTRA CC1 36 Minuten, 95 °C
Antikörper (DAB)	6 Minuten, 37 °C	16 Minuten, 37 °C	16 Minuten, 36 °C
DS Antikörper (Red)	20 Minuten, 37 °C	20 Minuten, 37 °C	20 Minuten, 36 °C
Gegenfärbung	Hematoxylin II, 4 Minuten		
Abschließende Gegenfärbung	Bluing, 4 Minuten		

* Die Konkordanz zwischen BenchMark ULTRA und BenchMark ULTRA PLUS Geräten wurde unter Verwendung repräsentativer Assays gezeigt.

Tabelle 3. Empfohlenes Färbeprotokoll für das *OptiView* DAB Nachweis-kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörpers) und das *ultraView* AP Red detection kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörpers) auf einem BenchMark IHC/ISH Gerät.

Art der Vorgehensweise	Methode		
	GX	XT	ULTRA oder ULTRA PLUS*
Entparaffinisierung	Ausgewählt	Ausgewählt	Standard
Cell Conditioning (Antigendemaskierung)	CC1, 32 Minuten	CC1, 32 Minuten	ULTRA CC1, 32 Minuten, 100 °C
Vor-Primär-Peroxidase-Inhibitor	Ausgewählt	Ausgewählt	Ausgewählt
Antikörper (DAB)	6 Minuten, 37 °C	8 Minuten, 37 °C	16 Minuten, 36 °C
OptiView HQ Linker	8 Minuten (Standard)	8 Minuten (Standard)	8 Minuten (Standard)
OptiView HRP Multimer	8 Minuten (Standard)	8 Minuten (Standard)	8 Minuten (Standard)
DS Antikörper (Red)	20 Minuten, 37 °C	20 Minuten, 37 °C	20 Minuten, 36 °C
Gegenfärbung	Hematoxylin II, 4 Minuten		
Abschließende Gegenfärbung	Bluing, 4 Minuten		

* Die Konkordanz zwischen BenchMark ULTRA und BenchMark ULTRA PLUS Geräten wurde unter Verwendung repräsentativer Assays gezeigt.

Durch die Unterschiede bei der Gewebefixierung und -aufbereitung sowie der allgemeinen Merkmale der verwendeten Laborgeräte und der herrschenden Laborbedingungen kann es erforderlich sein, die Inkubationsdauer für den primären Antikörper oder die

Zellkonditionierung je nach verwendeten Proben und Nachweismethoden und nach Ermessen des Ablesers zu verlängern oder zu verkürzen. Weiterführende Informationen über Fixierungsvariablen s. „Immunohistochemistry Principles and Advances“.⁵

Empfohlene Verfahren zur Geräte-Nachbehandlung

Hinweis: Das Fast Red-Chromogen ist in Alkohol und Aceton löslich. Keine Alkohol- oder Acetonbäder oder ausgedehnten Xylolwaschschritte verwenden, um Objektträger zu dehydrieren und zu klären.

1. Zum Entfernen der Liquid Coverslip-Lösung die Objektträger in 2 aufeinanderfolgenden Lösungen eines milden Detergens waschen (kein für automatische Geschirrspüler vorgesehenes Detergens verwenden).
2. Die Objektträger etwa 1 Minute lang gut in entionisiertem Wasser spülen. Überschüssiges Wasser durch Schütteln entfernen.
3. Die Objektträger in einem Ofen (empfohlen sind mindestens 15-30 Minuten bei 45-60 °C) trocknen oder bei Umgebungstemperatur lufttrocknen lassen. Trocknungsdauer und -temperatur sind je nach Umgebungsbedingungen zu variieren. Die Objektträger müssen vor dem Auflegen des Deckglas vollständig trocken sein.
4. Die Objektträger kurz (ca. 30 Sekunden) in ein Xylolbad überführen.
5. Den Objektträger eindecken. Für optimale Ergebnisse ein Eindeckmedium verwenden, das mit Substraten der alkalischen Phosphatase kompatibel ist.

Qualitätskontrollverfahren

Positive Gewebekontrolle

Bei jedem Färbeverfahren muss eine positive Gewebekontrolle mitgeführt werden. Im Rahmen der optimalen Laborpraxis wird jedem Objektträger mit Patientengewebe ein Schnitt mit positivem Kontrollgewebe hinzugefügt. Damit kann ein Fehler beim Auftragen des primären Antikörpers oder eines anderen wichtigen Reagenzes auf den Objektträger mit Patientengewebe leicht festgestellt werden. Gewebe mit schwacher positiver Färbung ist für eine optimale Qualitätskontrolle am besten geeignet. Die Gewebestandteile mit positiver Färbung dienen zur Bestätigung, dass der Antikörper aufgetragen wurde und das Gerät korrekt funktioniert hat. Dieses Gewebe kann sowohl positiv als auch negativ färbende Zellen oder Gewebestandteile enthalten und damit als Positiv- wie auch als Negativkontrolle verwendet werden. Das Kontrollgewebe muss eine frische Probe einer Autopsie, Biopsie oder eines chirurgischen Eingriffs sein und so schnell wie möglich auf identische Weise wie die Probenschnitte präpariert oder fixiert werden. Mit diesen Geweben können alle Verfahrensschritte von der Gewebepreparation bis zur Färbung kontrolliert werden. Die Verwendung eines Gewebeschnitts, der anders als die Testprobe fixiert oder aufgearbeitet wurde, ermöglicht die Kontrolle aller Reagenzien und Methodenschritte mit Ausnahme der Fixierung und Gewebeaufbereitung.

Nachweislich positive Gewebekontrollen dürfen nur zur Kontrolle der korrekten Leistung von aufbereitetem Gewebe und von Testreagenzien verwendet werden und nicht zur Unterstützung bei der Erstellung einer bestimmten Diagnose ausgehend von den Patientenproben. Wenn mit den positiven Gewebekontrollen keine positive Färbung nachgewiesen werden kann, gelten die Ergebnisse der Testproben als ungültig.

Negative Gewebekontrolle

Dasselbe Gewebe, das für die positive Gewebekontrolle verwendet wird, kann auch als negative Gewebekontrolle dienen. Die Vielfalt der Zelltypen, die in den meisten Gewebeschnitten vorhanden sind, ist häufig als negative Kontrolle geeignet, weil sie keine Antikörperbindungsstellen aufweisen, dies sollte jedoch vom Benutzer überprüft werden. Die entsprechenden Bestandteile dürfen keine spezifische Färbung aufweisen und geben Aufschluss über spezifische Hintergrundfärbung (d. h. fleckige oder flächige Hintergrundfärbung). Wenn in der negativen Gewebekontrolle eine spezifische Färbung auftritt, gelten die Ergebnisse mit den Patientenproben als ungültig.

Ungeklärte Diskrepanzen

Wenn ungeklärte Diskrepanzen in Kontrollen auftreten, umgehend den zuständigen Kundendienst benachrichtigen. Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle nicht den Spezifikationen entsprechen, sind die Patientenergebnisse ungültig. Den Abschnitt zur Fehlerbehebung in diesem Methodenblatt beachten. Das Problem muss identifiziert und behoben werden. Anschließend sind die Patientenproben erneut zu testen.

Negative Reagenzkontrolle

Für jede Probe muss eine negative Reagenzkontrolle durchgeführt werden, um die Interpretation der Ergebnisse zu unterstützen. Eine negative Reagenzkontrolle wird anstelle des primären Antikörpers zur Bewertung von unspezifischer Färbung (d. h. fleckige oder flächige Hintergrundfärbung) durchgeführt. Der Objektträger sollte mit dem geeigneten negativen Kontrollreagenz gefärbt werden. Alternativ zu den zuvor

beschriebenen negativen Reagenzkontrollen kann das Verdünnungsmittel verwendet werden. Die Inkubationsdauer für die negative Reagenzkontrolle sollte der für die primären Antikörper geltenden Inkubationsdauer entsprechen.

Wenn Panels mit mehreren Antikörpern auf Serienschnitten verwendet werden, kann eine negative Reagenzkontrolle auf einem Objektträger als negative Kontrolle oder als Kontrolle für unspezifische Hintergrundbindung für andere Antikörper dienen.

Assay-Verifizierung

Vor der ersten Verwendung eines primären Antikörpers oder Färbesystems in einem Diagnoseverfahren muss die Spezifität des primären Antikörpers überprüft werden. Zu diesem Zweck wird der Antikörper auf einer Reihe von Gewebeproben mit bekannten immunhistochemischen Leistungsmerkmalen getestet, die bekannte positive und negative Gewebe repräsentieren (siehe hierzu den Abschnitt „Positive Gewebekontrolle“ im Methodenblatt des primären Antikörpers und die Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Anatomic Pathology Checklist des College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program,⁶ und die CLSI Approved Guideline⁷ oder beide Dokumente). Diese Qualitätskontrollverfahren sollten für jede neue Antikörpercharge bzw. bei jeder Änderung der Assayparameter wiederholt werden. Für die Assay-Verifizierung sind die im Abschnitt „Leistungsmerkmale“ des primären Antikörpers aufgeführten Gewebe geeignet.

Interpretation der Ergebnisse

Das *ultraView* AP Red detection kit bewirkt, dass an den Stellen, an denen das Antigen von dem primären Antikörper lokalisiert wurde, ein rotes Reaktionsprodukt ausfällt. Ein qualifizierter, mit immunhistochemischen Verfahren vertrauter Pathologe muss zunächst die Kontrollen auswerten und das gefärbte Produkt qualifizieren, bevor die Ergebnisse interpretiert werden können. Zuerst muss die Färbung der Negativkontrollen mit der Färbung des Gewebes insgesamt verglichen werden, um zu überprüfen, ob das erzeugte Signal nicht das Resultat unspezifischer Wechselwirkungen ist.

Positive Gewebekontrolle

Die gefärbte positive Gewebekontrolle sollte zuerst überprüft werden, um sicherzustellen, dass alle Reagenzien korrekt funktionieren. Positive Reaktivität ist an dem Vorhandensein eines korrekt gefärbten Reaktionsprodukts in den Zielzellen erkennbar. Abhängig von der Inkubationsdauer und der Stärke des verwendeten Hämatoxylins führt die Gegenfärbung zu einer blass- bis dunkelblauen Färbung der Zellkerne. Eine übermäßige oder unvollständige Gegenfärbung kann die korrekte Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen.

Wenn die positiven Gewebekontrollen keine positive Färbung aufweisen, gelten alle Ergebnisse der Testproben als ungültig.

Negative Gewebekontrolle

Nach der positiven Gewebekontrolle sollte die negative Gewebekontrolle untersucht werden, um die spezifische Markierung des Zielantigens durch den primären Antikörper zu verifizieren. Das Fehlen einer spezifischen Färbung in der negativen Gewebekontrolle bestätigt das Fehlen einer Antikörper-Kreuzreaktivität mit Zellen oder Zellbestandteilen. Wenn in der negativen Gewebekontrolle eine spezifische Färbung vorhanden ist, gelten die Ergebnisse mit der Patientenprobe als ungültig.

Sofern vorhanden, hat eine unspezifische Färbung ein diffuses Muster. Auch in Schnitten von sehr stark formalinfixiertem Gewebe kann eine sporadische leichte Färbung des Bindegewebes festgestellt werden. Zur Interpretation der Färberegebnisse sollten intakte Zellen herangezogen werden. Nekrotische oder degenerierte Zellen weisen oftmals eine unspezifische Färbung auf.

Patientengewebe

Patientenproben sollten zuletzt untersucht werden. Die Intensität der positiven Färbung sollte in Relation zu der unspezifischen Hintergrundfärbung der negativen Reagenzkontrolle (d. h. fleckige oder flächige Hintergrundfärbung) beurteilt werden. Wie bei jedem immunhistochemischen Test bedeutet ein negatives Ergebnis lediglich, dass das fragliche Antigen nicht nachgewiesen wurde, nicht jedoch, dass das Antigen in den untersuchten Zellen/Geweben nicht vorhanden ist. Gegebenenfalls ein Antikörperpanel zur Identifizierung falsch negativer Reaktionen verwenden. Bei jeder Gewebeprobe sollte im Zusammenhang mit der Interpretation eines immunhistochemischen Ergebnisses auch die Morphologie unter Verwendung eines mit Hämatoxylin und Eosin gefärbten Schnitts untersucht werden. Die morphologischen Ergebnisse eines Patienten und die dazugehörigen klinischen Daten müssen von einem qualifizierten Pathologen ausgewertet werden.

EINSCHRÄNKUNGEN

Allgemeine Einschränkungen

- IHC ist ein aus mehreren Schritten bestehendes Diagnoseverfahren, das hinsichtlich der Wahl der geeigneten Reagenzien und Gewebeproben sowie bezüglich Fixierung, Aufbereitung und Vorbereitung der Immunhistochemie-Objektträger und der Interpretation der Färberegebnisse eine besondere Schulung erfordert.
- Die Gewebefärbung hängt von der Handhabung und Verarbeitung des Gewebes vor der Färbung ab. Unsachgemäßes Fixieren, Einfrieren, Auftauen, Waschen, Trocknen, Erhitzen, Schneiden oder die Kontamination mit anderen Geweben oder mit Flüssigkeiten kann zu Artefakten, Antikörper-Trapping oder falsch-negativen Ergebnissen führen. Inkonsistente Ergebnisse können die Folge von Abweichungen bei Fixierungs- und Einbettungsmethoden oder von dem Gewebe inhärenten Unregelmäßigkeiten sein.
- Eine übermäßige oder unvollständige Gegenfärbung kann die korrekte Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen.
- Die klinische Interpretation einer positiven Gewebefärbung oder deren Fehlen muss im Kontext der klinischen Vorgeschichte, der Morphologie und sonstiger histopathologischer Kriterien erfolgen. Die klinische Interpretation einer eventuellen Färbung oder deren Fehlen muss durch morphologische Untersuchungen und geeignete Kontrollen sowie durch andere diagnostische Tests ergänzt werden. Der qualifizierte Pathologe muss zur Auswertung der gefärbten Präparate mit den zur Färbung verwendeten Antikörpern, Reagenzien und Methoden vertraut sein. Die Färbung muss in einem zertifizierten, lizenzierten Labor unter der Aufsicht eines Pathologen durchgeführt werden, der für die Überprüfung der gefärbten Objektträger sowie die Sicherstellung adäquater positiver und negativer Kontrollen verantwortlich ist.
- VENTANA Antikörper und Reagenzien werden in der optimalen Konzentration zur Verwendung entsprechend der Gebrauchsanweisung geliefert. Abweichungen von den empfohlenen Testverfahren können die erwarteten Ergebnisse ungültig machen. Es müssen entsprechende Kontrollen durchgeführt und dokumentiert werden. Benutzer, die von den empfohlenen Testverfahren abweichen, tragen die Verantwortung für die Interpretation der Patientenergebnisse.
- Bei Gewebe, das im Vorfeld nicht getestet wurde, können unerwartete Reaktionen mit den verwendeten Reagenzien auftreten. Aufgrund der biologischen Variabilität der Antigenexpression in Neoplasien oder anderen pathologischen Geweben können unerwartete Reaktionen auch bei getesteten Gewebegruppen nicht vollkommen ausgeschlossen werden.⁸ Wenn unerwartete Reaktionen dokumentiert werden, ist der zuständige Kundendienst zu benachrichtigen.
- Normalseren derselben tierischen Herkunft wie die sekundären Antisera können bei Verwendung in Blockierungsschritten aufgrund von Autoantikörpern oder natürlichen Antikörpern zu falsch-negativen oder falsch-positiven Ergebnissen führen.
- Falsch-positive Ergebnisse können durch nicht immunologische Bindung von Proteinen oder Substratreaktionsprodukten entstehen. Sie können auch durch Pseudoperoxidase-Aktivität (Erythrozyten) oder endogene Peroxidaseaktivität⁹ oder endogene alkalische Phosphatase verursacht werden.
- Wie bei jedem immunhistochemischen Test bedeutet ein negatives Ergebnis lediglich, dass das Antigen nicht nachgewiesen wurde, nicht jedoch, dass das Antigen in den untersuchten Zellen/Geweben nicht vorhanden war.

Spezifische Einschränkungen

- Jeder Schritt des Verfahrens bei Verwendung des Nachweiskits wurde auf BenchMark IHC/ISH Geräten optimiert und bereits konfiguriert. Aufgrund von Unterschieden bei der Gewebefixierung und -aufbereitung ist es eventuell erforderlich, die Inkubationsdauer für den primären Antikörper auf einzelnen Proben zu verlängern oder zu verkürzen. Weiterführende Informationen über Fixierungsvariablen siehe „Immunohistochemistry Principles and Advances“⁵ oder „Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist.“¹⁰
- In Kombination mit VENTANA primären Antikörpern und Zubehör erkennt dieses Nachweiskit Antigen, das auch nach routinemäßiger Formalinfixierung, Gewebeaufbereitung und Schneiden noch vorhanden ist.
- Das Nachweiskit wurde für die Verwendung mit der Reaction Buffer Waschlösung, primären Antikörpern, Zubehör und BenchMark IHC/ISH Geräten optimiert. Die Verwendung von Reaction Buffer Waschlösung ist wichtig, damit dieses Nachweiskit korrekte Ergebnisse liefert. Benutzer, die von den empfohlenen

- Testverfahren abweichen, tragen die Verantwortung für die Interpretation der Patientenergebnisse unter den jeweiligen Bedingungen.
- Dieses Nachweiskit wurde für die Verwendung mit LCS (Predilute) oder ULTRA LCS (Predilute) optimiert. Die LCS-Barriere reduziert Verdunstung und sorgt dadurch für ein stabiles wässriges Milieu für die IHC-Reaktion auf BenchMark IHC/ISH Geräten.
- Aufgrund der Kreuzreaktivität zwischen den Chromogenreaktionen bei Durchführung einer Doppelfärbung können leichte Farbtonverschiebungen mit den einzelnen Chromogenen festgestellt werden.
- Es sind möglicherweise nicht alle Assays auf jedem Gerät registriert. Weitere Informationen sind vom zuständigen Kundendienst erhältlich.

LEISTUNGSMERKMALE

Die Leistung des *ultraView* AP Red detection kit wurde mithilfe von Präzisionsstudien und anderen relevanten Studien untersucht. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Färbungen unter Verwendung des im Methodenblatt des *ultraView* AP Red detection kit angegebenen Protokolls auf einem BenchMark IHC/ISH Gerät durchgeführt.

Studien zur Präzision – Einzelfärbung

Die Präzisionsstudien wurden, sofern nicht anders angegeben, auf BenchMark IHC/ISH Geräten durchgeführt, indem Serienschnitte von mit neutral gepuffertem FFPE-Tonsillengewebe mit einem primären anti-Ki67-Antikörper gefärbt wurden. Die Inkubationsdauer für den primären Antikörper betrug 16 Minuten und alle Objektträger wurden mit Hematoxylin II und anschließend mit Bluing Reagent gegengefärbt. Alle mit einem primären Antikörper gefärbten Objektträger wurden hinsichtlich der Angemessenheit und Intensität der Färbung miteinander verglichen und von einem qualifizierten Objektträger-Ableser bewertet.

- Zur Bestimmung der Intra-Lauf-Präzision (es wurde jeweils derselbe primäre Antikörper für die Färbung auf einer Plattform verwendet) wurden am selben Tag gefärbte Objektträger innerhalb eines Laufs auf einer Plattform verglichen. Dazu wurden Objektträger auf einem BenchMark XT Gerät gefärbt und die Ergebnisse verglichen. Die Intra-Lauf-Präzision auf dem BenchMark XT Gerät betrug 100 %.
- Die Inter-Lauf-Präzision wurde auf der Grundlage der Anzahl der in 3 Läufen pro Gerätetyp gefärbten Objektträger berechnet. Die Färbeläufe wurden einmal pro Tag an 3 separaten Tagen unter Verwendung eines BenchMark XT Geräts durchgeführt. Die Inter-Lauf-Präzision auf dem BenchMark XT Gerät betrug 100 % (30 von 30 Objektträgern, 10 Objektträger gefärbt mit einem primären Antikörper in 3 separaten Läufen).
- Die Inter-Geräte-Präzision wurde auf der Grundlage der Anzahl der in 9 Läufen mit allen Gerätetypen gefärbten Objektträger berechnet. Die Färbeläufe wurden einmal pro Tag an 3 separaten Tagen unter Verwendung von 3 verschiedenen Geräten (BenchMark GX, BenchMark XT und BenchMark ULTRA) für die IHC durchgeführt. Die Inter-Geräte-Präzision mit dem *ultraView* AP Red detection kit betrug 100 % (90 von 90 gefärbten Objektträgern).

Es wurden mehrere primäre Antikörper von VENTANA mit dem *ultraView* AP Red detection kit entwickelt. Im Rahmen der Tests für diese Assays wurden die folgenden Leistungsmerkmale für das *ultraView* AP Red detection kit ermittelt:

- Intra-Lauf-, Inter-Tages-, Inter-Geräte- und Inter-Plattform-Präzision auf BenchMark GX, BenchMark XT und BenchMark ULTRA Geräten.
- Sensitivität und Spezifität der Färbung in verschiedenen normalen und neoplastischen Gewebetypen und assayspezifischen Zielgeweben.

Alle Studien erfüllten die jeweiligen Akzeptanzkriterien.

Die Präzision auf dem BenchMark ULTRA PLUS Gerät wurde unter Verwendung repräsentativer Assays gezeigt. In den Studien wurden die Wiederholbarkeit innerhalb eines Laufs, die Inter-Tages-Laborpräzision und die Inter-Lauf-Laborpräzision untersucht. Alle Studien erfüllten die jeweiligen Akzeptanzkriterien.

Studien zur Präzision – Dual-Färbung

In Präzisionsstudien mit dem *ultraView* AP Red detection kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörpers) und dem *ultraView* DAB Nachweiskit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörpers) wurde Folgendes untersucht:

- Intra- und Inter-Lauf-Präzision auf BenchMark IHC/ISH Geräten.
- Intra-Plattform-Präzision auf BenchMark IHC/ISH Geräten.

- Inter-Plattform-Präzision auf BenchMark GX, BenchMark XT und BenchMark ULTRA Geräten.

Alle Studien erfüllten die jeweiligen Akzeptanzkriterien.

In Präzisionsstudien mit dem *ultraView* AP Red detection kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörpers) und dem OptiView DAB IHC Nachweiskit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörpers) wurde Folgendes untersucht:

- Intra- und Inter-Lauf-Präzision auf BenchMark IHC/ISH Geräten.
- Intra-Plattform-Präzision auf BenchMark IHC/ISH Geräten.
- Inter-Plattform-Präzision auf BenchMark GX, BenchMark XT und BenchMark ULTRA Geräten.

Alle Studien erfüllten die jeweiligen Akzeptanzkriterien.

Konkordanzstudien – Dual-Färbung

Auf BenchMark GX, BenchMark XT und BenchMark ULTRA Geräten wurde eine Studie durchgeführt, um die Konkordanz zwischen Objektträgern nach Doppelfärbung mit dem *ultraView* DAB Nachweiskit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörpers) und dem *ultraView* AP Red detection kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörpers) und Objektträgern nach Einzelfärbung mit dem CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörper und dem CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörper zu untersuchen. Die einfach gefärbten Objektträger wurden mit dem *ultraView* DAB Nachweiskit gemäß den Bedingungen des Methodenblatts untersucht.

Auf BenchMark GX, BenchMark XT und BenchMark ULTRA Geräten wurde eine Studie durchgeführt, um die Konkordanz zwischen Objektträgern nach Doppelfärbung mit dem OptiView DAB Nachweiskit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörpers) und dem *ultraView* AP Red detection kit (unter Verwendung des CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörpers) und Objektträgern nach Einzelfärbung mit dem CONFIRM anti-CD3 (2GV6) Antikörper und dem CONFIRM anti-CD20 (L26) Antikörper zu untersuchen. Die einfach gefärbten Objektträger wurden mit dem *ultraView* DAB Nachweiskit gemäß den Bedingungen des Methodenblatts untersucht.

Alle Studien erfüllten die jeweiligen Akzeptanzkriterien.

FEHLERBEHEBUNG

1. Wenn die positive Kontrolle eine schwächere Färbung als erwartet aufweist, die anderen, im selben Geräteauf verwendeten positiven Kontrollen überprüfen, um festzustellen, ob dies auf den primären Antikörper oder eines der üblichen sekundären Reagenzien zurückzuführen ist.
2. Wenn die positive Kontrolle negativ ist, ist zu überprüfen, ob der Objektträger das richtige Barcode-Etikett aufweist. Wenn der Objektträger ordnungsgemäß gekennzeichnet ist, die anderen, im selben Geräteauf verwendeten positiven Kontrollen überprüfen, um festzustellen, ob das Ergebnis auf den primären Antikörper oder eines der üblichen sekundären Reagenzien zurückzuführen ist. Das Gewebe wurde möglicherweise nicht ordnungsgemäß gewonnen, fixiert oder entparaffinisiert. Die korrekten Verfahren zur Gewinnung, Aufbewahrung und Fixierung von Gewebe befolgen.
3. Unvollständige Entparaffinisierung kann zu Färbefaktoren oder zum Ausbleiben der Färbung führen.
 - Wurde das Paraffin nicht vollständig von dem Objektträger entfernt, den Färbelauf gegebenenfalls mit der Option zur erweiterten Entparaffinisierung wiederholen.
 - Alternativ kann eine manuelle Entparaffinisierung außerhalb des Geräts durchgeführt werden. Wenn die manuelle Option verwendet wird, die Entparaffinisierung im Gerät vor dem Laden der Objektträger in das Gerät aus dem Färbeprotokoll entfernen. Besonders darauf achten, dass das Gewebe auf dem Objektträger vor dem Färbelauf nicht austrocknet.
4. Wenn die spezifische Antikörperfärbung zu intensiv ist, sollte der Lauf mit einer um 4 Minuten kürzeren Inkubationsdauer wiederholt werden, bis die gewünschte Färbungsintensität erreicht ist.
5. Wenn Gewebeschnitte vom Objektträger gewaschen werden, die Objektträger überprüfen, um sicherzustellen, dass sie positiv geladen sind.
6. Bezüglich der Fehlerbehebung ist der Abschnitt „Verfahren“ oder das Benutzerhandbuch des Geräts zu beachten oder der zuständige Kundendienst zu kontaktieren.

7. Wenn der Reagensspender kein Reagenz abgibt, die Aktivierungskammer oder den Meniskus auf Fremdkörper oder Partikel, wie beispielsweise Fasern oder Niederschlag, prüfen. Ist der Spender blockiert, darf er nicht verwendet werden. Stattdessen den zuständigen Kundendienst benachrichtigen. Andernfalls den Spender noch einmal aktivieren, indem er über einen Abfallbehälter gehalten, die Spenderkappe entfernt und oben auf den Spender gedrückt wird. Weitere Hinweise zur ordnungsgemäßen Verwendung dieses Produkts sind im Methodenblatt für den integrierten Spender enthalten.
8. Mitunter ist eine durch den Naphthol phosphatspender bedingte Kristallisation zu beobachten. Untersuchungen haben keine Beeinträchtigung der Ergebnisinterpretation durch die Kristalle ergeben. Wenn auf Objektträgern Kristalle zu sehen sind, die Spitze des Spenders reinigen und den Spender füllen, um sicherzustellen, dass alle kristallinen Rückstände entfernt werden. Wenn weiterhin Kristalle vorhanden ist, die Verwendung einstellen und den zuständigen Kundendienst vor Ort bezüglich eines Ersatzprodukts für den Spender kontaktieren.
9. Das Fast Red-Chromogen ist in Alkohol und Aceton löslich. Der Kontakt gefärbter Schnitte mit Alkohol und/oder Aceton kann zu einem Verlust des spezifischen Signals führen.

LITERATURANGABEN

1. Elias JM, Gown AM, Nakamura RM, Wilbur DC, Herman GE, Jaffe ES, Battifora H, Brigati DJ. Quality control in immunohistochemistry. Report of a workshop sponsored by the Biological Stain Commission. Am J Clin Pathol. 1989;92(6):836-843.
2. Sheehan DC, Hrapchak BB. Theory and Practice of Histotechnology. 2nd edition. St. Louis, MO: The C.V. Mosby Company; 1980.
3. Occupational Safety and Health Standards: Occupational exposure to hazardous chemicals in laboratories. (29 CFR Part 1910.1450). Fed. Register.
4. Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 24 Jun 2020 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
5. Roche PC, Hsi ED. Immunohistochemistry: Principles and Advances. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 6th edition. In: NR Rose, ed. ASM Press; 2002.
6. College of American Pathologists Laboratory Accreditation Program, Anatomic Pathology Checklist, 2009.
7. (CLSI) formerly NCCLS. Quality Assurance for Immunocytochemistry: Approved Guideline. CLSI document MM4-A (ISBN 1-56238-396-5). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 1999.
8. Herman GE, Elfont EA. The taming of immunohistochemistry: the new era of quality control. Biotech Histochem. 1991;66(4):194-199.
9. Nadjji M, Morales AR. Immunoperoxidase: part 1. The technique and its pitfalls. Lab Med. 1983;14:767.
10. Taylor C, Cote RJ. Immunomicroscopy: A Diagnostic Tool for the Surgical Pathologist. 2nd Edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1986.

HINWEIS: In diesem Dokument wird statt einem Komma ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet, um die Vorkomma- von den Nachkommastellen zu trennen. Es werden keine Tausendertrennzeichen verwendet.

Symbole

Ventana verwendet die folgenden Symbole und Zeichen zusätzlich zu den Symbolen und Zeichen gemäß Norm ISO 15223-1 (USA: siehe die Symboldefinition auf dialog.roche.com):



Globale Artikelidentnummer (GTIN)

Rx Only

(verschreibungspflichtig)

Für die USA: Vorsicht Der Verkauf dieses Produkts ist laut Bundesgesetz nur durch einen Arzt oder auf Anordnung eines Arztes zulässig.

VERSIONSVERLAUF

Rev.	Updates
L	Der Abschnitt „Wamhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ wurde aktualisiert. Umstellung auf die aktuelle Vorlage.

GEISTIGES EIGENTUM

VENTANA, BENCHMARK, CONFIRM, OPTIVIEW und ULTRAVIEW sind Marken von Roche. Alle sonstigen Produktnamen und Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber.

© 2024 Ventana Medical Systems, Inc.

For USA: Rx only

KONTAKTDATEN



Ventana Medical Systems, Inc.
1910 E. Innovation Park Drive
Tucson, AZ 85755
USA
+1 520 887 2155
+1 800 227 2155 (USA)

www.roche.com



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim
Germany
+800 5505 6606

