

CRYOcheck™ **IVD**

Chromogenic Factor VIII

Verwendungszweck

CRYOcheck Chromogenic Factor VIII (Chromogener Faktor VIII) ist für den klinischen Laborgebrauch zur quantitativen Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität in 3,2 % citriertem Humanplasma vorgesehen. Es soll zur Identifizierung des Faktor-VIII-Mangels und zur Unterstützung der Behandlung von Hämophilie A bei Personen im Alter ab 2 Jahren eingesetzt werden. Es ist zum diagnostischen In- vitro-Gebrauch vorgesehen.

Zusammenfassung und Prinzip

Faktor VIII ist eine entscheidende Komponente im normalen Prozess der Blutgerinnung; bei Aktivierung der Koagulationskaskade bindet es an die Faktoren IXa und X (FIXa und FX), um die Aktivierung von FX und die nachfolgende Thrombin-Aktivierung zu ermöglichen, was zur Abspaltung des Fibrinogens und zur Bildung eines polymerisierten Fibrin-Gerinnsels führt. Hämophilie A ist eine erbliche Störung der Blutgerinnung, die durch Verringerung oder funktionellen Mangel beim Faktor VIII (FVIII) verursacht wird und zu einer lebenslangen Blutungsneigung führt. Die Standardbehandlung von Patienten mit Hämophilie A ohne Inhibitoren besteht in der intravenösen (IV) FVIII-Substitutionstherapie mit Konzentraten mit rekombinatem FVIII (rFVIII) oder aus Plasma gewonnenem FVIII (pdFVIII). CRYOcheck Chromogenic Factor VIII wird zur Bestimmung der FVIII-Aktivität verwendet. Im Gegensatz zu FVIII-Aktivitätstests, die auf Gerinnseln basieren, bietet die chromogene Methode den Vorteil, weniger anfällig für Interferenzen durch Lipide oder Spuren von Heparin in den Proben zu sein¹.

CRYOcheck Chromogenic Factor VIII ist ein zweistufiger Assay zur Verwendung mit automatisierten Koagulometern. In der ersten Stufe des chromogenen Assays wird Testplasma (mit einer unbekanntem Menge an FVIII) zu einem Reaktionsgemisch gegeben, das Calcium, Phospholipide, gereinigtes menschliches Thrombin und FIXa sowie FX bovines Ursprungs enthält. Dieses Gemisch bewirkt eine schnelle Aktivierung von FVIII zu FVIIIa, das gemeinsam mit FIXa wirkt, um FX zu aktivieren. Stoppt die Reaktion, so wird angenommen, dass die FXa-Produktion proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen funktionellen FVIII ist. Die zweite Stufe des Assays besteht in der Messung des FXa durch Abspaltung eines FXa-spezifischen Peptid- Nitroanilidsubstrats. Das Produkt (*p*-Nitroanilin) erzeugt eine gelbe Farbe, die spektrophotometrisch durch Extinktion bei 405 nm gemessen werden kann. Dabei ist die erzeugte Farbe direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen funktionellen FVIII, basierend auf einer Standardkurve.

Reagenzien

- **Reagens 1:** Bovines FX und ein Fibrin-Polymerisationshemmer, plus Aktivatoren und Stabilisatoren
- **Reagens 2:** Human-FIIa, Human-FIXa, Calciumchlorid und Phospholipide
- **Reagens 3:** FXa-Substrat, enthaltend EDTA und einen Thrombin-Hemmer

- **Verdünnungspuffer:** tris-Pufferlösung, enthaltend 1 % BSA und einen Heparin-Antagonisten

Nur gegen Rezept.

Lagerung, Zubereitung und Handhabung

Bei Lagerung bei -70 °C oder darunter ist **CRYocheck** Chromogenic Factor VIII stabil bis zum Ende des auf der Produktverpackung angegebenen Monats.

Tauen Sie ein Fläschchenset (siehe Tabelle *und Verfügbarkeit* für eine Beschreibung des Fläschchensets) bei 37 °C (± 1 °C) in einem Wasserbad auf; verwenden Sie dabei die „Floatie“-Vorrichtung zum Auftauen im Wasserbad (getrennt erhältlich). Die Auftauzeiten sind wichtig und müssen unbedingt eingehalten werden. **Die Verwendung eines Trockenbades oder eines Heizblocks zum Auftauen wird nicht empfohlen.** Die Verwendung eines Timers wird empfohlen. Die empfohlenen Auftauzeiten entsprechend der Aliquotgröße sind der Auftautabelle zu entnehmen. Stellen Sie sicher, dass die Reagenzien aufgetaut sind und drehen Sie die Fläschchen vor Gebrauch vorsichtig um.

Auftautabelle	
Aliquotgröße	37 °C (± 1 °C) Wasserbad
1,25 mL	4 Minuten
7,0 mL	7 Minuten

Nach dem ersten Auftauen kann **CRYocheck** Chromogenic Factor VIII bis zu 8 Stunden im Analyseinstrument verwendet werden. Bei Nichtgebrauch müssen die Reagenzien in ihren Originalfläschchen mit der jeweiligen Kappe verschlossen werden und können bei 2 bis 8 °C für bis zu 5 Tage aufbewahrt werden. Reagenzien, die für ≤ 4 Stunden im Gebrauch waren, können erneut bei -70 °C eingefroren und für bis zu einem Monat gelagert werden. Zuvor erneut eingefrorene Reagenzien können aufgetaut und einmal für bis zu vier Stunden im Instrument verwendet werden.

NB: Die Komponenten von **CRYocheck** Chromogenic Factor VIII sind chargenspezifisch und dürfen nicht mit anderen Chargennummern ausgetauscht werden.

Verfügbarkeit

Produkt	Katalognr	Format (4 Sets mit 4 Fläschchensets)
CRYocheck Chromogenic Factor VIII	CCCCF08	Reagens 1: 1 x 1,25 mL (graue Kappe) Reagens 2: 1 x 1,25 mL (schwarze Kappe) Reagens 3: 1 x 1,25 mL (gelbe Kappe) Verdünnungspuffer: 1 x 7,0 mL (weiße Kappe)

Instrumente

Jedes Labor muss das vor Ort befindliche Instrument gemäß den Gebrauchsanweisungen des Herstellers vorbereiten. Protokolle für Koagulationsinstrumente sind auf Anfrage erhältlich.

Verfahren

Erforderliche Materialien, die nicht im Lieferumfang enthalten sind

- Wasserbad, das auf 37 °C (± 1 °C) gehalten werden kann
- Halterung zum Auftauen der Fläschchen im Wasserbad
- Gerinnungsautomat
- Kalibrator- und Kontrollplasmen (z. B. *CRYOcheck* Normal Reference Plasma, *CRYOcheck* Reference Control Normal, *CRYOcheck* Abnormal 1 Reference Control, *CRYOcheck* check Abnormal 2 Reference Control)
- Stoppuhr

Probenentnahme und -vorbereitung

Die Patientenproben müssen gemäß den Richtlinien des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) in 105–109 mmol/L Natriumcitratdihydrat-Antikoagulans (3,2 % w/v) in einem Verhältnis von 9 Teilen Blut zu 1 Teil Antikoagulans erfasst werden². Das Patientenplasma wird durch 15-minütiges Zentrifugieren bei 1500 x g gewonnen, um ein plättchenarmes Plasma (<10.000 Thrombozyten/ μ L) zu erhalten, und sollte bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Stunden nach der Entnahme getestet werden. Wenn die Proben nicht innerhalb von zwei Stunden getestet werden sollen, sollte das Plasma aus den Zellen entfernt und bis zu drei Monate bei ≤ -70 °C eingefroren werden. Die Proben dürfen vor dem Test nicht mehr als zwei Einfrierzyklen unterzogen worden sein. Beachten Sie, dass es sich bei FVIII um ein labiles Protein handelt. Unsachgemäße Handhabung einer Probe kann zu falschen Ergebnissen führen.

Testverfahren

1. Bereiten Sie die Reagenzien von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII gemäß den obigen Anweisungen in *Lagerung, Zubereitung und Handhabung* vor.
2. Bereiten Sie das Instrument gemäß den Gebrauchsanweisungen des Herstellers vor.
3. Beladen Sie das Instrument mit Reagens 1, Reagens 2, Reagens 3 und Verdünnungspuffer. Protokolle für Koagulationsinstrumente sind auf Anfrage erhältlich.
4. Laden Sie die Proben in das Instrument.
5. Messen Sie die FVIII-Aktivität der Plasmaproben mithilfe des geeigneten Instrumentenprotokolls.

Ergebnisse und Interpretation

Die FVIII-Ergebnisse werden als %-Aktivität präsentiert, wobei eine FVIII-Aktivität von 100 % einem Wert von 1,0 IU/mL entspricht. Gewonnene FVIII-Werte, die unter dem für das Labor festgelegten Normalbereich liegen, können indikativ für Hämophilie A sein. Hämophilie A kann in drei Kategorien unterteilt werden: leicht (5 % bis < 40 % FVIII), mäßig (1 % bis 5 % FVIII) und schwer (< 1 % FVIII)³.

Qualitätskontrolle

Für jedes Labor müssen eigene Qualitätskontrollbereiche (QC-Bereiche) festgelegt werden – entweder anhand der vom Hersteller der Kontrollen angegebenen Zielwerte und Bereiche oder anhand des vom Labor selbst festgelegten Vertrauensniveaus. Mithilfe dieser QC-Bereiche wird anschließend die Integrität des Testsystems überwacht und validiert⁴. Das Labor muss bei allen Koagulationstests mindestens zwei Kontrollebenen pro jeweils acht Betriebsstunden und bei jedem Wechsel von Reagenzien einbeziehen⁵.

Die Assay-Kontrollen sind getrennt käuflich erhältlich. Diese sind *CRYOcheck* Reference Control Normal, *CRYOcheck* Abnormal 1 Reference Control und *CRYOcheck* Abnormal 2 Reference Control. Die für jede Kontrollcharge zu erwartenden Bereiche sind dem Assay- Zertifikat zu entnehmen. Jede Chargennummer dieser Kontrollen wird unter Verwendung des SSC/ISTH-Sekundärkoagulations-Standardplasmas, das auf den Internationalen WHO-Standard für Faktor VIII/VWF rückverfolgbar ist, auf FVIII getestet.

Erwartete Werte

Eine Referenzintervallstudie wurde in Übereinstimmung mit CLSI EP28-A3c⁶ durchgeführt, unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII auf einem IL ACL TOP Instrument. Untersucht wurden zitierte Plasmaproben von 120 normalen, scheinbar gesunden Personen. Das Referenzintervall wurde durch Berechnung des nichtparametrischen 95%-Konfidenzintervalls (2,5.th bis 97,5^{Perzentile}) festgelegt und mit 43,2 bis 159,3% FVIII-Aktivität bestimmt.

Leistungsmerkmale

Alle Studien wurden mithilfe eines IL ACL TOP-Instruments durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.

Methodedenvergleich

An drei Standorten (einer intern und zwei extern) wurde eine Methodenvergleichsstudie gemäß CLSI EP09c⁷ durchgeführt, um die Genauigkeit von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII mit einem Vergleichsprodukt zu vergleichen. An beiden externen Standorten wurden IL ACL TOP 750-Instrumente verwendet. Chromogener Faktor VIII Aliquots von Humanplasmaproben von normalen, scheinbar gesunden Personen und von Patienten mit angeborener oder erworbener Hämophilie A und Typ 1, Typ 2A, Typ 2B und Typ 2N der von Willebrand-Krankheit (N=318) wurden auf drei Standorte verteilt und mit einer einzigen Charge von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII. Ein zweites Aliquot jeder Probe wurde in einem zentralen Referenzlabor unter Verwendung von Coatest SP FVIII getestet.

Die Ergebnisse wurden durch Passing-Bablok-Regressionsanalyse miteinander verglichen. Die Regressionsstatistiken zeigen, dass die mit *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII erzielte Leistung gleichwertig mit der der Vergleichsmethode war.

	N	Anstieg		Achsenabschnitt		Pearson-Korrelationskoeffizient
		Wert	95% CI	Wert	95% CI	
Standort 1	133	1,041	1,027 – 1,058	0,720	0,252 - 1,205	0,997 (r ² =0,993)
Standort 2	53	1,138	1,109 – 1,168	0,252	0,001 – 0,409	0,998 (r ² =0,996)
Standort 3	132	1,012	0,989 - 1,045	-0,140	-1,768 – 0,404	0,991 (r ² =0,982)
Gesamt	318	1,038	1,022 – 1,051	0,473	0,265 – 0,594	0,994 (r ² =0,987)

Nachstehend sind die absoluten vorhergesagten Verzerrungen angegeben.

FVIII-Aktivität (%)	Vorhergesagte Verzerrung (%)	Unterer CI (%)	Oberer CI (%)
1	-1,11	-1,87	-0,35
5	-0,81	-1,53	-0,08
45	2,20	1,71	2,69
50	2,57	2,09	3,06
100	6,33	5,51	7,15
150	10,09	8,71	11,47

Leerwertgrenze, Nachweisgrenze und Quantifizierungsgrenze

Die Leerwertgrenze (Limit of Blank, LoB) wurde gemäß der CLSI EP17- A2-Richtlinie⁸ bestimmt, indem vier Plasmaleerproben gemessen wurden, die von Personen mit schwerer angeborener Hämophilie A gewonnen wurden. Die Proben wurden in dreifacher Ausführung unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII über fünf Tage hinweg gemessen. Die LoB wurde als 0,4 % bestimmt.

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) wurde gemäß der CLSI EP17-A2-Richtlinie bestimmt, indem vier Plasmaproben mit niedriger FVIII-Aktivität gemessen wurden, die von Spendern mit angeborener Hämophilie A gewonnen wurden. Die Proben wurden in dreifacher Ausführung unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII über fünf Tage hinweg gemessen. Die LoD wurde als 0,5 % bestimmt.

Die Quantifizierungsgrenze (Limit of Quantification, LoQ) wurde gemäß CLSI EP17-A2-Richtlinie bestimmt, indem vier Plasmaproben mit niedriger FVIII-Aktivität gemessen wurden, die von Spendern mit angeborener Hämophilie A gewonnen wurden. Die Proben wurden in dreifacher Ausführung unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII über fünf Tage hinweg gemessen. Dieselben Proben wurden ebenfalls in dreifacher Ausführung unter Verwendung einer einzigen Charge von Coatest SP FVIII über fünf Tage hinweg gemessen, um die zugewiesenen Werte zu bestimmen. Die LoQ wurde als 0,5 % bestimmt.

Linearität

Es wurde eine Linearitätsstudie gemäß CLSI EP06-A⁹ durchgeführt, unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII. Plasma mit einer hohen FVIII-Konzentration (~260 %) wurde mit Plasma eines Patienten mit angeborener Hämophilie A (0 % FVIII) kombiniert, um fünfzehn Probenverdünnungen mit einer geschätzten FVIII-Aktivität im Bereich von 0 bis 260 % herzustellen. Die Ergebnisse stützen einen linearen Bereich von 0 bis 200 %.

Präzision

Es wurde eine interne Präzisionsstudie durchgeführt, unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII gemäß CLSI EP05-A3¹⁰. Die Studie quantifizierte eine normale und zwei abnormale Referenzkontrollen sowie fünf Patientenplasmaproben, die für sehr geringe, geringe, mittlere, normale und hohe Werte der FVIII-Aktivität standen. Jede Probe wurde mit jeder Produktcharge in doppelter Ausführung gemessen, zweimal täglich für 20 Tage, um insgesamt 80 Replikate pro Probe pro Charge zu erhalten. Die Ergebnisse zeigten eine gepoolte Präzision von < 10% CV für alle Kontrollen und Proben >1 % FVIII und ≤0,1 % SD für die sehr geringe Plasmaprobe.

Probe	Mittelwert (%)	Laborinterne Präzision	
		SD	%CV
<i>CRYOcheck</i> Reference Control Normal	80,8	4,0	5,0
<i>CRYOcheck</i> Abnormal 1 Reference Control	26,1	1,9	7,1
<i>CRYOcheck</i> Abnormal 2 Reference Control	7,8	0,8	9,9
Sehr geringe FVIII-Plasmaprobe	1,0	0,1	n. z.
Geringe FVIII-Plasmaprobe	5,4	0,4	7,4
Mittlere FVIII-Plasmaprobe	26,0	1,7	6,7
Normale FVIII-Plasmaprobe	85,3	4,3	5,1
Hohe FVIII-Plasmaprobe	152,1	5,7	3,8

Reproduzierbarkeit

An drei Standorten (einer intern und zwei extern) wurde eine Reproduzierbarkeitsstudie gemäß CLSI EP05-A3 unter Verwendung von drei Chargen von *CRYOcheck* Chromogenic Factor VIII durchgeführt. An beiden externen Standorten wurden IL ACL TOP 750-Instrumente verwendet. Die Studie quantifizierte eine normale Referenzkontrolle, zwei abnormale Referenzkontrollen sowie drei Plasmaproben, die für sehr geringe, normale und hohe Werte der FVIII-Aktivität standen. Jede Probe wurde mit jeder Produktcharge in dreifacher Ausführung gemessen, zweimal täglich für 5 Tage. Die Daten der drei Standorte zeigten eine gepoolte Reproduzierbarkeit von < 10 % CV für alle Kontrollen und Proben > 1 % FVIII und ≤ 0,1 % SD für die sehr geringe Plasmaprobe.

Sample	Mittel (%)	Innerhalb Serie		Zwischen Serien		Zwischen Tagen		Zwischen Standorten		Alle Standorte	
		SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
<i>CRYOcheck</i> Reference Control Normal	80,3	3,6	4,5	0,2	0,2	0,5	0,7	0,0	0,0	4,1	5,1
<i>CRYOcheck</i> Abnormal 1 Reference Control	25,4	1,3	5,2	0,2	0,6	0,3	1,2	1,5	5,7	2,1	8,2
<i>CRYOcheck</i> Abnormal 2 Reference Control	7,7	0,5	7,0	0,0	0,4	0,1	1,6	0,4	4,9	0,7	9,6
Sehr geringe FVIII-Plasmaprobe	1,1	0,1	n. z.	0,0	n. z.	0,0	n. z.	0,0	n. z.	0,2	n. z.
Normale FVIII-Plasmaprobe	85,4	4,3	5,1	1,1	1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	5,0	5,8
Hohe FVIII-Plasmaprobe	156,9	7,8	5,0	0,9	0,5	0,0	0,0	6,1	3,9	11,4	7,3

Interferenzen

Es wurden Interferenzstudien gemäß CLSI EP07, 3. Ausg., unter Verwendung einer einzelnen Charge CRYocheck Chromogenic Factor VIII auf einem IL ACL TOP-Instrument durchgeführt¹¹. Die Plasmaproben wurden gezielt mit möglichen Interferenzen verunreinigt, und 10 Replikate wurden zusätzlich zu 10 Replikaten der entsprechenden Blank-Matrix-Kontrolle getestet. Die folgenden Substanzen zeigten keine Interferenz bis zu den angegebenen Konzentrationen:

Getestete Substanz	Testkonzentration
Hämoglobin	≤500 mg/dL
Intralipid	≤500 mg/dL
Bilirubin (unkonjugiert)	≤29 mg/dL
Bilirubin (konjugiert)	≤2 mg/dL
vWF	≤20 µg/mL
Unfraktioniertes Heparin	≤ 2 IU/mL
Niedermolekulares Heparin	≤2 IU/mL
Fondaparinux	≤1,25 mg/L
Lupus-Antikoagulans	≤1,8 dRVVT-Verhältnis

Rivaroxaban und Dabigatran zeigten Interferenzen mit der Quantifizierung der FVIII-Aktivität.

Die Leistungsfähigkeit dieses Geräts wurde bei Personen mit der von-Willebrand-Krankheit Typ 2M nicht nachgewiesen. Die Leistung dieses Geräts wurde bei der Bewertung der Wirksamkeit von FVIII-Konzentraten nicht nachgewiesen.

Precautions/ Warnings

Verwenden Sie das Produkt nicht, wenn es nach Erhalt aufgetaut wurde oder wenn die Durchstechflaschen Risse aufweisen. Das Umfüllen von Material in einen anderen Behälter als silikonisiertes Glas oder Polypropylen kann die Leistung beeinträchtigen und wird nicht empfohlen.

Jeder schwerwiegende Vorfall, der im Zusammenhang mit der Verwendung dieses Produkts aufgetreten ist, muss dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats gemeldet werden, in dem der Benutzer und/oder Patient niedergelassen ist.












Das Human-FIXa und das Thrombin (FIIa) wurden aus Humanplasma gewonnen, das bei der Überprüfung mit den aktuellen von der FDA vorgeschriebenen Tests für negativ befunden wurde. Das bovine Serumalbumin und das bovine FX wurden aus bovinem Plasma von Tieren gewonnen, die frei von BSE waren. Allerdings kann durch keine der bekannten Testmethoden vollständig garantiert werden, dass durch die aus Human- oder bovinem Blut gewonnenen Komponenten keine Infektionserreger übertragen werden. Deshalb sollte bei der Handhabung und Entsorgung der Reagenzien mit der nötigen Vorsicht vorgegangen werden, da sie potenziell infektiös sind¹².

Literatur

1. Moser KA and Adcock DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *American Journal of Hematology*. 2014; 89(7): 781-783.
2. CLSI. *Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline-Fifth Edition*. H21-A5. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2008.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. (2013). *Guidelines for the Management of Hemophilia, 2nd Edition*. *Haemophilia*. 2013; 19 (1), e1-47.
4. Cembrowski GS, Carey RN. *Laboratory Quality Management*. ASCP Press 1989; 166-172.
5. CLIA 2004– Code of Federal Regulations, 42CFR493.1253, 2004.
6. CLSI. *Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition*. EP28-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2010.
7. CLSI. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*. Third Edition. EP09c. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2018.
8. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition*. EP17-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2012.
9. CLSI. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures; A Statistical Approach; Approved Guideline*. EP06-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2003.
10. CLSI. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition*. EP05-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2014.
11. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Third Edition*. EP07. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (USA); 2018.
12. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories 6th ed*. Centers for Disease Control and Prevention / National Institutes of Health, 2020.

Verwendete Symbole

	In vitro diagnostikum		Biologische Risiken
	Chargencode		Hersteller
	Katalognummer		Bevollmächtigter
	Verwendbar bis	Rx ONLY	Nur gegen Rezept
	Temperaturgrenzen		Gebrauchsanweisung



Europäischer autorisierter Vertreter (nur regulatorische Angelegenheiten)
Emergo Europe— Westervoortsedijk 60, 6827 AT Arnhem, The Netherlands



Precision BioLogic Inc.
140 Eileen Stubbs Avenue | Dartmouth, Nova Scotia | B3B 0A9 | Kanada

Tel: 1.800.267.2796 / +1.902.468.6422

Fax: 1.800.267.0796 / +1.902.468.6421

www.precisionbiologic.com