

Instructions for use



Sanquin Reagents B.V. Plesmanlaan 125 1066 CX Amsterdam The Netherlands	Phone: +31 20 5123599 Fax: +31 20 5123570 biologics@sanquin.nl www.sanquin.org/biologics
MabTrack ADA infliximab	REF M2960 IVD CE 48
310_v04 01/2019 (de)	<i>Ausschließlich für berufliche Zwecke</i>

ELISA zur semiquantitativen Messung der Antikörper gegen infliximab

ADA	IFX	BUF	CONJ	HRP
Anti-Drug-Antikörper	Infliximab	Puffer	Konjugat	HRP

HUM	WELL	Level
Human	Well	Level

Allgemeine Informationen

Der MabTrack ADA infliximab ELISA ist ein Enzymimmunoassay (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) zur schnellen, reproduzierbaren und spezifischen semiquantitativen Bestimmung von Antikörpern gegen Infliximab in humanen Plasma- und Serumproben. Der MabTrack ADA infliximab ist – zusammen mit der Messung der Wirkstoffspiegel von Infliximab – wichtig für die Anpassung der Behandlungsregime auf den jeweiligen Patienten. Niedrige Wirkstoffspiegel sind häufig ein Hinweis auf eine Antikörperbildung gegen Infliximab. Bei etwa 8% bis 43% der mit Infliximab behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis werden Antikörper gegen die variable Domäne von Infliximab gebildet. Dies kann die Funktion des TNF-Blockers behindern und kann einen Abfall des Plasmaspiegels des TNF-Blockers zur Folge haben.

Durch die engmaschige Überwachung der Wirkstoffspiegel und der Antikörperbildung in Kombination mit der Krankheitsaktivität ist es dem Arzt möglich, den Wirkstoffspiegel im jeweiligen Patienten zu bestimmen und patientenspezifische Behandlungsregime zu planen. Der therapeutische Antikörper Infliximab ist gegen den Tumornekrosefaktor (TNF) gerichtet und wird häufig bei Patienten angewandt, die an rheumatoider Arthritis, Darmerkrankungen, Hauterkrankungen oder Krebs leiden. Der TNF spielt eine wichtige Rolle bei Entzündungen, er kann Schmerzen, geschwollene Gelenke und Steifigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sowie Geschwüre bei Patienten mit Darmerkrankung verursachen. Es wird daher angenommen, dass die Hemmung des TNF einige dieser Symptome lindert und so die Lebensqualität der Patienten verbessert. Die Plasma- und Serumspiegel der TNF-Blocker unterscheiden sich zwischen den einzelnen Patienten in hohem Maße und korrelieren eindeutig mit den klinischen Symptomen der Patienten.

Testprinzip

Der MabTrack ADA Infliximab ELISA ist ein Enzymimmunoassay vom „Sandwich“-Typ. In den Mikrotiterplatten ist infliximab an Mikrotiter-Wells aus Polystyrol gebunden. Freie anti-Infliximab-Antikörper, die in der Patientenprobe, in den Leveln 1-2 und in positiven und negativen Kontrollen vorhanden sind, binden an das infliximab auf der Mikrotiterplatte. Nicht-gebundenes Material wird dann durch Waschung entfernt. Danach wird mit Meerrettich-Peroxidase markiertes Infliximab hinzugefügt. Das HRP-markierte Infliximab bindet an den Infliximab/anti-Infliximab-Komplex, der an der Oberfläche des Mikrotiter-Wells vorhanden ist. Nach Entfernung des ungebundenen HRP-Konjugats durch Waschung wird in die Wells eine Substratlösung hinzugefügt. Es bildet sich ein farbiges Produkt, dessen Färbung im Verhältnis zu der Menge der anti-Infliximab-Antikörper steht, die in der Probe bzw. in den Kontrollen vorhanden ist. Nach der Beendigung der Reaktion durch Zugabe einer Stopplösung wird in einem Mikrotiterplatten-Reader die Extinktion gemessen. Aufgrund der Extinktion der Proben und derjenigen der Level können die Proben als negativ (-), (schwach) positiv (+) oder stark positiv (+ +) hinsichtlich der anti-Infliximab-Antikörper klassifiziert werden.

Inhalt der Packung

Infliximab pre-coated microtiter plate	6 x 8 Wells	-	REF M2961	gebrauchsfertig
Level 1	3 x 0,50 mL	durchsichtige Kappen	REF M296201	gebrauchsfertig
Level 2	3 x 0,50 mL	durchsichtige Kappen	REF M296202	gebrauchsfertig
Control +	3 x 0,50 mL	durchsichtige Kappen	REF M296203	gebrauchsfertig
Control -	3 x 0,50 mL	durchsichtige Kappen	REF M296204	gebrauchsfertig
Infliximab HRP-conjugate	3 x 3,5 mL	braune Flasche	REF M2967	gebrauchsfertig
Wash buffer stock solution	1 x 50 mL	weiße Flasche	REF M1805	1:20 mit destilliertem Wasser verdünnen
HPE dilution buffer	1 x 50 mL	weiße Flasche	REF M2940	gebrauchsfertig
TMB substrate solution	1 x 12,5 mL	braune Flasche	REF M1821	gebrauchsfertig
Stop solution 0,18 M H ₂ SO ₄	1 x 13,0 mL	weiße Flasche	REF M1823	gebrauchsfertig
Plate seals	10 x	-	-	-

- Die Flachboden-Mikrotiterplatte besteht aus sechs Streifen mit acht gebrauchsfertigen Wells. Sämtliche Wells sind mit Infliximab beschichtet. Die Mikrotiterplatte befindet sich vakuumversiegelt in einem Kunststoffbeutel, der ein Trockenmittel enthält. Das Kit bietet die Flexibilität, die Mikrotiterplatte bei drei verschiedenen Gelegenheiten zu verwenden. Ermitteln Sie die Anzahl der Streifen, die zum Test der gewünschten Anzahl an Proben erforderlich sind, plus vier Wells, die für die Kontrollen benötigt werden. Die nicht

benötigten Streifen werden vom Rahmen der Mikrotiterplatte entfernt und wieder im Kunststoffbeutel mit dem Trockenmittel verpackt.

- Die Fläschchen mit Level 1, Level 2, der positiven und negativen Kontrolle und dem HRP-Konjugat müssen, sobald sie geöffnet wurden, nach Gebrauch entsorgt werden.

Zusätzliche Materialien und/oder Ausrüstung

- Destilliertes oder deionisiertes Wasser.
- Kalibrierte Pipetten (5-1000 μL).
- Mehrkanalpipette (30-300 μL).
- Bechergläser, Kolben, Zylinder und Flüssigkeitsbehältnisse, die zur Vorbereitung der Reagenzien nötig sind.
- Mikrotiterplatten-Reader (zum Messen der OD bei 450 nm).

Vorsichtsmaßnahmen

Nur zum Gebrauch für die in vitro Diagnostik. Reagenzien sollten bei 2–8 °C aufbewahrt werden. Undichte oder beschädigte Fläschchen dürfen nicht verwendet werden. Reagenzien (sei es ungeöffnet oder geöffnet) sollten nur bis zu dem auf dem Etikett aufgedruckten Verfallsdatum verwendet werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Reagenzien infektiöse Erreger enthalten. Bei der Verwendung und Entsorgung der Behälter und deren Inhalt sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Nach Abschluss des Tests sollte der Abfall entsprechend den örtlichen Regelungen entsorgt werden.

Testverfahren

Probenentnahme und -vorbereitung

1. Für die Messung der Konzentration der anti-Infliximab-Antikörper müssen die Proben während der Talspiegel entnommen werden. Daher müssen die Proben innerhalb von 24 Stunden VOR der Injektion des Wirkstoffes entnommen werden, um sicherzustellen, dass die genannten erwarteten Spiegel die Talspiegel des Patienten widerspiegeln.
2. Im Assay dürfen nur Serum und EDTA-Plasma verwendet werden.
3. Das Plasma bzw. Serum ist innerhalb von vier Stunden nach der Entnahme von den Blutzellen zu trennen und die Analysen sind unverzüglich durchzuführen. Wenn sich die Testung der Proben verzögert, können sie 24 Stunden lang bei 2-8 °C aufbewahrt werden. Wenn die Proben nicht innerhalb von 24 Stunden analysiert werden, müssen die Proben gefroren aufbewahrt werden; sie können zwei Monate lang bei ≤ -18 °C gelagert werden.
4. Proben aliquotieren, um Gefrier-Auftau-Zyklen zu vermeiden.
5. Vor dem Assay müssen gefrorene Proben bei Zimmertemperatur aufgetaut werden. Zum Auftauen kein Wasserbad mit 37 °C oder 56 °C verwenden.
6. Die Proben kurz vor der Vorbereitung der Verdünnungen mischen.

Verdünnung der Proben

1. Einfachbestimmungen von Patientenproben sind erlaubt, wenn die Messungen mit validierten Protokollen in automatisierten ELISA-Systemen erfolgen. Bei manuell durchgeführten Tests sollten für jede Probe Doppelbestimmungen vorgenommen werden.
2. In diesem Assay kann eine Verdünnung von 1:10 zur Messung der Mengen der anti-Infliximab-Antikörper bei den Patienten verwendet werden.

Verdünnung	Art der Probe	HPE-Volumen
1:10	20 μL unverdünnte Patientenprobe	180 μL

Vorbereitung der Arbeitslösung des Waschpuffers mit der gewünschten Stärke

Die Arbeitslösung mit der gewünschten Stärke ist durch Zugabe von 50 mL der Stammlösung des Waschpuffers (das ist die Gesamtmenge einer Flasche) auf 950 mL destilliertes Wasser vorzubereiten. Die Arbeitslösung mit der gewünschten Stärke kann bis zu zwei Monate lang bei 2-8 °C gelagert werden.

Vorbereitung für das ELISA-Testverfahren

1. Alle Reagenzien müssen Zimmertemperatur (18-25 °C) erreichen.
2. Der gesamte Assay muss bei Zimmertemperatur (18-25 °C) ohne Schütteln durchgeführt werden.
3. Die Wells dürfen zwischen den Inkubationsschritten nicht für längere Zeit ohne Abdeckung oder trocken stehen.
4. Vor der Inkubation sind alle Luftblasen sorgfältig aus den Wells zu entfernen.
5. Um eine Kreuzkontamination zu vermeiden, sind für jeden Transfer Einmal-Pipettenspitzen zu verwenden, außerdem ist für jeden Inkubations-/Fixationsschritt des ELISA-Experiments eine neue Abdeckung der Platten mit Adhäsionsverschluss zu benutzen.
6. Alle Reagenzien sind vor der Verwendung gründlich aber behutsam zu mischen (ohne Schaumbildung).

Durchführung des ELISA-Testverfahrens

1. Die Mikrotiterplatte mit der erforderlichen Anzahl an Mikrotiterplattenstreifen aus dem Beutel entnehmen. Die nicht verwendeten Streifen können im Kunststoffbeutel mit dem Trockenmittel aufbewahrt werden.
2. Den Waschpuffer und die Proben gemäß dem Protokoll vorbereiten.
3. Zugabe von 100 μL pro Well der Kontrollen oder verdünnten Patientenproben gemäß dem vorgeschlagenen Mikrotiterplatten-Layout oder dem laboreigenen Layout.
4. Die Mikrotiterplatte mit Adhäsionsverschluss zudecken und eine Stunde lang inkubieren.
5. Überstand aus den Wells abpipettieren und jedes Well mit 250 μL verdünntem Waschpuffer füllen. Den Waschpuffer 30 bis 60 Sekunden pro Waschzyklus in jedem Well belassen, dann die Wells entleeren. Nach der Waschung (manuelle und automatisierte Waschung) die gesamte Flüssigkeit gründlich von der Mikrotiterplatte entfernen, indem sie mit den Öffnungen nach unten auf Saugpapier ausgeklopft wird, um den gesamten restlichen Waschpuffer zu entfernen. Diesen Schritt viermal wiederholen. Nach der letzten Waschung müssen die Wells trocken sein!
6. Zugabe von 100 μL Infliximab-HRP-Konjugat zu jedem Well.
7. Die Mikrotiterplatte mit Adhäsionsverschluss zudecken und eine Stunde lang inkubieren.
8. Überstand aus den Wells abpipettieren und jedes Well mit 250 μL verdünntem Waschpuffer füllen. Den Waschpuffer 30 bis 60 Sekunden pro Waschzyklus in jedem Well belassen, dann die Wells entleeren. Nach der Waschung (manuelle und automatisierte Waschung) die gesamte Flüssigkeit gründlich von der Mikrotiterplatte entfernen, indem sie mit den Öffnungen nach unten auf Saugpapier ausgeklopft wird, um den gesamten restlichen Waschpuffer zu entfernen. Diesen Schritt viermal wiederholen. Nach der letzten Waschung müssen die Wells trocken sein!

9. Zugabe von 100 μ L TMB-Substratlösung zu jedem Well.
10. Die Mikrotiterplatte im Dunkeln inkubieren. Nicht schütteln. Die Farbbildung alle fünf Minuten prüfen. Wenn sich in den positiven Wells (positive Kontrolle und Level 1 und 2) die blaue Farbe entwickelt hat und die negative Kontrolle noch farblos ist, muss die Reaktion gestoppt werden. Die durchschnittliche Inkubationszeit beträgt 10 ± 1 Minuten.
11. Die Reaktion durch Zugabe von 100 μ L Stopplösung pro Well stoppen.
12. Die Mikrotiterplatte in einem ELISA-Reader bei A450 nm messen. Die Messung der Platte muss innerhalb von 30 Minuten nach Zugabe der Stopplösung durchgeführt werden. Es ist zulässig, eine zweite Referenzwellenlänge von 540-620 nm während der Messung zu verwenden.

Vorgeschlagenes Mikrotiterplatten-Layout

Die Kontrollen müssen bei jedem Durchlauf der semiquantitativen Analyse enthalten sein. Die mitgelieferten Reagenzien ermöglichen es dem Anwender, die Mikrotiterplatte in einem bis maximal drei Durchgänge zu verwenden. Nachfolgend ist ein Mikrotiterplatten-Layout für die Verwendung in einem einzelnen Durchgang aufgeführt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CTRL –	Probe 3	Probe 7	Probe 11	Probe 15	Probe 19						
B	Level 1	Probe 3	Probe 7	Probe 11	Probe 15	Probe 19						
C	Level 2	Probe 4	Probe 8	Probe 12	Probe 16	Probe 20						
D	CTRL +	Probe 4	Probe 8	Probe 12	Probe 16	Probe 20						
E	Probe 1	Probe 5	Probe 9	Probe 13	Probe 17	Probe 21						
F	Probe 1	Probe 5	Probe 9	Probe 13	Probe 17	Probe 21						
G	Probe 2	Probe 6	Probe 10	Probe 14	Probe 18	Probe 22						
H	Probe 2	Probe 6	Probe 10	Probe 14	Probe 18	Probe 22						

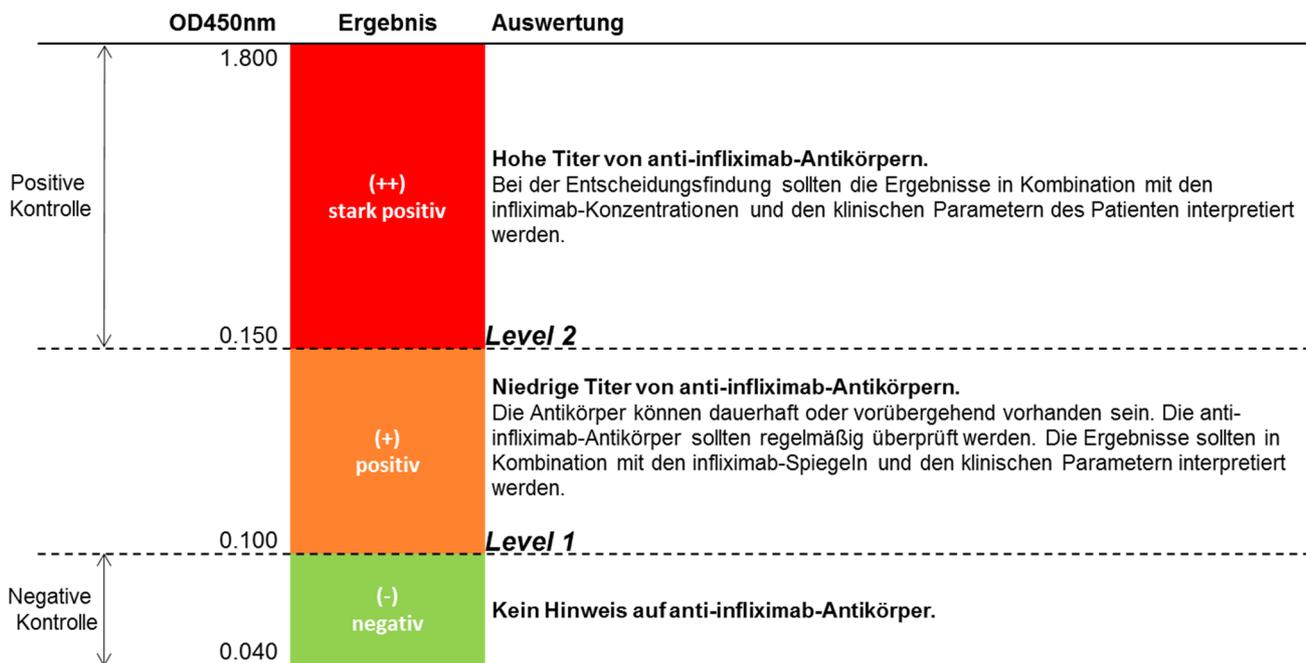
Ergebnisse

1. Protokollieren der Extinktion bei 450 nm für jedes Well mit den Kontrollen.
2. Protokollieren der Extinktion bei 450 nm für jedes Well mit einer bestimmten Probe.
3. Es ist der Mittelwert der doppelbestimmten Werte für die Probe zu berechnen.
4. Das Ergebnis der Proben mit den Kontrollen vergleichen.

Auswertung

Der anti-Infliximab-ELISA enthält zwei semiquantitative Bereiche für das Vorhandensein von anti-Infliximab-Antikörpern, z. B. negativ (–) und positiv (+ und ++), die durch Level 1 angezeigt werden. Level 2 ist ein sekundärer und willkürlicher Grenzwert, der verwendet werden kann, um Patienten in (schwach) positiv (+) und stark positiv (++) hinsichtlich des Vorhandenseins von anti-Infliximab-Antikörpern einzustufen. Dieser willkürliche Grenzwert beruht auf Untersuchungen der Sanquin Diagnostic Services. Level 2 kann nur als Hinweis auf die Menge der Antikörper verwendet werden; er kann nicht als offizieller diagnostischer Grenzwert verwendet werden. Die Level 1 und 2 enthalten feste Konzentrationen der Anti-Drug-Antikörper. Die Konzentrationen der Anti-Drug-Antikörper wurden in dem laboreigenen Radioimmunoassay bei Sanquin Diagnostic Services gemessen. Level 1 enthielt 25 AU/mL (SD 3, n = 8) und Level 2 59 AU/mL (SD 3, n = 8). Für die Auswertung der Ergebnisse sollte die OD450 nm der Proben mit der OD450 nm der Grenzwerte verglichen werden, wie es in der nachstehenden Abbildung beschrieben wird (die OD450 nm-Ergebnisse, die in der Abbildung angegeben sind, sind typische Ergebnisse und sollten als unverbindlich angesehen werden). Die Auswertung der Ergebnisse ist nur gültig, wenn die OD450 nm der positiven Kontrolle > Level 2 und die OD450 nm der negativen Kontrolle < Level 1 ist.

Die Analyse des semiquantitativen Bereichs der anti-Infliximab-Antikörper eines Patienten hängt stark von der IgG-Unterklasse der Antikörper und dem Infliximab-Spiegel des Patienten ab. IgG4-anti-infliximab-Antikörper können nicht nachgewiesen werden, daher schließt ein negatives Ergebnis in diesem Test nicht das Vorhandensein von anti-Infliximab-Antikörpern der Unterklasse IgG4 aus. Darüber hinaus können anti-Infliximab-Antikörper nicht verlässlich bestimmt werden, wenn der Infliximab-Spiegel höher als 0,5 μ g/mL ist. Wenn der anti-Infliximab-Test für diagnostische Zwecke und/oder zur Bestimmung des Behandlungsprotokolls des Patienten durchgeführt wird, kann der ermittelte semiquantitative Bereich niemals eine eindeutige Diagnose liefern, sondern muss als ein Hinweis auf die klinische Situation betrachtet werden, die möglicherweise eine weitere diagnostische Untersuchung erfordert. Für die Entscheidungsfindung müssen neben der Infliximab-Konzentration und dem anti-Infliximab-Bereich auch patientenspezifische Merkmale und klinische Parameter herangezogen werden.



Spezifikationen

Präzision	: Hohe (Grenzwert + 30%) und niedrige (Grenzwert – 30%) Serum- und EDTA-Plasmaprobenwerte wurden zweifach in 20 Durchläufen gemessen. Alle Ergebnisse wurden bei mindestens 19 von 20 Ergebnissen korrekt gemessen.
Störfaktoren	: Die Serum- und EDTA-Plasmaproben wurden angereichert bei 30% unter und über dem Grenzwert (Level 1). Es wurden keine falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisse erzielt mit: Hämoglobin - 1 und 50 mg/mL konjugiertes Bilirubin - 0,02 und 0,5 mg/mL unkonjugiertes Bilirubin - 0,1 und 1,5 mg/mL Triglyceride - 15 und 50 mg/mL humanes Serumalbumin - 80 mg/mL Rheumafaktor (RA) - 1600 U/mL Infliximab - 0,1 µg/mL
Grenzwert	Es wurden EDTA-Plasmaproben von gesunden Blutspendern (n = 50), die frei von anti-infliximab-Antikörpern oder Infliximab waren, gemessen. Der Grenzwert von Level 1 ist der Mittelwert + die fünffache Standardabweichung.
Methodenvergleich	Übereinstimmung von 94% mit dem Theradiag ADA-IFX Kit, getestet mit 50 positiven Proben (OD450 ≥ Level 1) und 40 negativen Proben (OD450 < Level 1). Kappa = 0,88; das Ausmaß der Übereinstimmung ist „sehr gut“.

Einschränkungen

- Das Kit wurde nur für den professionellen Gebrauch entwickelt, der Anwender muss für ELISA-Testverfahren geschult und mit diesen vertraut sein.
- Für eine optimale Leistung des ELISA ist dafür zu sorgen, dass alle Pipetten und Systeme überprüft werden und gemäß den beschriebenen Verfahren der Hersteller komplett gewartet werden.
- Nur ein manueller Test mit diesem Kit, wie es in dieser Gebrauchsanleitung beschrieben ist, wurde durch Sanquin validiert. Alle Aussagen in dieser Gebrauchsanleitung wurden beim manuellen Testverfahren validiert. Bei Verwendung des Kits in einem ELISA-Automaten muss der Test vor seiner Verwendung durch den Anwender validiert werden. Die Aussagen in dieser Gebrauchsinformation gelten nicht für die Verwendung dieses Kits in einer ELISA-Maschine.
- Es dürfen nur mit dem Kit mitgelieferte Reagenzien verwendet werden. Es dürfen keine Reagenzien aus anderen Chargen oder anderen Kit-Serien verwendet werden, diese sind nicht untereinander austauschbar. Der HPE-Puffer, die TMB-Substratlösung, die Stopplösung und der Waschpuffer können jedoch von anderen Biopharmazeutika-Kits von Sanquin verwendet werden, sofern das Verfalldatum der Materialien noch nicht überschritten ist und die Materialien in verschlossenen Flaschen bei 2–8 °C aufbewahrt wurden.
- Reagenzien oder Überstände von Reagenzien (z. B. Totvolumen) dürfen nicht mit dem Inhalt von frisch geöffneten Fläschchen gemischt werden.
- Die Kappen und Fläschchen sind nicht austauschbar, die Kappen müssen wieder auf die zugehörigen Fläschchen aufgesetzt werden.
- Die Zugabe von NaN₃ zu den Reagenzien ist nicht gestattet, dies beeinträchtigt die Leistung des Tests.
- Während der Inkubationsschritte keine Aluminiumfolie verwenden.
- Die Talspiegel von Infliximab sollten mit dem MabTrack level infliximab ELISA (M2920) gemessen werden, bevor die anti-infliximab-Antikörper bestimmt werden. Die Auswertung der Ergebnisse kann nur durchgeführt werden, wenn sowohl die Spiegel von infliximab als auch die Mengen der Antikörper berücksichtigt werden.
- Der MabTrack ADA infliximab ELISA ist medikamentensensitiv. Infliximab-Spiegel von ≥ 0,5 µg/mL können das Ergebnis beeinträchtigen und zu negativen Ergebnissen führen. Der angegebene Grenzwert von 0,5 µg/mL ist jedoch nur ein Anhaltswert, das

Ausmaß der Störung hängt von der Affinität der anti-Infliximab-Antikörper zu dem Arzneimittel ab. Der Grenzwert wurde bestimmt mit dem MabTrack level infliximab ELISA (M2920) und einem monoklonalen anti-Infliximab-Antikörper hoher Affinität.

- Der MabTrack ADA infliximab ist ein „bridging“ ELISA. Anti-Infliximab-Antikörper der IgG4-Unterklasse können mit diesem ELISA-Typ nicht nachgewiesen werden, da in IgG4 die F(ab')-Fragmente eines Moleküls unterschiedliche Epitope erkennen und daher nicht in der Lage sind, zwischen zwei Infliximab-Molekülen eine „Brücke“ zu bilden.
- Da die Kontrollen vorverdünnt werden, können sie nicht verwendet werden, um die Proben- und Reagenzienvorbereitung durch den Anwender zu überprüfen.
- Falsch-positive oder -negative Ergebnisse können erhalten werden, wenn die Proben mit höheren als in den Spezifikationen angegebenen Störfaktoren verwendet werden.
- Der konzentrierte Puffer kann Salzkristalle aufweisen. Vor der Herstellung des Puffers mit Arbeitskonzentration sollte der konzentrierte Puffer daher KURZ auf 37°C erwärmt werden, um die Kristalle aufzulösen.

Literatur

1. Vogelzang E.H.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(12):2178-2182.
2. Pouw M.F.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(3):513-518.
3. Bartelds G.M.; Journal of the American Medical Association. 2011;305(14):1460-1468.
4. Aarden L.; Current Opinion in Immunology. 2008;20(4):431-435.
5. Van Schouwenburg P.A.; J Clin Immunol. 2012;32:1000-1006.
6. Hart M.H.; J Immunol Meth 2011;372:196-203

Für eine vollständige Liste der gesamten Literatur von Sanquin über infliximab siehe www.sanquin.org/biologics

Sanquin garantiert, dass die Funktionsweise seiner Produkte der Beschreibung in der Originalgebrauchsanweisung des Herstellers entspricht. Die strikte Einhaltung der Verfahren und Testanordnungen sowie die Verwendung der empfohlenen Reagenzien und Gerätschaften ist unerlässlich. Falls der Anwender von diesen Maßgaben abweicht, lehnt Sanquin jegliche Verantwortung ab.