

Artsenbijsluiter: Cystic Fibrosis 139-variant assay

BESTEMD VOOR IN-VITRODIAGNOSTIEK

Genetische tests en cystische fibrose

Cystische fibrose (CF) is een chronische ziekte die meerdere orgaansystemen aantast, met name de longen en de spijsvertering. Het is de meest voorkomende levensbedreigende autosomaal recessieve aandoening in de Verenigde Staten en is het gevolg van het erven, van elk van beide ouders, van een defecte kopie van het *CFTR*-gen (cystische fibrose transmembraan conductie-eiwit receptor) met genetische mutaties^{1,2}. Doorgaans worden CF-patiënten gediagnosticeerd via screeningprogramma's voor pasgeborenen en bevestigd door middel van zweetchloridetests op de leeftijd van twee jaar³. Tot op heden zijn er meer dan 1900 varianten in het *CFTR*-gen geïdentificeerd. Er is echter slechts een relatief kleine subset van die varianten klinisch en functioneel geverifieerd waarvan is vastgesteld dat ze cystische fibrose veroorzaken⁴. Een variant (soms een 'mutatie' genoemd wanneer deze ziekte veroorzaakt) is een genetische verandering die wordt geïdentificeerd als afwijkend van de normale (wild-type) referentiesequentie waarmee deze wordt vergeleken. *CFTR*-varianten kunnen ziekteveroorzakend zijn, verschillende klinische gevolgen hebben, goedaardig of van onbekende betekenis zijn. De varianten met verschillende klinische gevolgen kunnen alleen onder bepaalde omstandigheden CF veroorzaken of in verband worden gebracht met CF-gerelateerde aandoeningen.

Wat is de levensverwachting van patiënten met cystische fibrose in de Verenigde Staten?

De duur en de kwaliteit van leven van iemand met CF zijn sterk afhankelijk van veel verschillende factoren, waaronder de ernst van de ziekte en het tijdstip waarop de behandeling wordt gestart. Het is belangrijk op te merken dat niet alle *CFTR*-mutaties tot ernstige ziekte leiden. Veel mensen hebben een milde vorm van CF, terwijl anderen een matige of ernstige vorm van de ziekte kunnen hebben. Gegevens uit het patiëntenregister van de CF Foundation, die gezondheidsstatistieken bijhoudt van patiënten die zijn behandeld in door de CF Foundation geaccrediteerde zorgcentra, laten zien dat meer dan 47% van alle mensen met CF in de VS 18 jaar of ouder is en dat de mediane overlevingsduur momenteel 38,3 jaar is⁵.

Epidemiologie van cystische fibrose

CF is een van de meest voorkomende autosomaal recessieve genetische aandoeningen^{6,7}. CF heeft een ziekteincidentie die wordt geschat op één op de 2000 tot 4000 levendgeborenen en een prevalentie van ongeveer 30.000 personen in de Amerikaanse bevolking⁸. CF komt in verschillende frequenties voor onder verschillende etnische en raciale bevolkingsgroepen in de Verenigde Staten: bij één op de 3000 Indo-Europeanen, één op de 9200 Latijns-Amerikanen, één op de 10.900 Inheemse Amerikanen, één op de 15.000 Afro-Amerikanen en één op de 31.000 Aziatisch-Amerikanen^{8,9}.

Genetische tests en screening van dragerschap voor cystische fibrose

Screening van dragerschap kan worden gebruikt om te bepalen of iemand een genetische variant in zijn of haar *CFTR*-gen heeft. De test is beperkt tot de varianten waarvan bekend is dat ze ziekteveroorzakend zijn. Als beide ouders een ziekteveroorzakende variant hebben, heeft het kind een kans van één op vier om beide genen te erven en zo de ziekte te ontwikkelen. De detectiepercentages van dragers zijn afhankelijk van het ras en de etniciteit van het individu, omdat veel mutaties alleen bij bepaalde etnische groepen worden waargenomen. Meer dan 10 miljoen Amerikanen zijn drager van één mutatie van het CF-gen. De huidige schattingen van de

frequentie van dragers van een *CFTR*-mutatie op basis van etniciteit in de VS, gebaseerd op een cohort van 364.890 personen die zijn verwezen voor dragerschapstests zonder familiegeschiedenis van CF, worden vermeld in Tabel 1.

Tabel 1 Algemene frequentie van dragers van een CF-mutatie in verschillende etnische groepen in de VS.¹⁰

| Etnische groep | Waargenomen dragerfrequentie |
|--|------------------------------|
| Afro-Amerikaans | 1 op 84 |
| Asjkenazisch-Joods | 1 op 29 |
| Aziatisch | 1 op 242 |
| Indo-Europees | 1 op 28 |
| Latijns-Amerikaans | 1 op 59 |
| Joods | 1 op 32 |
| Midden-Oosters | 1 op 91 |
| Inheems Amerikaans | 1 op 70 |
| Zuid-Aziatisch | 1 op 118 |
| Overige etniciteit | 1 op 111 |
| Overige etniciteit: > 1 etniciteit | 1 op 34 |
| Overige etniciteit: Deels Afro-Amerikaans | 1 op 56 |
| Overige etniciteit: Deels Indo-Europees | 1 op 32 |
| Overige etniciteit: Deels Latijns-Amerikaans | 1 op 51 |
| Niet beschikbaar | 1 op 37 |
| Alle personen | 1 op 38 |

Genetische testpanels

CF-tests op genetische mutaties kunnen sterk variëren tussen verschillende laboratoria en zijn afhankelijk van de specifieke test die door het laboratorium wordt gebruikt. Sommige testpanels beperken hun dekking tot de 23 pan-etnische varianten van CF die werden aanbevolen door het American College of Medical Genetics (ACMG) in 2004¹¹ en door het American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) in 2011¹², terwijl andere testpanels aanvullende veelvoorkomende en zeldzamere varianten omvatten die in meer etnisch diverse populaties zijn gevonden^{2,5,10,13}. De varianten die zijn opgenomen in het door het ACMG aanbevolen testpanel zijn oorspronkelijk geselecteerd op basis van hun prevalentie in de algemene Amerikaanse bevolking en hun bekende associatie met matige tot ernstige ziekte.

De klinische validiteit van de varianten die zijn opgenomen in de Cystic Fibrosis 139-variant assay is gebaseerd op gegevens verzameld en gepubliceerd door het CFTR2-project^{14,15}. Het CFTR2-project is gekoppeld aan de oorspronkelijke Cystic Fibrosis Mutations Database (nu CFTR1 genoemd), die is gewijd aan de verzameling van varianten die voor de internationale CF-onderzoeksgemeenschap zijn geïdentificeerd in het *CFTR*-gen. CFTR2 is een internationale samenwerking tussen CF-onderzoekers, -clinici en -registers die ernaar streven alle varianten in een database van 39.696 patiënten met CF te categoriseren op basis van hun ziekteveroorzakende status: ziekteveroorzakend, mutaties met verschillende klinische gevolgen (MVCC), mutaties van onbekende betekenis en niet-CF-veroorzakend (d.w.z. goedaardig of neutraal)^{14,15}. De classificatie van deze varianten is gebaseerd op klinische gegevens (d.w.z. natriumchloridegehalte, longfunctie en pancreasfunctie), functioneel in-vitro-onderzoek (d.w.z. CFTR-eiwitsynthese, rijping, expressie, functie en chloridegeleiding) en penetrantiestudies (die ogenschijnlijk gezonde en vruchtbare vaders van CF-patiënten onderzoeken om eventuele *CFTR*-varianten te bestuderen die optreden op het allel dat niet is overgedragen op hun getroffen zonen)¹⁴. Sinds september 2013 heeft het CFTR2-project meer dan 160 varianten geïdentificeerd die voorkomen met een frequentie van >0,01% bij personen met CF. Hiervan zijn 134 unieke varianten (gebaseerd op veranderingen op nucleotideniveau en overeenkomend met 129 varianten in de CFTR2-database) geclassificeerd als CF-veroorzakend^{14,15}.

Kenmerken van de Cystic Fibrosis 139-variant assay

Het testen met de Cystic Fibrosis 139-variant assay wordt uitgevoerd op DNA dat is geëxtraheerd uit een volbloedmonster. De assay test op: 134 CF-veroorzakende varianten; één door het ACMG-panel aanbevolen variant (R117H, geassocieerd als een MVCC (Mutation of Varying Clinical Consequence), door CFTR2); één voorwaardelijk gerapporteerde modificerende variant (PolyTG/PolyT); en drie voorwaardelijk gerapporteerde goedaardige varianten (I506V, I507V, F508C)¹⁶; voor een totaal van 139 gerapporteerde varianten.

De 134 CF-veroorzakende varianten komen overeen met 129 CF-veroorzakende varianten in de CFTR2-database. De CFTR2-database bevat vijf CF-veroorzakende varianten waarvoor dezelfde verandering in eiwitniveau kan ontstaan door twee verschillende nucleotideveranderingen [bijv. S466X (C>A) en S466X (C>G)]. Deze vijf varianten worden vermeld volgens het aminozuurcodon in de CFTR2-database (bijv. S466X), terwijl de assay elke individuele variant rapporteert [bijv. S466X (C>A) en S466X (C>G)]. De lijst met 139 varianten die door de Cystic Fibrosis 139-variant assay worden gerapporteerd, is te vinden in [Tabel 2](#).

Tabel 2 Samenvatting van de varianten van de Cystic Fibrosis 139-variant assay

[Vermeld in genomische coördinatenvolgorde; **Vet**=ACMG-23; *Cursief*=Voorwaardelijk gerapporteerd; **=Gevalideerd met synthetische monsters]

| | | | |
|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| M1V** | T338I** | Q552X | 3121-1G>A** |
| CFTR dele2,3 | 1154insTC | R553X | 3272-26A>G |
| Q39X** | S341P** | A559T | L1065P** |
| E60X | R347H | R560T | R1066C |
| P67L | R347P | R560K** | R1066H |
| R75X | R352Q | 1811+1.6kb A>G** | L1077P** |
| G85E | 1213delT** | 1812-1 G>A | W1089X |
| 394delTT | 1248+1G>A** | E585X** | Y1092X(C>A) |
| 405+1 G>A** | 1259insA** | 1898+1G>A | 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 | R1162X |
| 457TAT>G** | 1461ins4** | 2183delAA>G | 3659delC |
| D110H | A455E | 2184insA | S1196X |
| R117C | 1525-1G>A** | 2184delA | W1204X (c.3611G>A)** |
| R117H | S466X (C>A)** | 2307insA | W1204X (c.3612G>A)** |
| Y122X | S466X (C>G) | L732X** | 3791delC |
| 574delA** | L467P** | 2347delG** | 3849+10kbC>T |
| 621+1G>T | 1548delG [†] | R764X | G1244E** |
| 663delT | S489X** | 2585delT** | 3876delA |
| G178R | S492F** | E822X** | S1251N |
| 711+1G>T | Q493X | 2622+1G>A** | 3905insT |
| 711+3A>G** | I507del | E831X** | W1282X |
| 711+5 G>A** | F508del | W846X | 4005+1G>A** |
| 712-1 G>T** | 1677delTA | R851X** | N1303K |

| | | | |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------|
| H199Y** | V520F | 2711delT** | 4016insT** |
| P205S | Q525X**† | 2789+5G>A | Q1313X** |
| L206W | 1717-8G>A | Q890X | 4209TGTT>AA** |
| Q220X** | 1717-1G>A | L927P** | CFTRdele22,23 |
| 852del22** | G542X | S945L** | 4382delA** |
| 1078delT | S549R (c.1645A>C) | 3007delG** | I506V |
| G330X | S549R (c.1647T>G) | G970R** | I507V |
| R334W | S549N | 3120G>A | F508C |
| I336K | G551D | 3120+1G>A | |

† Geassocieerd in de CFTR2-database¹⁵ als een CF-veroorzakende variant, terwijl de Sosnay-paper¹⁴ de variant als onbepaald classificeert.

De databaseclassificatie is actueler en weerspiegelt de voltooide functionele test, die niet beschikbaar was op het moment van de Sosnay-publicatie.

Het gebruik van een test die al deze varianten detecteert, zal naar verwachting ten minste 95,4% van alle CF-veroorzakende allelen detecteren bij patiënten met CF in het patiëntencohort van het CFTR2-project. Ook zou door het gebruik van dit panel het detectiepercentage van paren die het risico lopen een kind met cystische fibrose te krijgen, moeten toenemen tot ~91% van alle paren, vergeleken met 72% van paren die gebruikmaken van het door ACMG aanbevolen panel van 23 varianten¹⁴. Deze schattingen zijn echter afhankelijk van de spreiding en frequentie van varianten op basis van de variabiliteit in geografie en etniciteit.

Testindicatie

- ▶ Deze test is bedoeld om het dragerschap te evalueren van 139 klinisch relevante varianten van het Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-gen (*CFTR*), inclusief varianten die in 2004 door ACMG¹¹ en in 2011 door ACOG¹² werden aanbevolen.
- ▶ Deze test is bedoeld voor gebruik bij volwassenen in de vruchtbare leeftijd.
- ▶ Deze test is bedoeld voor bevestigende diagnostische tests bij pasgeborenen en kinderen.
- ▶ Deze test is bedoeld als een eerste test om te helpen bij de diagnose van personen waarvan wordt vermoed dat ze cystische fibrose hebben.



LET OP

Deze test is niet geïndiceerd voor het screenen van pasgeborenen, als diagnostische test van de foetus, pre-implantatietest of voor zelfstandige diagnostische doeleinden.

- ▶ De Cystic Fibrosis 139-variant assay is uitsluitend bedoeld voor gebruik op recept.

Prestatiekenmerken van de test

De testprestaties werden gebaseerd op vergelijking met twee referentiemethoden (bidirectionele Sanger-sequentiëring en een gevalideerde PCR-test) om de nauwkeurigheid van de assay voor de detectie van de 139 varianten te verifiëren. Vanwege de zeldzaamheid van veel van de varianten die in de assay zijn opgenomen, was het niet haalbaar om voor alle varianten klinische monsters te verkrijgen. Daarom werd de nauwkeurigheid van detectie voor bepaalde varianten vastgesteld met behulp van synthetische monsters bestaande uit complexe plasmideconstructen gemengd met wild-type DNA om heterozygote monsters te simuleren. De assay was in staat om varianten die aanwezig waren in alle monsters nauwkeurig te identificeren met een algehele nauwkeurigheid van >99,99%. Door middel van een reproduceerbaarheidsonderzoek dat op drie gebruikerslocaties werd uitgevoerd, werd aangetoond dat de test reproduceerbaar was voor detectie van zowel de positieve variant (99,77%) als de negatieve variant (99,88%).

Gids voor het interpreteren van resultaten

De testresultaten moeten worden geïnterpreteerd in de context van klinische bevindingen, familiegeschiedenis en andere laboratoriumgegevens. Moleculaire tests detecteren mogelijk niet alle mogelijke mutaties die tot CF leiden. Een negatief resultaat sluit niet uit dat de betreffende persoon een niet-geïdentificeerde mutatie in het *CFTR*-gen kan hebben. Deze test moet worden gebruikt in combinatie met andere beschikbare laboratorium- en klinische gegevens. Alle klinische interpretaties van de gedetecteerde varianten moeten worden gedaan door een gecertificeerde moleculair patholoog, een klinisch moleculair geneticus of gelijkwaardig. Het wordt aanbevolen dat de arts die de test laat uitvoeren, overlegt met een gecertificeerd klinisch medisch geneticus of genetisch adviseur. Ook patiënten wordt geadviseerd advies in te winnen bij een genetisch adviseur. Aanvullende informatie kan worden verkregen bij de Cystic Fibrosis Foundation (www.cff.org), Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2) (www.cftr2.org) en het American College of Medical Genetics (www.acmg.net).

Beperkingen van de test

- ▶ De verkregen resultaten moeten worden gebruikt en geïnterpreteerd in de context van een volledige klinische evaluatie.
- ▶ Het product is ontworpen om een specifieke subset van bekende varianten in het *CFTR*-gen te identificeren, maar omvat niet alle varianten die in het *CFTR*-gen zijn geïdentificeerd. Dit betekent dat als een variant niet wordt geïdentificeerd, dit niet garandeert dat er geen andere *CFTR*-varianten aanwezig zijn in de monsters die worden geanalyseerd.
- ▶ Voorwaardelijke rapportage wordt door het ACMG/ACOG aanbevolen voor vier varianten die als problematisch worden beschouwd vanwege de complexiteit van hun associatie met andere varianten. De voorwaardelijk gerapporteerde varianten in de Cystic Fibrosis 139-variant assay bestaan uit het polyTG/polyT-gebied (dat wordt gerapporteerd wanneer de R117H-variant wordt geïdentificeerd) en de goedaardige varianten I506V, I507V en F508C¹⁶ (gerapporteerd wanneer een homozygote F508del of I507del wordt geïdentificeerd).



OPMERKING

Omdat dit een op sequentie bepaling gebaseerde test is, is er geen interferentie met de rapportage van F508del of I507del vanwege de drie goedaardige polymorfismen. Daarom worden er geen correcties aangebracht in het gedetecteerde resultaat.

- ▶ De assay kan niet bepalen of de oriëntatie van de PolyTG/PolyT-variant in cis/trans is ten opzichte van de R117H-variant. Voor patiënten met een R117H-variant moeten er aanvullende tests worden uitgevoerd om te bepalen of een PolyTG/PolyT-variant, die het klinische fenotype kan beïnvloeden (bijv. 12-13(TG) of 5T), zich in een cis/trans-oriëntatie bevindt ten opzichte van de R117H-variant.
- ▶ Varianten die door deze assay worden geïdentificeerd, variëren in frequentie tussen verschillende populaties.
- ▶ Hoewel er voor sommige varianten veel bekend is over de ernst van de ziekte, is voor andere de informatie beperkt en gebaseerd op een beperkt aantal gerapporteerde klinische gevallen.
- ▶ Voor varianten die alleen zijn gevalideerd met synthetische monsters (Tabel 2), wordt aanbevolen dat het laboratorium de aanwezigheid van dergelijke varianten verifieert met een andere gevalideerde methode voordat de resultaten worden gerapporteerd. Neem contact op met uw testlaboratorium om hun testprocedure vast te stellen.
- ▶ Laboratoriumfouten zijn zeldzaam, maar kunnen voorkomen. Onderliggende verschillen in het DNA van een patiënt of andere analytische factoren kunnen de prestaties van de assay beïnvloeden en dus resulteren in het vaststellen of missen van resultaten.

Referenties

- 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. Overzichtsstudies naar het gen. Seattle (WA): University of Washington; 2008. Beschikbaar via www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250. Bijgewerkt op 19 februari 2008.
- 3 U.S. National Newborn Screening Status Report genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf Bijgewerkt op 6 januari 2013.
- 4 Cystic Fibrosis Mutation Database (CFTR1). 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.
- 7 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 [Online] December 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. [Online] September 2013.
- 16 Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. (Maart/april 2001) Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 3(2): 149–154.

Octrooien en handelsmerken

Dit document en de inhoud ervan zijn eigendom van Illumina, Inc. en haar dochterondernemingen ('Illumina'), en zijn alleen bedoeld voor contractueel gebruik door haar klanten in verband met het gebruik van de hierin beschreven producten en voor geen enkel ander doel. Dit document en de inhoud ervan mogen niet worden gebruikt of gedistribueerd voor welk ander doel dan ook en/of op een andere manier worden gecommuniceerd, geopenbaard of gereproduceerd zonder de voorafgaande schriftelijke toestemming van Illumina. Illumina geeft door middel van dit document geen licenties onder haar patent, handelsmerk, auteursrecht of gewoonterechten noch soortgelijke rechten van derden door.

De instructies in dit document moeten strikt en uitdrukkelijk worden opgevolgd door gekwalificeerd en voldoende opgeleid personeel om een correct en veilig gebruik van de hierin beschreven producten te waarborgen. Alle inhoud van dit document moet volledig worden gelezen en begrepen voordat dergelijke producten worden gebruikt.

HET NIET VOLLEDIG LEZEN EN UITDRUKKELIJK OPVOLGEN VAN ALLE INSTRUCTIES IN DIT DOCUMENT KAN RESULTEREN IN SCHADE AAN DE PRODUCTEN, LETSEL AAN PERSONEN (INCLUSIEF GEBRUIKERS OF ANDEREN) EN SCHADE AAN ANDERE EIGENDOMMEN. BIJ HET NIET VOLLEDIG LEZEN EN UITDRUKKELIJK OPVOLGEN VAN ALLE INSTRUCTIES IN DIT DOCUMENT VERVALLEN ALLE GARANTIES DIE VAN TOEPASSING ZIJN OP HET PRODUCT.

ILLUMINA IS OP GEEN ENKELE MANIER AANSPRAKELIJK VOOR GEVOLGEN VAN EEN ONJUIST GEBRUIK VAN DE PRODUCTEN DIE HIERIN WORDEN BESCHREVEN (INCLUSIEF DELEN DAARVAN OF SOFTWARE).

© 2021 Illumina, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Alle handelsmerken zijn het eigendom van Illumina, Inc. of hun respectievelijke eigenaren. Ga naar www.illumina.com/company/legal.html voor meer informatie over specifieke handelsmerken.

AMPure, Beckman en Beckman Coulter zijn handelsmerken of gedeponeerde handelsmerken van Beckman Coulter, Inc.

Contactgegevens



Illumina
5200 Illumina Way
San Diego, Californië 92122 VS
+1 800 809 ILMN (4566)
+1 858 202 4566 (buiten Noord-Amerika)
techsupport@illumina.com
www.illumina.com



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

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