

## **cobas<sup>®</sup> HBV**

---

### **Kvantitatív nukleinsavteszt a cobas<sup>®</sup> 5800/6800/8800 rendszereken való használatra**

*In vitro* diagnosztikai célra

**cobas<sup>®</sup> HBV**

P/N: 09040820190

**cobas<sup>®</sup> 5800 rendszeren való használatra**

**cobas<sup>®</sup> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

P/N 09040773190

**cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit**

P/N 09051554190

**cobas<sup>®</sup> 6800/8800 rendszerek való használatra**

**cobas<sup>®</sup> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

P/N: 06997767190 vagy

P/N: 09040773190

**cobas<sup>®</sup> NHP Negative Control Kit**

P/N: 07002220190 vagy

P/N: 09051554190

# Tartalomjegyzék

|                                                                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Rendeltetésszerű használat .....</b>                                                                                                               | <b>4</b>  |
| <b>A teszt összegzése és ismertetése .....</b>                                                                                                        | <b>4</b>  |
| <b>Reagensek és anyagok .....</b>                                                                                                                     | <b>6</b>  |
| cobas® HBV reagensek és kontrollok .....                                                                                                              | 6         |
| cobas omni reagensek minta-előkészítéshez .....                                                                                                       | 9         |
| A készlet tárolási követelményei .....                                                                                                                | 10        |
| További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez .....                                                                                             | 11        |
| További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez .....                                                                                      | 12        |
| A szükséges eszközök és szoftverek .....                                                                                                              | 12        |
| <b>Óvintézkedések és kezelési követelmények .....</b>                                                                                                 | <b>13</b> |
| Figyelmeztetések és óvintézkedések .....                                                                                                              | 13        |
| Reagensek kezelése .....                                                                                                                              | 13        |
| Helyes laboratóriumi gyakorlat .....                                                                                                                  | 14        |
| <b>Minta levétele, szállítása és tárolása .....</b>                                                                                                   | <b>14</b> |
| Minták .....                                                                                                                                          | 14        |
| <b>Használati utasítás .....</b>                                                                                                                      | <b>15</b> |
| Megjegyzések az eljárással kapcsolatban .....                                                                                                         | 15        |
| A cobas® HBV futtatása a cobas® 5800 rendszeren .....                                                                                                 | 16        |
| A cobas® HBV futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken .....                                                                                          | 17        |
| <b>Eredmények .....</b>                                                                                                                               | <b>18</b> |
| Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas® 5800 rendszeren és a cobas® 6800/8800 rendszereken legalább 2.0-s szoftververzió esetén ..... | 18        |
| Kontrollereredmények a cobas® 5800 rendszer és a cobas® 6800/8800 rendszerek legalább 2.0-s verzióján .....                                           | 18        |
| Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververzióján .....                                           | 18        |
| Kontrollok jelzői a cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververziójában .....                                                                      | 19        |
| Eredmények értelmezése a cobas® 5800/6800/8800 rendszereken .....                                                                                     | 19        |
| Eredmények értelmezése a cobas® 5800 rendszerek és a cobas® 6800/8800 rendszerek 2.0-s vagy újabb verzióján .....                                     | 20        |
| Eredmények értelmezése a cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververziójában .....                                                                 | 20        |
| Az eljárással kapcsolatos korlátozások .....                                                                                                          | 20        |

**A nem klinikai teljesítmény értékelése .....21**

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A cobas® 6800/8800 rendszereken történő feldolgozás legfontosabb teljesítményjellemzői ..... | 21 |
| Kimutatási határ (LoD).....                                                                  | 21 |
| Lineáris tartomány .....                                                                     | 23 |
| Pontosság – laboratóriumon belül .....                                                       | 25 |
| Genotípus-meghatározás és -ellenőrzés.....                                                   | 28 |
| Specifititás.....                                                                            | 31 |
| Analitikai specifititás .....                                                                | 31 |
| Analitikai specifititás – zavaró anyagok .....                                               | 32 |
| Módszerkorreláció .....                                                                      | 33 |
| Mátrixekvivalencia – EDTA-s plazma kontra szérum .....                                       | 34 |
| Teljes rendszerhiba .....                                                                    | 34 |
| Keresztzennyeződés .....                                                                     | 34 |

**Klinikai teljesítmény értékelése .....35**

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Reprodukálhatósági vizsgálat.....                         | 35 |
| Gyártási tételek közötti változékonyság .....             | 35 |
| Reprodukálhatóság .....                                   | 37 |
| Klinikai haszon.....                                      | 39 |
| A vírusellenes kezelés következményének előrejelzése..... | 41 |
| Következtetés .....                                       | 45 |
| Rendszerek ekvivalenciája/összehasonlítása .....          | 45 |

**További információk .....46**

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| A teszt legfontosabb tulajdonságai ..... | 46 |
| Szimbólumok.....                         | 47 |
| Technikai segítségnyújtás.....           | 48 |
| Gyártó és importőr.....                  | 48 |
| Védjegyek és szabadalmak.....            | 48 |
| Szerzői jogok .....                      | 48 |
| Hivatkozások .....                       | 49 |
| Dokumentumverzió .....                   | 51 |

# Rendeltetésszerű használat

A **cobas®** HBV egy *in vitro* nukleinsav-amplifikációs teszt a hepatitis B vírus (HBV) DNS-ének mennyiségi meghatározására HBV-vel fertőzött személyek humán EDTA-s plazmájában vagy szérumában.

A vizsgálat célja, hogy segítséget nyújtson antivirális kezelésben részt vevő, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek kezelésében. A teszt segítségével mind kiinduláskor, mind kezelés közben mérhetők a HBV DNS-szintjei. Ez segítséget nyújt a kezelésre adott válasz felmérésében. A **cobas®** HBV eredményeit az összes vonatkozó klinikai és laboratóriumi eredménnyel együtt kell értelmezni.

## A teszt összegzése és ismertetése

### Háttér

HBV a vírusos hepatitist okozó számos ismert vírus egyike. Több mint 2 milliárd HBV-fertőzésnek kitett ember van a világon, és közülük több mint 350 millió krónikusan fertőzött hordozó.<sup>1</sup> A HBV a májbetegségek egyik fő kórokozója az Egyesült Államokban (USA), bár az akut fertőzések száma az oltások és az egyetemes tűhasználati óvintézkedések miatt csökkenően van.<sup>2</sup> Az USA-ban a HBV-fertőzés teljes előfordulási arányát 0,3–0,5%-ra becsülik, és az esetek 47–70%-a az országon kívül születetteket érinti.<sup>2</sup> Célzott szűrőprogramok viszont 15%-nál is magasabb előfordulási arányt mutattak bizonyos magas kockázatú bevándorlópopulációkban.<sup>3</sup> A krónikus HBV-fertőzöttek esetében magas az olyan fertőzések hosszú távú szövödményeinek kockázata, mint például krónikus hepatitis, cirrózis vagy hepatocelluláris karcinóma.<sup>4–7</sup> Az akut és krónikus HBV-fertőzés diagnosztikus és/vagy prognosztikus indikátoraiként gyakran szerológiai markereket használnak.<sup>8</sup> A CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) amerikai járványügyi központ a magas kockázatú egyének rendszeres szűrésére vonatkozó ajánlásait kiegészítette, és ma már az olyan populációk szűrése is beletartozik, ahol a HBV felületi antigén (HBsAg) előfordulási aránya nagyobb 2%-nál, beleértve a világ endémiás területeiről (például Ázsiából vagy Afrikából) származókat, a férfiakkal szexuális kapcsolatban lévő férfiakat és az intravénás drogok használóit.<sup>2</sup>

A HBV-fertőzés leggyakoribb markere a HBsAg jelenléte.<sup>8</sup> Bár a hordozókban eltűnhet a HBsAg, és HBsAg-ellenes ellenanyag jöhet létre, úgy tűnik, hogy továbbra is magas annak a kockázata, hogy a későbbiekben súlyos májszövödmények jelentkeznek.<sup>9, 10</sup> A HBe-antigén (HBeAg) általánosan használatos másodlagos markerként a progresszív májbetegséggel összefüggő aktív HBV-replikáció kimutatására. Úgy tűnik, hogy a HBeAg eltűnésének elmaradása növeli a végstádiumú májbetegség kockázatát.<sup>9, 10</sup> A HBV pre-core mutánsok különböző törzsei akkor is elveszthetik HBeAg-termelő képességüket, amikor aktív fertőzés van jelen. Ez csökkenti a marker használatának hatékonyságát a betegség progressziójának monitorozása során.<sup>7</sup>

### A HBV-teszt elméleti alapjai

A HBV DNS mennyiségi meghatározása EDTA-s plazmában és szérumban olyan nukleinsav-amplifikációs technológiákkal történhet, mint a PCR.<sup>11–14</sup> Több fontos irányelv ajánlja a valós idejű PCR-módszerek használatát a HBV DNS mennyiségi meghatározására, elsősorban ezen módszerek nagyobb érzékenysége és lineáris tartománya miatt.<sup>15, 16</sup>

### A vizsgálat háttere

A **cobas®** HBV a **cobas®** 5800 rendszeren, és a **cobas®** 6800 rendszeren vagy a **cobas®** 8800 rendszeren végzett kvantitatív teszt. A **cobas®** HBV lehetővé teszi a HBV DNS kimutatását és mennyiségi meghatározását fertőzött betegek EDTA-s plazmájában vagy szérumában. Olyan laboratóriumokban használható, amelyek támogatják a klinikai vizsgálatokat és a rutin klinikai gyakorlatot a HBV-fertőzöttek kezelésében. Egyetlen próba végzi a kimutatást és a mennyiségi meghatározást, de nem különbözteti meg az A–H genotípusokat. A víruskoncentrációt a teszt egy nem HBV DNS mennyiségi standard (DNA-QS) szerint határozza meg, amit a felhasználó az egyes mintákhoz ad a minta-előkészítés során. A DNA-QS egyben monitorozza a teljes minta-előkészítést és PCR-amplifikálást is. Ezen felül a teszt három külső kontrollt használ: egy magas titerű pozitívot, egy alacsony titerű pozitívot és egy negatívot. A magas pozitív és alacsony pozitív külső kontrollokat hígítással állítják elő olyan törzsanyagból, amelynek a titere visszavezethető

a WHO HBV-re vonatkozó nemzetközi standardjára. Az amplifikáló-/kimutatókészletek minden gyártási tételének kalibrálása visszavezethető a WHO HBV-re vonatkozó nemzetközi standardjára.

## Az eljárás alapelvei

A **cobas**® HBV teljesen automatizált minta-előkészítésen (nukleinsav-extrahálás és -tisztítás) alapul, amelyet PCR-amplifikálás és -kimutatás követ. A **cobas**® 5800 rendszert egyetlen integrált készülékként alakítottuk ki.

A **cobas**® 6800/8800 rendszerek ugyanazon mintaadagoló, szállító-, feldolgozó- és elemzőmodulokból állnak. Az automatizált adatkezelést a **cobas**® 5800 vagy **cobas**® 6800/8800 rendszerek szoftverei végzik, és az összes teszthez a következő eredmények egyikét rendelik: „Target not detected” (Nem kimutatható target), „< LLoQ” (alsó mennyiségi kvantifikációs határ), „> ULoQ” (felső mennyiségi kvantifikációs határ) vagy „HBV DNA detected” (HBV DNS kimutatható), egy érték a  $LLoQ < x < ULoQ$  lineáris tartományban. Az eredményeket át lehet tekinteni közvetlenül a rendszer képernyőjén, de exportálhatók vagy jelentésként nyomtathatók is.

A rendszer a betegek mintáiból származó nukleinsavakat, a külső kontrollokat és a hozzáadott lambda DNS (DNA-QS) molekulákat egyszerre extrahálja.

A mintába proteináz és lízisreagens kerül, és ennek hatására a vírus nukleinsava felszabadul. A felszabadult nukleinsav a hozzáadott mágneses üvegpartikulumok szilikonfelületéhez köt. A kötetlen anyagokat és szennyeződések, például a denaturált fehérjét, sejttörmeléket és lehetséges PCR-inhibitorokat az ezt követő mosóreagens-lépések eltávolítják, és egy eluáló puffer magasabb hőmérsékleten eluálja a tisztított nukleinsavat a mágneses üvegpartikulumokról.

A teszt a mintában a célnukleinsav szelektív amplifikálását a célvírusra specifikus forward és reverz primerekkel éri el, amelyeket a HBV nagy fokban konzervált régióiból választ. A DNA-QS szelektív amplifikálását a teszt szekvencia-specifikus forward és reverz primerekkel éri el, amelyeket úgy választ, hogy ne legyenek homológok a HBV genomjával. Az amplifikálás hőstabil DNS-polimeráz enzim segítségével történik. A master mix deoxitimidin-trifoszfát (dTTP) helyett deoxiuridin-trifoszfátot (dUTP) tartalmaz, amely beépül az újonnan szintetizált DNS-be (amplikon).<sup>14, 17, 18</sup> A PCR első hevítési lépése során a PCR reagensben lévő AmpErase enzim az előző PCR-futtatásokból származó minden szennyező amplikont inaktivál. Az újonnan kialakuló amplikonokat viszont nem semmisíti meg, mert az 55 °C-ot meghaladó hőmérséklet miatt az AmpErase enzim maga is inaktív lesz.

A **cobas**® HBV Master Mix a HBV targetszekvenciákra és a QS nukleinsavra specifikus kimutatási próbákat tartalmaz. A HBV és DNA-QS kimutatási próbák mindegyikét kétféle, jelzőfestékként viselkedő egyedi fluoreszcens festék egyikével jelölik. A próbák másik festékkel is rendelkeznek, ami a blokkolást végzi. A két jelzőfestéket a teszt meghatározott hullámhosszokon méri, és így az amplifikált HBV targetet és a DNA-QS-t egyszerre tudja észlelni és megkülönböztetni.<sup>12, 13</sup> Amikor nem köt a targetszekvenciához, az érintetlen próba fluoreszcens jelét blokkolófesték fedi el. A PCR-amplifikálás minden egyes lépése során a próbák a specifikus, egyszálú DNS-templáthoz hibridizálnak. Ennek eredményeként a próbát a DNS-polimeráz 5'-3'-exonukleáz-aktivitása hasítja, így a jelzőfesték és a blokkolófesték elválí, és fluoreszcens jel keletkezik. Minden PCR-ciklus során megnő a hasított próbák mennyisége, és így növekszik a jelzőfestékből származó összesített jel is. Mivel a két jelzőfestéket a teszt meghatározott hullámhosszokon méri, az amplifikált HBV targetet és a DNA-QS-t egyszerre tudja észlelni és megkülönböztetni.

# Reagensek és anyagok

## cobas® HBV reagensek és kontrollok

Minden felbontatlan reagenst és kontrollt az 1. táblázat – 4. táblázat ajánlásai szerint tároljon.

### 1. táblázat cobas® HBV

#### cobas® HBV

Tárolás: 2–8 °C

192 tesztkazetta (P/N 09040820190)

| A készlet összetevői                         | Reagensösszetevők                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Készletenkénti mennyiség<br>192 teszt |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Proteinázoldat (PASE)</b>                 | Trisz puffer, < 0,05% EDTA, kalcium-klorid, kalcium-acetát, 8% proteináz<br>EUH210: Kérésre biztonsági adatlap kapható.<br>EUH208: Allergiás reakciót válthat ki.<br>Tartalmaz: szubtilizin, 9014-01-1                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 22,3 ml                               |
| <b>DNS mennyiségi standard (DNA-QS)</b>      | Trisz puffer, < 0,05% EDTA, < 0,001% nem HBV DNS primerkötő- és egyedi próbarégiót tartalmazó nem HBV-konstrukció (nem fertőző DNS), 0,002% poli-rA RNS (szintetikus), < 0,1% nátrium-azid                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 21,2 ml                               |
| <b>Eluáló puffer (EB)</b>                    | Tris puffer, 0,2% metil-4-hidroxi-benzoát                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 21,2 ml                               |
| <b>Master Mix reagens 1 (MMX-R1)</b>         | Mangán-acetát, kálium-hidroxid, < 0,1% nátrium-azid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 7,5 ml                                |
| <b>HBV Master Mix reagens 2 (HBV MMX-R2)</b> | Tricin puffer, kálium-acetát, 18% dimetil-szulfoxid, glicerin, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP-k, < 0,01% upstream és downstream HBV-primerek, < 0,01% mennyiségi standard forward és reverz primer, < 0,01% fluoreszcensen jelölt, a HBV-re és a HBV mennyiségi standardra specifikus oligonukleotid-próbák, < 0,01% oligonukleotid aptamer, < 0,10% Z05D DNS-polimeráz (mikrobiális), < 0,01% AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim (mikrobiális), < 0,1% nátrium-azid | 9,7 ml                                |

\* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

\*\* Veszélyes anyag.

## 2. táblázat cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

## cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

2–8 °C-on tárolandó.

A cobas® 5800 rendszeren és a cobas® 6800/8800 rendszerek 2.0-s vagy újabb szoftververzióin való használatra (P/N 09040773190)

A cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververzióin végzett használatra (P/N 06997767190 és P/N 09040773190)

| A készlet összetevői                                                                               | Reagensösszetevők                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Készletenkénti mennyiség | Biztonsági jelzés és figyelmeztetés*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HBV/HCV/HIV-1 Low Positive Control</b><br>(alacsony pozitív kontroll)<br>(HBV/HCV/HIV-1 L(+))C) | < 0,001% HIV-1 M csoport RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva (Armored), < 0,001% szintetikus (plazmid) HBV DNS Lambda bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, < 0,001% szintetikus (Armored) HCV RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, normál humán plazma, engedélyezett vizsgálatok alapján nem-reaktív HCV-antitestre, HIV-1/2-antitestre, HBsAg-re, valamint HBc-antitestre; a HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS nem mutatható ki PCR-eljárásokkal<br>0,1% ProClin® 300 tartósítószer**                          | 5,2 ml<br>(8 × 0,65 ml)  |   <p><b>FIGYELEM</b></p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki.</p> <p>H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz.</p> <p>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.</p> <p>P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását.</p> <p>P280: Védőkesztyű használata kötelező.</p> <p>P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.</p> <p>P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni.</p> <p>P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben.</p> <p>55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazolin-3-on [EC 247-500-7] és 2-metil-2H-izotiazol-3-on [EC 220-239-6] (3:1).</p> |
| <b>HBV/HCV/HIV-1 High Positive Control</b><br>(magas pozitív kontroll)<br>(HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)   | < 0,001% magas titerű szintetikus (Armored) HIV-1 M csoport RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, < 0,001% szintetikus (plazmid) HBV DNS Lambda bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, < 0,001% szintetikus (Armored) HCV RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, normál humán plazma, engedélyezett vizsgálatok alapján nem-reaktív HCV-antitestre, HIV-1/2-antitestre, HBsAg-re, valamint HBc-antitestre; a HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS nem mutatható ki PCR-eljárásokkal<br>0,1% ProClin® 300 tartósítószer** | 5,2 ml<br>(8 × 0,65 ml)  |   <p><b>FIGYELEM</b></p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki.</p> <p>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.</p> <p>P272: Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről.</p> <p>P280: Védőkesztyű használata kötelező.</p> <p>P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.</p> <p>P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni.</p> <p>P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben.</p> <p>55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazolin-3-on [EC 247-500-7] és 2-metil-2H-izotiazol-3-on [EC 220-239-6] (3:1).</p>                                                              |

\* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

\*\* Veszélyes anyag.

## 3. táblázat cobas® NHP negatívkontroll-készlet

## cobas® NHP Negative Control Kit

2–8 °C-on tárolandó.

A cobas® 5800 rendszeren és a cobas® 6800/8800 rendszerek 2.0-s vagy újabb szoftververzióin való használatra (P/N 09051554190)

A cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververzióin végzett használatra (P/N 07002220190 és P/N 09051554190)

| A készlet összetevői                                 | Reagensösszetevők                                                                                                                                                                                                                                    | Készletenkénti mennyiség | Biztonsági jelzés és figyelmeztetés*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Normál humán plazma negatív kontroll (NHP-NC)</b> | Normál humán plazma, engedélyezett tesztek alapján nem-reaktív HCV-antitestre, HIV-1/2-antitestre, HBsAg-re, valamint HBc-antitestre; HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS PCR-eljárásokkal nem mutatható ki < 0,1% ProClin® 300 tartósítószer** | 16 ml<br>(16 × 1 ml)     |   <p><b>FIGYELEM</b></p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki.</p> <p>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.</p> <p>P272: Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről.</p> <p>P280: Védőkesztyű használata kötelező.</p> <p>P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.</p> <p>P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni.</p> <p>P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben.</p> <p>55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazolin-3-on [EC 247-500-7] és 2-metil-2H-izotiazol-3-on [EC 220-239-6] (3:1).</p> |

\* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

\*\* Veszélyes anyag.

## cobas omni reagensek minta-előkészítéshez

4. táblázat cobas omni reagensek minta-előkészítéshez\*

| Reagensek                                                                                  | Reagensösszetevők                                                                                                | Készletenkénti mennyiség | Biztonsági jelzés és figyelmeztetés**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>cobas omni MGP Reagent (MGP)</b><br>2–8 °C-on tárolandó.<br>(P/N 06997546190)           | Mágneses üvegpartikulumok, trisz puffer, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát, < 0,1% nátrium-azid                        | 480 teszt                | Nincs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL)</b><br>2–8 °C-on tárolandó.<br>(P/N 06997511190) | Tris puffer, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát, < 0,1% nátrium-azid                                                    | 4 × 875 ml               | Nincs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>cobas omni Lysis Reagent (LYS)</b><br>2–8 °C-on tárolandó.<br>(P/N 06997538190)         | 43% (m/m) guanidin-tiocianát***,<br>5% (m/V) polidokanol***,<br>2% (m/V) ditiotritol,<br>nátrium-citrát-dihidrát | 4 × 875 ml               |  <p><b>VESZÉLY</b></p> <p>H302 + H332: Lenyelve vagy belélegezve ártalmas.<br/>H314: Súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz.<br/>H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz.<br/>EUH032: Savval érintkezve nagyon mérgező gázok képződnek.<br/>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.<br/>P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását.<br/>P280: Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező.<br/>P303 + P361 + P353: HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel.<br/>P304 + P340 + P310: BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz.<br/>P305 + P351 + P338 + P310: SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz.<br/>593-84-0 Guanidin-tiocianát<br/>9002-92-0 Polidokanol<br/>3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercapto-bután-2,3-diol</p> |
| <b>cobas omni Wash Reagent (WASH)</b><br>15–30 °C-on tárolandó.<br>(P/N 06997503190)       | Nátrium-citrát-dihidrát, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát                                                             | 4,2 l                    | Nincs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* Ezeket a reagenseket a cobas® HBV tesztkészlet nem tartalmazza. Lásd a további szükséges anyagok felsorolását (9. táblázat).

\*\* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

\*\*\* Veszélyes anyag.

## A készlet tárolási követelményei

A reagenseket az 5. táblázatban, a 6. táblázatban és a 7. táblázatban szerint kell tárolni és kezelni.

Amikor a reagentek nincsenek a **cobas®** 5800/6800/8800 rendszerekben, tárolja őket az 5. táblázatban szerinti hőmérsékleten.

**5. táblázat** Reagentek tárolása (amikor a reagent ninc a rendszerben)

| Reagens                                          | Tárolási hőmérséklet |
|--------------------------------------------------|----------------------|
| <b>cobas®</b> HBV                                | 2–8 °C               |
| <b>cobas®</b> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit          | 2–8 °C               |
| <b>cobas®</b> NHP Negative Control Kit           | 2–8 °C               |
| <b>cobas omni</b> Lysis Reagent (lízisreagens)   | 2–8 °C               |
| <b>cobas omni</b> MGP Reagent (MGP reagens)      | 2–8 °C               |
| <b>cobas omni</b> Specimen Diluent (mintahígító) | 2–8 °C               |
| <b>cobas omni</b> Wash Reagent (mosóreagens)     | 15–30 °C             |

## Reagentek kezelési követelményei a **cobas®** 5800 rendszeren

A **cobas®** 5800 rendszerre töltött reagenteket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A rendszer csak akkor engedi a reagentek használatát, ha a 7. táblázat minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagentek használatát. Az 6. táblázat a **cobas®** 5800 rendszer által alkalmazott reagentkezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

**6. táblázat** A reagentek **cobas®** 5800 rendszerhez kapcsolódó lejárat feltételei

| Reagens                                 | Készlet lejárat ideje | A bontott készlet stabilitása | Hány futtatásra használható ez a készlet | Stabilitás a rendszerben |
|-----------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| <b>cobas®</b> HBV                       | Nem érte el a dátumot | 90 nap az első használattól   | Max. 40 futtatás                         | Max. 36 nap*             |
| <b>cobas®</b> HBV/HCV/HIV-1 Control Kit | Nem érte el a dátumot | Nincs <sup>1</sup>            | Nincs                                    | Max. 36 nap*             |
| <b>cobas®</b> NHP Negative Control Kit  | Nem érte el a dátumot | Nincs <sup>1</sup>            | Nincs                                    | Max. 36 nap*             |
| <b>cobas omni</b> Lysis Reagent         | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                    |
| <b>cobas omni</b> MGP Reagent           | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                    |
| <b>cobas omni</b> Specimen Diluent      | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                    |
| <b>cobas omni</b> Wash Reagent          | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                    |

<sup>1</sup> Egyszer használatos reagentek

\* Az azóta eltelt idő, hogy a reagent először betöltötték a **cobas®** 5800 rendszerbe.

## Reagensek kezelési követelményei a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® 6800/8800 rendszerekbe töltött reagenseket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A cobas® 6800/8800 rendszerek csak akkor engedik a reagensek használatát, ha a 7. táblázatban minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagensek használatát. A 7. táblázatban a cobas® 6800/8800 rendszerek által alkalmazott reagenskezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

**7. táblázat** A reagensek cobas® 6800/8800 rendszerekhez kapcsolódó lejárat feltételei

| Reagens                          | Készlet lejárat ideje | A bontott készlet stabilitása | Hány futtatásra használható ez a készlet | Stabilitás a rendszerben (összes hűtőn kívül töltött idő) |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| cobas® HBV                       | Nem érte el a dátumot | 90 nap az első használatától  | Max. 40 futtatás                         | Max. 40 óra                                               |
| cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit | Nem érte el a dátumot | Nincs <sup>a</sup>            | Nincs                                    | Max. 8 óra                                                |
| cobas® NHP Negative Control Kit  | Nem érte el a dátumot | Nincs <sup>a</sup>            | Nincs                                    | Max. 10 óra                                               |
| cobas omni Lysis Reagent         | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                                                     |
| cobas omni MGP Reagent           | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                                                     |
| cobas omni Specimen Diluent      | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                                                     |
| cobas omni Wash Reagent          | Nem érte el a dátumot | 30 nap a betöltéstől*         | Nincs                                    | Nincs                                                     |

<sup>a</sup> Egyszer használatos reagensek.

\* Az azóta eltelt idő, hogy a reagenst először betöltötték a cobas® 6800/8800 rendszerekbe.

## További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez

**8. táblázat** A cobas® 5800 rendszeren használt anyagok és fogyóeszközök

| Anyag                                                           | P/N                                |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| cobas omni Processing Plate 24 (feldolgozólemez)                | 08413975001                        |
| cobas omni Amplification Plate 24 (amplifikálólemez)            | 08499853001                        |
| cobas omni Liquid Waste Plate 24 (folyékonyhulladék-lemez)      | 08413983001                        |
| Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml (hegyek)                        | 04639642001                        |
| Tip CORE TIPS with Filter, 300 µl (hegyek)                      | 07345607001                        |
| cobas omni Liquid Waste Container (folyékonyhulladék-tároló)    | 07094388001                        |
| cobas omni Lysis Reagent (lízisreagens)                         | 06997538190                        |
| cobas omni MGP Reagent (MGP reagens)                            | 06997546190                        |
| cobas omni Specimen Diluent (mintahígító)                       | 06997511190                        |
| cobas omni Wash Reagent (mosóreagens)                           | 06997503190                        |
| Szilárdhulladék-zacskó<br>vagy<br>Szilárdhulladék-zsák béléssel | 07435967001<br>vagy<br>08030073001 |

## További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez

9. táblázat A cobas® 6800/8800 rendszerekben használt anyagok és fogyóeszközök

| Anyag                                                                                                      | P/N                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| cobas omni Processing Plate (feldolgozólemez)                                                              | 05534917001                                                      |
| cobas omni Amplification Plate (amplifikálólemez)                                                          | 05534941001                                                      |
| cobas omni Pipette Tips (pipettahegyek)                                                                    | 05534925001                                                      |
| cobas omni Liquid Waste Container (folyékonyhulladék-tároló)                                               | 07094388001                                                      |
| cobas omni Lysis Reagent (lízisreagens)                                                                    | 06997538190                                                      |
| cobas omni MGP Reagent (MGP reagens)                                                                       | 06997546190                                                      |
| cobas omni Specimen Diluent (mintahígító)                                                                  | 06997511190                                                      |
| cobas omni Wash Reagent (mosóreagens)                                                                      | 06997503190                                                      |
| Szilárdhulladék-zsák és szilárdhulladék-tartály<br>vagy<br>Szilárdhulladék-zsák béléssel és készletfiókkal | 07435967001 és 07094361001<br>vagy<br>08030073001 és 08387281001 |

## A szükséges eszközök és szoftverek

A cobas® 5800 rendszerszoftvert, a cobas® 6800/8800 rendszerszoftvert és a cobas® HBV elemzési csomagot telepíteni kell a cobas® 5800/6800/8800 rendszerekhez.

Ha a cobas® 5800 és a cobas® 6800/8800 rendszereken legalább a 2.0-s szoftververziót futtatja, az x800 Data Manager szoftvert és PC-t (vagy kiszolgálót) a rendszer részeként biztosítjuk.

A cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververzióját és az Instrument Gateway (IG) -kiszolgálót a rendszerek részeként biztosítjuk.

10. táblázat Eszközök

| Berendezés                                 | P/N                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| cobas® 5800 rendszer                       | 08707464001                             |
| cobas® 6800 rendszer (mozgatható platform) | 05524245001 és 06379672001              |
| cobas® 6800 rendszer (rögzített platform)  | 05524245001, 06379664001 és 09575154001 |
| cobas® 8800 rendszer                       | 05412722001 és 09575146001              |
| Mintaadagoló modul                         | 06301037001 és 09936882001              |

A cobas® 5800 rendszer vagy a cobas® 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy felhasználói útmutatójában további információkat talál.

Megjegyzés: A készülékekkel használható mintaállványok, eltömődött hegyek tárolására való állványok és állványtálcák részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

# Óvintézkedések és kezelési követelmények

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mint minden teszteljárásnál, a helyes laboratóriumi gyakorlat alapvető a teszt megfelelő kivitelezéséhez. A vizsgálat nagy érzékenysége miatt ügyeljen arra, hogy a reagensek és amplifikálási keverékek szennyeződéstől mentesek maradjanak.

- Csak *in vitro* diagnosztikai célra.
- A **cobas®** HBV tesztet nem értékelték ki vér és vérkészítmények HBV-fertőzöttségének szűrésére vagy diagnosztikus vizsgálatként való használatra a HBV-fertőzés jelenlétének megerősítésére.
- Minden betegről származó mintát fertőzőként, megfelelő biztonságos laboratóriumi eljárásokat alkalmazva kell kezelni. Ilyeneket ír le a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories és a CLSI Document M29-A4.<sup>19, 20</sup> Ezt a vizsgálatot csak a fertőző anyagok kezelésében és a **cobas®** HBV és a **cobas®** 5800, illetve **cobas®** 6800/8800 rendszerek használatában jártas személy végezheti.
- Minden humán eredetű anyagot potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni, és az általános óvintézkedések szerint kell kezelni. Kiömlés esetén azonnal fertőtlenítsen desztillált vagy ioncserélt vízzel frissen hígított, 0,5%-os koncentrációjú nátrium-hipoklorit oldattal (a háztartási fehérítőszer 1:10 oldatával), illetve kövesse a megfelelő helyszíni eljárásokat.
- A **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 kontrollkészlet és a **cobas®** NHP negatívkontroll-készlet emberi vérből származó plazmát tartalmaz. Az alapanyagot engedélyezett antitest-vizsgálattal tesztelték, és nem bizonyult reaktívnek HCV-, HIV-1/2- és HBc-antitest, valamint HBsAg jelenlétére. A normál humán plazma PCR-technikákkal történő vizsgálata során HIV-1 (M és O csoport) RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS nem volt kimutatható. Egyetlen ismert vizsgálati módszer sem nyújthat teljes garanciát arra, hogy a humán vérkészítményekben nincs jelen fertőző anyag.
- **Ne fagyassza a teljes vért és az elsődleges csövekben tárolt mintákat.**
- Az optimális vizsgálati feltételek biztosítása érdekében csak a mellékelt vagy a megadott szükséges fogyóeszközöket alkalmazza.
- A biztonsági adatlapok (SDS) igény esetén hozzáférhetőek a Roche helyi irodájában.
- A vizsgálat helyes kivitelezésének biztosítása végett szigorúan tartsa be a megadott eljárásokat és irányelveket. A megadott eljárásoktól és irányelvektől való bármilyen eltérés befolyásolhatja a vizsgálat teljesítményét.
- Álpozitív eredmények fordulhatnak elő, ha a minták átvitelét a mintakezelés és -feldolgozás során nem kontrollálják megfelelően.
- Ha a vizsgálat használatakor súlyos nem várt esemény történik, tájékoztassa róla a helyi illetékes hatóságot.

## Reagensek kezelése

- A mintákkal vagy kontrollokkal történő kontamináció elkerülése érdekében minden reagenst, kontrollt és mintát a helyes laboratóriumi gyakorlat szerint kezeljen.
- Felhasználás előtt szemrevételezzen minden reagenskazettát, oldószert, lízisreagenst és mosóreagenst, hogy nem tapasztal-e szivárgásra utaló jeleket. Szivárgás esetén azt az anyagot ne használja fel a vizsgálatához.
- A lízisreagens **cobas omni** Lysis Reagent guanidin-tiocianátot tartalmaz, ami potenciálisan veszélyes vegyület. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet.
- A **cobas®** HBV tesztkészlet, **cobas omni** MGP reagens és a **cobas omni** mintaoldószer tartósítószerként nátrium-azidot tartalmaz. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet. Ha a reagensek kiömlenek, szárazra törlés előtt hígítsa őket vízzel.
- Ügyeljen rá, hogy a guanidin-tiocianát tartalmú lízisreagens **cobas omni** Lysis Reagent ne lépjen érintkezésbe nátrium-hipoklorit-oldattal (fehérítő). Az ilyen keverékből erősen mérgező gáz fejlődhet.
- Az országos, állami és helyi szabályozások szerint végezze el minden olyan anyag hulladékkezelését, amely mintákkal vagy reagensekkel kapcsolatba került.

## Helyes laboratóriumi gyakorlat

- Ne pipetázzon szájjal.
- Ne egyen, igyon vagy dohányozzon a kijelölt munkaterületeken.
- A minták és reagensek kezelése közben viseljen laboratóriumi kesztyűt, köpenyt és szemvédőt. A minták, a **cobas®** HBV tesztkészletek és a **cobas omni** reagensek kezelése között a szennyeződés megelőzése érdekében váltson kesztyűt. A minták és kontrollok kezelése során ügyeljen a kesztyűk szennyezésének elkerülésére.
- Alaposan mosson kezet a minták és a készlet reagenseinek kezelése és kesztyűlevétel után.
- Gondosan tisztítsa meg, és desztillált vagy ioncserélt vízből frissen készített 0,5%-os nátrium-hipoklorit oldattal (1:10 arányban hígított háztartási fehérítőszer) fertőtlenítsen minden laboratóriumi munkafelületet. Utána törölje át a felületet 70%-os etanollal.
- Ha a **cobas®** 5800 készülékre folyadék ömlik, a **cobas®** 5800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában leírtak szerint tisztítsa és fertőtlenítsa a készülék(ek) felületét.
- Ha a **cobas®** 6800/8800 készülékre folyadék ömlik, a **cobas®** 6800/8800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában leírtak szerint tisztítsa és fertőtlenítsa a készülék(ek) felületét.

## Minta levétele, szállítása és tárolása

**Megjegyzés:** Valamennyi mintát és kontrollt fertőzések átvitelére alkalmasként kell kezelni.

Az összes mintát az előírt hőmérséklettartományban tárolja.

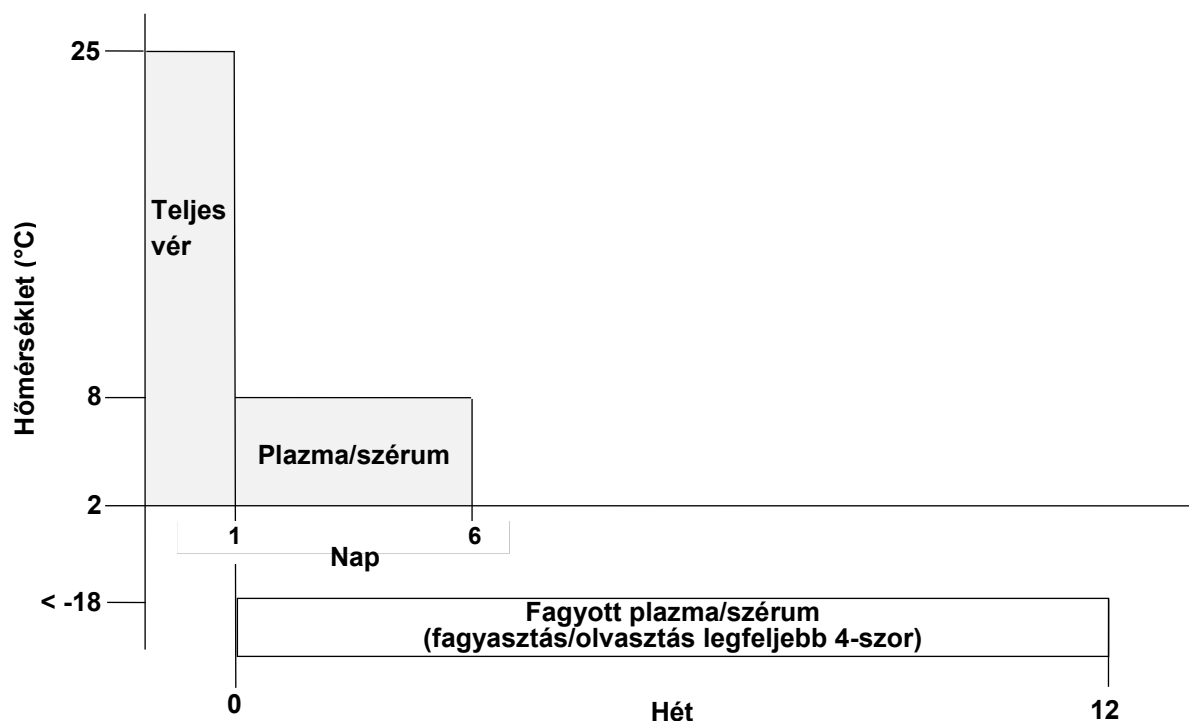
A minták stabilitását a magasabb hőmérséklet befolyásolja.

Ha a másodlagos csövekben fagyasztott mintákat használ, tartsa őket szobahőmérsékleten (15–30 °C), amíg teljesen ki nem olvadnak, majd rövid ideig keverje (pl. 3–5 másodpercig vortexelje) és utána centrifugálja, hogy a minta teljes térfogata a cső aljára kerüljön.

## Minták

- A teljes vért SST™ szérumbólvelező csövekbe, molekulárdiagnosztikai tesztmódszerekhez való BD Vacutainer® PPT™ plazma-előkészítő csövekbe vagy EDTA véralvadásgátlót tartalmazó steril csövekbe vegye le. Kövesse a mintavételi cső gyártójának utasításait. Lásd 1. ábra.
- Az SST™ szérumbólvelező csövekbe, molekulárdiagnosztikai tesztmódszerekhez való BD Vacutainer® PPT™ plazma-előkészítő csövekbe vagy EDTA véralvadásgátlót tartalmazó steril csövekbe vett teljes vért 24 órán belül 2 °C és 25 °C között lehet tárolni és/vagy szállítani a plazma- vagy szérumbólvelezés. A centrifugálást a gyártó utasításai szerint kell végezni.
- A plazma- vagy szérumbólvelező mintákat elválasztásuk után a másodlagos csövekben legfeljebb 6 napon át 2 °C és 8 °C között vagy legfeljebb 12 héten át ≤ –18 °C hőmérsékleten lehet tárolni.
- Hosszú távú, legfeljebb 6 hónapos tárolás esetén ≤ –60 °C-os hőmérséklet ajánlott.
- A plazma- vagy szérumbólvelező minták ≤ –18 °C hőmérsékleten legfeljebb négy fagyasztás–olvasztás ciklusban maradnak stabilak fagyasztva.

1. ábra A minták tárolási feltételei



- Ha a mintákat szállítani kell, a minták és kórokozó anyagok szállítására vonatkozó országos és/vagy nemzetközi előírásoknak megfelelően kell csomagolni és címkézni.

## Használati utasítás

### Megjegyzések az eljárással kapcsolatban

- Lejáratí idejük után ne használja a **cobas®** HBV tesztreagenseket, a **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 kontrollkészletet, a **cobas®** NHP negatívkontroll-készlet vagy a **cobas omni** reagenseket.
- A fogyóeszközöket ne használja újra. Csak egyszeri használatra készültek.
- A készülékek megfelelő karbantartásának leírását a **cobas®** 5800 rendszer vagy a **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja.

## A cobas® HBV futtatása a cobas® 5800 rendszeren

A cobas® HBV kétféle mintatérfogattal futtatható: 350 µl-rel 200 µl-es minta-munkafolyamatnál és 650 µl-rel 500 µl-es minta-munkafolyamatnál. A teszteljárás részletes leírását a cobas® 5800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja. Az alábbi 2. ábra összegzi az eljárást.

### 2. ábra cobas® HBV teszteljárás a cobas® 5800 rendszeren

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Jelentkezzen be a rendszerbe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2 | <p>Töltse be a mintákat a rendszerbe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Töltse be a mintaállványokat a rendszerbe</li> <li>• A rendszer automatikusan elvégzi az előkészítést</li> <li>• Rendelje meg a vizsgálatokat</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3 | <p>Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Töltse be a vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t</li> <li>• Töltse be a kontrollok miniállványait</li> <li>• Töltse be a feldolgozóhegyeket</li> <li>• Töltse be az eluálóhegyeket</li> <li>• Töltse be a feldolgozólemezeket</li> <li>• Töltse be a folyékonyhulladék-lemezeket</li> <li>• Töltse be az amplifikálólemezeket</li> <li>• Töltse be az MGP-kazettát</li> <li>• Töltse fel a mintaoldószert</li> <li>• Töltse fel a lízisreagenst</li> <li>• Töltse fel a mosóreagenst</li> </ul> |
| 4 | <p>Indítsa a futtatást a felhasználói felület „Start processing” gombjával. Minden későbbi futtatás is automatikusan el fog indulni, hacsak manuálisan nem halasztják őket későbbre.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5 | Tekintse át és fogadja el az eredményeket                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6 | <p>Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek</p> <p>Tisztítsa meg a készüléket:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vegye ki az üres kontrollok miniállványait</li> <li>• Vegye ki az üres vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t</li> <li>• Ürítse ki az amplifikálólemez fiókját</li> <li>• Távolítsa el a folyékony hulladékot</li> <li>• Távolítsa el a szilárd hulladékot</li> </ul>                                                                                                 |

## A cobas® HBV futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® HBV két minimálisan szükséges mintatérfogattal (350 µl 200 µl-es minta-munkafolyamatnál és 650 µl 500 µl-es minta-munkafolyamatnál) futtatható. A teszteljárás részletes leírását a cobas® 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja. Az alábbi 3. ábra összegzi az eljárást.

### 3. ábra cobas® HBV teszteljárás a cobas® 6800/8800 rendszereken

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Jelentkezzen be a rendszerbe<br>A rendszer előkészítéséhez nyomja meg a Start gombot<br>Rendelje meg a vizsgálatokat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 2 | Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Töltse be a vizsgálatspecifikus reagenskazettát</li> <li>• Töltse be a kontrollkazettákat</li> <li>• Töltse be a pipettahegyeket</li> <li>• Töltse be a feldolgozólemezeket</li> <li>• Töltse be az MGP-reagenst</li> <li>• Töltse be az amplifikálólemezeket</li> <li>• Töltse fel a mintaoldószert</li> <li>• Töltse fel a lízisreagenst</li> <li>• Töltse fel a mosóreagenst</li> </ul> |
| 3 | Töltse be a mintákat a rendszerbe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Töltse be a mintaállványokat és a szeparátorhegyes állványokat a mintaadagoló modulba</li> <li>• Ellenőrizze, hogy a mintákat elfogadta-e a szállítómodul</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4 | Indítsa a futtatást: válassza a „Start manually” (Kézi indítás) gombot a felhasználói felületen, vagy hagyja, hogy a készülék automatikusan induljon 120 perc elteltével vagy amikor a mintacsoport betelik                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 5 | Tekintse át és fogadja el az eredményeket                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6 | Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek<br>Tisztítsa meg a készüléket: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Távolítsa el az üres kontrollkazettákat</li> <li>• Üritse ki az amplifikálólemez fiókját</li> <li>• Távolítsa el a folyékony hulladékot</li> <li>• Távolítsa el a szilárd hulladékot</li> </ul>                                                                    |

## Eredmények

A **cobas® 5800** és **cobas® 6800/8800** rendszerek automatikusan meghatározzák a minták és kontrollok HBV-DNS-koncentrációját. A HBV DNS-koncentráció mértékegysége a milliliterenkénti nemzetközi egység (IU/ml).

### Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas® 5800** rendszeren és a **cobas® 6800/8800** rendszereken legalább 2.0-s szoftververzió esetén

- Legalább 72 óránként, valamint minden új készletlittel esetén egy negatív kontrollt [(-) C] és két pozitív kontrollt, egy alacsony pozitív kontrollt [HBV L(+)C] és egy magas pozitív kontrollt [HBV H(+)C] is fel kell dolgozni. A pozitív és/vagy negatív kontrollok feldolgozását gyakrabban is lehet végezni a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint.
- A szoftverben és/vagy a jelentésben ellenőrizze, hogy vannak-e jelölők, és milyen eredményeknél: ezzel biztosítja a mintacsoport érvényességét (a jelölők kódjainak listáját az x800 Data Manager felhasználói segédletében találja).
- A mintacsoport érvényes, ha a három kontroll egyike sem kapott jelzőt. Egy negatív és két pozitív kontroll van: HBV L(+)C, HBV H(+)C. A negatív kontroll eredménye „(-) C”-ként jelenik meg, az alacsony és magas pozitív kontroll eredménye pedig „HxV L(+)C”-ként, illetve „HxV H(+)C”-ként.

A készülék automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív vagy pozitív kontrollok helytelen jelölői alapján.

**MEGJEGYZÉS:** A **cobas® 5800** rendszer és a **cobas® 6800/8800** rendszerek legalább 2.0-s verziójának szabványos beállítása szerint (pozitív és negatív) kontrollok készletét kell futtatni minden munkamenetben, de ez ritkább, legfeljebb 72 órás gyakoriságra is állítható a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint. A Roche helyi szerviztechnikusától és/vagy a Roche technikai támogatásától további tájékoztatást kaphat.

### Kontrolleredmények a **cobas® 5800** rendszer és a **cobas® 6800/8800** rendszerek legalább 2.0-s verzióján

A kontrollok eredménye a szoftverben a „Controls” alkalmazásban jelenik meg.

- Ha a rendszer a kontroll összes targetjét érvényesként jelentette, a „Control Result” (Kontrolleredmény) oszlopban „Valid” (Érvényes) jelzőt kap. Ha a rendszer a kontroll legalább egy targetjét érvénytelenként jelentette, a „Control Result” oszlopban „Invalid” (Érvénytelen) jelzőt kap.
- Az „Invalid” eredményű kontrollok a „Flags” (Jelölők) oszlopban is meg vannak jelölve. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a kontroll miért lett érvénytelen, valamint hogy mit jelent a jelölő.
- Ha az egyik pozitív kontroll érvénytelen, ismétlje meg az összes pozitív kontroll és az érintett minták tesztelését. Ha a negatív kontroll érvénytelen, ismétlje meg az összes kontroll és érintett minta tesztelését.

### Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas® 6800/8800** rendszerek 1.4-es szoftververzióján

- Minden feldolgozott mintacsoportba tartozik egy negatív kontroll [(-) C] és két pozitív kontroll, egy alacsony pozitív kontroll [HBV L(+)C] és egy magas pozitív kontroll [HBV H(+)C].
- A mintacsoport érvényes eredményének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a **cobas® 6800/8800** rendszerek szoftverében és/vagy jelentéseiben.
- A mintacsoport érvényes, ha a három kontroll egyike sem kapott jelzőt. Egy negatív és két pozitív kontroll van: HBV L(+)C, HBV H(+)C. A negatív kontroll eredménye „(-) C”-ként jelenik meg, az alacsony és magas pozitív kontroll eredménye pedig „HxV L(+)C”-ként, illetve „HxV H(+)C”-ként.

A **cobas® 6800/8800** szoftver automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív és pozitív kontrollok érvénytelensége alapján.

## Kontrollok jelzői a cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververziójában

11. táblázat A negatív és pozitív kontrollok kontrolljelzései

| Negatív kontroll | Jelölő                                | Eredmény | Értelmezés                                                                                                        |
|------------------|---------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (-) C            | Q02<br>(A kontrollcsoport sikertelen) | Invalid  | Érvénytelen eredmény, vagy a negatív kontroll számított titereredménye nem negatív.                               |
| Pozitív kontroll | Jelölő                                | Eredmény | Értelmezés                                                                                                        |
| HxV L (+) C      | Q02<br>(A kontrollcsoport sikertelen) | Invalid  | Érvénytelen eredmény vagy az alacsony pozitív kontroll számított titer eredménye nem esik a megadott tartományba. |
| HxV H (+) C      | Q02<br>(A kontrollcsoport sikertelen) | Invalid  | Érvénytelen eredmény vagy a magas pozitív kontroll számított titer eredménye nem esik a megadott tartományba.     |

Ha a mintacsoport érvénytelen, ismételje meg az egész csoport (mind a minták, mind a kontrollok) tesztelését.

A cobas® 6800/8800 szoftverben „HxV L(+)C” a cobas® HBV/HCV/HIV-1 alacsony pozitív kontrollt jelenti, „HxV H(+)C” pedig a cobas® HBV/HCV/HIV-1 magas pozitív kontrollt.

## Eredmények értelmezése a cobas® 5800/6800/8800 rendszereken

Érvényes kontrollcsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a cobas® 5800 rendszer és a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Egy érvényes mintacsoport érvényes és érvénytelen mintaeredményeket is tartalmazhat.

12. táblázat Az egyes targetek eredményének értelmezése

| Eredmények               | Értelmezés                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Target Not Detected      | Nincs kimutatható HBV DNS.<br>Az eredmény a jelentésben „Nincs kimutatható HBV”.                                                                                                                                                                |
| < Titer Min              | A számított titer a vizsgálat alsó mennyiségi számszerűsítési határa (LLOQ) alatt van.<br>Az eredmény a jelentésben „A kimutatott HBV titere nem éri el a minimális értéket”.<br>Titer Min = 10 IU/ml (500 µl)<br>Titer Min = 25 IU/ml (200 µl) |
| Titer                    | A számított titer a teszt lineáris tartományába esik: legalább Titer Min, és legfeljebb Titer Max.<br>Az eredmény a jelentésben „Adott titerű HBV mutatható ki”.                                                                                |
| > Titer Max <sup>a</sup> | A számított titer a vizsgálat felső mennyiségi számszerűsítési határa (ULOQ) fölött van.<br>Az eredmény a jelentésben „A kimutatott HBV titere meghaladja a maximális értéket”.<br>Titer Max = 1,00E+09 IU/ml (500 µl és 200 µl)                |

<sup>a</sup> A minta eredménye „> Titer Max” olyan kimutatott HBV-pozitív titert jelent, ami meghaladja a felső mennyiségi kvantifikációs határt (ULOQ). Ha kvantitatív eredményekre van szükség, az eredeti mintát hígítsa HBV-negatív EDTA-s plazmával vagy szérummal az eredeti minta típusa szerint, és ismételje meg a tesztet. Szorozza meg a mért eredményt a hígítási faktoral.

## Eredmények értelmezése a cobas® 5800 rendszerek és a cobas® 6800/8800 rendszerek 2.0-s vagy újabb verzióján

A minták eredményei a szoftver „Results” alkalmazásában jelennek meg.

Érvényes kontrollmintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelölőit a szoftverben és/vagy a jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Az érvényes kontrollmintacsoportoz tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Valid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvényes lett. A sikertelen kontrollmintacsoportoz tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Invalid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvénytelen lett.
- Ha egy minta eredményéhez tartozó kontrollok érvénytelenek, erre utaló jelölő kerül a minta eredményéhez a következők szerint:
  - Q05D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen pozitív kontroll miatt
  - Q06D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen negatív kontroll miatt
- Az egyes minták „Results” oszlopban szereplő targeteredményeit a fenti 12. táblázat szerint kell értelmezni.
- Ha egy vagy több mintatarget „Invalid” jelölést kap, a szoftverben jelölő szerepel a „Flag” oszlopban. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a mintatarget(ek) miért lett(ek) érvénytelen(ek), valamint hogy mit jelent a jelölő.

## Eredmények értelmezése a cobas® 6800/8800 rendszerek 1.4-es szoftververziójában

Érvényes mintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverben és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Ha egy minta „Valid” oszlopában „Yes” van, minden kért target eredménye érvényes volt. Ha egy minta „Valid” oszlopában „No” van, lehetséges, hogy további értelmezésre és lépésekre van szükség.
- Az egyes minták targeteredményeit a fenti 12. táblázat szerint kell értelmezni.

## Az eljárással kapcsolatos korlátozások

- A cobas® HBV tesztet a cobas® HBV/HCV/HIV-1 kontrollkészlet, a cobas® NHP negatívkontroll-készlet, a cobas® omni MGP reagens, a cobas® omni lízisreagens, a cobas® omni mintaoldószer és a cobas® omni mosóreagens használatával értékelték ki a cobas® 5800/6800/8800 rendszereken.
- A megbízható eredmény a megfelelő mintalevételen, -tároláson és -kezelési eljárásokon múlik.
- A tesztet csak EDTA-s plazmával vagy szérummal való használatra validálták. Más típusú minták tesztelése pontatlan eredménnyel járhat.
- A HBV DNS mennyiségi meghatározása a mintában jelenlévő víruspartikulumoktól függ, ezért befolyásolhatják a mintavételi módszerek, betegfaktorok (azaz kor, tünetek megléte) és/vagy a fertőzés stádiuma.
- Ritkán bár, de előfordulhat, hogy a cobas® HBV primerei és/vagy próbái által lefedett virális genom nagy fokban konzervált régiókban lévő mutációk következtében a vírusrészlet kevesebbnek adódik, vagy a vírus kimutatása sikertelen lesz.
- A technológiák különbözősége miatt javasolt, hogy az egyik technológiáról a másikra áttéréskor a felhasználók végezzenek korrelációs laboratóriumi vizsgálatokat, hogy a technológiák közötti különbség minősíthető legyen. A felhasználóknak a helyi specifikus irányelveket/eljárásokat kell követniük.
- A cobas® HBV tesztnek nem célja a vér és vérvérsejtek HBV-fertőzöttségének szűrése vagy diagnosztikus vizsgálatként való használata HBV-fertőzés jelenlétének megerősítésére.

# A nem klinikai teljesítmény értékelése

## A cobas® 6800/8800 rendszereken történő feldolgozás legfontosabb teljesítményjellemzői

### Kimutatási határ (LoD)

#### WHO Nemzetközi standard

A **cobas**® HBV kimutatási határát a National Institute for Biological Standards and Controltól (NIBSC) származó standard (a WHO nemzetközi Hepatitis B vírus DNS standardja nukleinsav-amplifikációs tesztekhez; 2. WHO nemzetközi standard) A genotípusa sorozathígításának elemzésével állapították meg, amelyet HBV-negatív EDTA-s humán plazmában és szérumban vizsgáltak 500 µl-es és 200 µl-es mintafeldolgozási térfogattal. Nyolcféle koncentrációból és egy negatív mintából álló paneleket teszteltek 500 µl-es mintafeldolgozási térfogattal, valamint kilencféle koncentrációt 200 µl-es mintafeldolgozási térfogattal a **cobas**® HBV tesztreagensek három gyártási tételével, több munkamenetben, napon, kezelővel és készüléken.

A 13. táblázat – 16. táblázat a kétféle mintafeldolgozási térfogat EDTA-s plazma- és szérumeredményeit tartalmazzák. A vizsgálat eredménye szerint a **cobas**® HBV a HBV DNS-t 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál 3 IU/ml koncentrációban mutatta ki  $\geq 95\%$ -os találati aránnyal. 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál a koncentráció 17,5 IU/ml volt EDTA-s plazmában  $\geq 95\%$  találati aránnyal. Szérum esetén a vizsgálat eredménye szerint a **cobas**® HBV a HBV DNS-t 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál 3 IU/ml koncentrációban mutatta ki  $\geq 95\%$ -os találati aránnyal. 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál a koncentráció 15 IU/ml volt  $\geq 95\%$  találati aránnyal.

**13. táblázat** Kimutatási határ EDTA-s plazmában (500 µl)

| Bemeneti titer koncentrációja<br>(HBV DNS, IU/ml) | Érvényes<br>ismétlések száma                           | Pozitívok száma | Találati arány (%) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| 20,0                                              | 189                                                    | 189             | 100,00             |
| 10,0                                              | 189                                                    | 189             | 100,00             |
| 8,0                                               | 189                                                    | 189             | 100,00             |
| 6,0                                               | 189                                                    | 189             | 100,00             |
| 5,0                                               | 189                                                    | 188             | 99,47              |
| 4,0                                               | 189                                                    | 185             | 97,88              |
| 3,0                                               | 189                                                    | 183             | 96,83              |
| 2,0                                               | 189                                                    | 166             | 87,83              |
| LoD PROBIT szerinti<br>95% találati arány mellett | 2,7 IU/ml<br>95% konfidenciaintervallum: 2,4–3,1 IU/ml |                 |                    |

**14. táblázat** Kimutatási határ szérumban (500 µl)

| Bemeneti titer koncentrációja<br>(HBV DNS, IU/ml)  | Érvényes<br>ismétlések száma                           | Pozitívok száma | Találathi arány (%) |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 20,0                                               | 189                                                    | 189             | 100,00              |
| 10,0                                               | 189                                                    | 189             | 100,00              |
| 8,0                                                | 189                                                    | 189             | 100,00              |
| 6,0                                                | 189                                                    | 189             | 100,00              |
| 5,0                                                | 189                                                    | 188             | 99,47               |
| 4,0                                                | 189                                                    | 186             | 98,41               |
| 3,0                                                | 189                                                    | 187             | 98,94               |
| 2,0                                                | 189                                                    | 172             | 91,01               |
| LoD PROBIT szerinti<br>95% találathi arány mellett | 2,4 IU/ml<br>95% konfidenciaintervallum: 2,0–2,7 IU/ml |                 |                     |

**15. táblázat** Kimutatási határ EDTA-s plazmában (200 µl)

| Bemeneti titer koncentrációja<br>(HBV DNS, IU/ml)  | Érvényes<br>ismétlések száma                              | Pozitívok száma | Találathi arány (%) |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 50,0                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 30,0                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 25,0                                               | 189                                                       | 188             | 99,47               |
| 20,0                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 17,5                                               | 189                                                       | 182             | 96,30               |
| 15,0                                               | 189                                                       | 179             | 94,71               |
| 12,5                                               | 189                                                       | 170             | 89,95               |
| 10,0                                               | 189                                                       | 142             | 75,13               |
| 5,0                                                | 189                                                       | 87              | 46,03               |
| LoD PROBIT szerinti<br>95% találathi arány mellett | 15,5 IU/ml<br>95% konfidenciaintervallum: 14,4–16,9 IU/ml |                 |                     |

**16. táblázat** Kimutatási határ szérumban (200 µl)

| Bemeneti titer koncentrációja<br>(HBV DNS, IU/ml)  | Érvényes<br>ismétlések száma                              | Pozitívok száma | Találathi arány (%) |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|
| 50,0                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 30,0                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 25,0                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 20,0                                               | 189                                                       | 187             | 98,94               |
| 17,5                                               | 189                                                       | 189             | 100,00              |
| 15,0                                               | 189                                                       | 184             | 97,35               |
| 12,5                                               | 189                                                       | 174             | 92,06               |
| 10,0                                               | 189                                                       | 170             | 89,95               |
| 5,0                                                | 189                                                       | 107             | 56,61               |
| LoD PROBIT szerinti<br>95% találathi arány mellett | 12,5 IU/ml<br>95% konfidenciaintervallum: 11,6–13,8 IU/ml |                 |                     |

## Lineáris tartomány

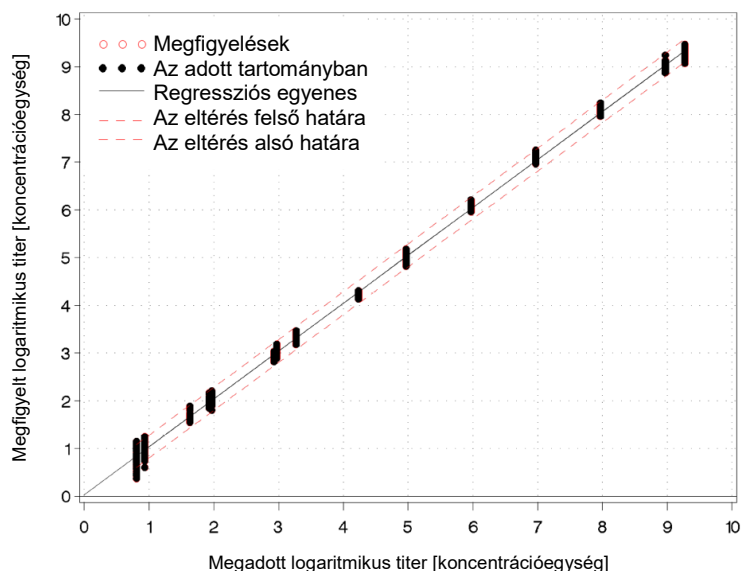
A **cobas®** HBV teszt linearitási vizsgálatát 15 olyan paneltag hígítási sorozatával végezték, amelyek lefedték a predomináns genotípus (GT A) lineáris céltartományát. A magas titerű paneltagokat magas titerű HBV plazmid DNS-törzsből készítették, az alacsony titerű paneltagokat klinikai mintából. A linearitási panelt úgy tervezték, hogy körülbelül  $2 \log_{10}$  titerátfedés legyen a két anyagforrás között. A **cobas®** HBV várt lineáris tartománya: az alsó mennyiségi meghatározási határ (LLoQ) (10 IU/ml 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál, 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál) pedig 25 IU/ml, és a felső mennyiségi meghatározási határ (ULoQ)  $1,00\text{E}+09$  IU/ml. A linearitási panelt úgy állították össze, hogy a legkisebb koncentráció egy szinttel az alsó kvantitatív meghatározási határ alatt legyen (pl. 7,5 IU/ml), a legnagyobb pedig egy szinttel a felső kvantitatív meghatározási határ fölött (pl.  $2,0\text{E}+09$  IU/ml), és tartalmazzon orvosi döntési pontokat. A linearitási panel kialakításának másik szempontja a lineáris tartomány  $1,0 \log_{10}$  lépéseinek részbeni támogatása volt. Minden paneltagnál adott volt a névleges koncentráció IU/ml egységben, valamint a HBV DNS forrása.

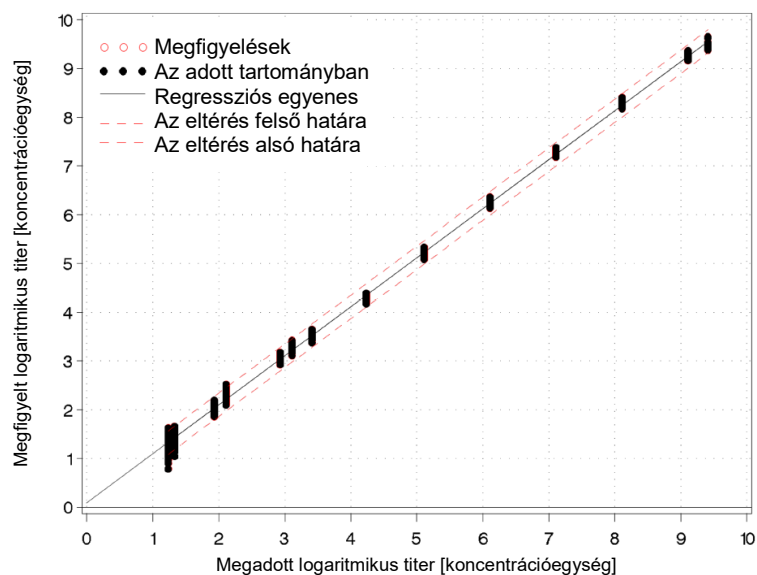
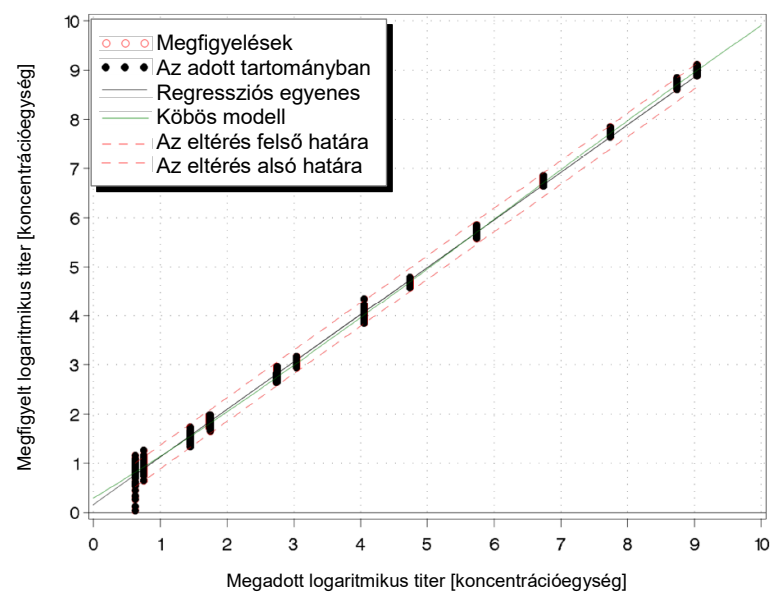
500 µl-es feldolgozási térfogatnál a **cobas®** HBV lineáris EDTA-val kezelt plazma és szérum esetén a  $10\text{--}1,00\text{E}+09$  IU/ml tartományban, és az abszolút eltérés a jobban illeszkedő nemlineáris regressziótól nem több mint  $\pm 0,2 \log_{10}$ . A lineáris tartományban a teszt pontossága  $\pm 0,24 \log_{10}$  értéken belül volt.

200 µl-es feldolgozási térfogatnál a **cobas®** HBV lineáris EDTA-val kezelt plazma és szérum esetén a  $25\text{--}1,00\text{E}+09$  IU/ml tartományban, és az abszolút eltérés a jobban illeszkedő nemlineáris regressziótól nem több mint  $\pm 0,2 \log_{10}$ . A lineáris tartományban a teszt pontossága  $\pm 0,24 \log_{10}$  értéken belül volt.

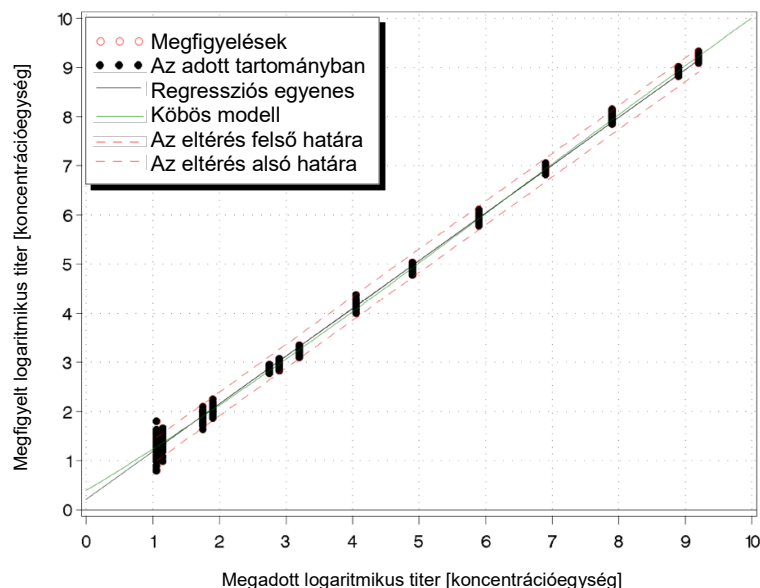
A reprezentatív eredményeket a 4. ábra – 7. ábra foglalják össze.

### 4. ábra A lineáris tartomány meghatározása EDTA-s plazmában (500 µl)



**5. ábra** A lineáris tartomány meghatározása EDTA-s plazmában (200 µl)**6. ábra** A lineáris tartomány meghatározása szérumban (500 µl)

7. ábra A lineáris tartomány meghatározása szérumban (200 µl)



## Pontosság – laboratóriumon belül

A **cobas**® HBV pontosságát klinikai HBV (A genotípusú) minták (CS) vagy HBV plazmid DNS hígítási sorainak elemzésével határozták meg HBV-negatív EDTA-s plazmában vagy szérumban. 10–12 hígítási szintet vizsgáltak szintenként és mintafeldolgozási térfogatonként 48 ismételéssel a **cobas**® HBV tesztreagensnek három gyártási tételével, három készüléken és három kezelővel 12 napon keresztül. Minden mintát végigvittek a teljes **cobas**® HBV teszteljáráson a teljesen automatizált **cobas**® 6800/8800 rendszereken. Ezért az itt közölt pontosság a vizsgálati eljárás valamennyi aspektusát reprezentálja. Az eredményeket az 17. táblázat – 20. táblázat tartalmazza.

A **cobas**® HBV magas pontosságot mutatott a reagensnek három gyártási tételén, amelyeket 5,00E+01 IU/ml–1,0E+09 IU/ml koncentrációtartományon vizsgáltak 500 µl-es mintafeldolgozási térfogat mellett, és 1,00E+02 IU/ml–1,0E+08 IU/ml (EDTA-s plazma), illetve 1,0E+09 IU/ml (szérum) tartományban 200 µl-es mintafeldolgozási térfogat mellett.

17. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (EDTA-s plazmaminták – 500 µl feldolgozási térfogat)\*

| Névleges koncentráció (IU/ml) | Megadott koncentráció (IU/ml) | Forrásanyag     | EDTA-s plazma |          |          |                       |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------|----------|----------|-----------------------|
|                               |                               |                 | 1. tétel      | 2. tétel | 3. tétel | Összes gyártási tétel |
|                               |                               |                 | SD            | SD       | SD       | Poolozott SD          |
| 1,00E+09                      | 9,32E+08                      | Plazmid DNS     | 0,04          | 0,07     | 0,09     | 0,07                  |
| 1,00E+08                      | 9,32E+07                      | Plazmid DNS     | 0,04          | 0,08     | 0,05     | 0,06                  |
| 1,00E+07                      | 9,32E+06                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,05     | 0,04     | 0,05                  |
| 1,00E+06                      | 9,32E+05                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,07     | 0,04     | 0,06                  |
| 1,00E+05                      | 9,32E+04                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,06     | 0,07     | 0,06                  |
| 2,00E+04                      | 1,71E+04                      | Klinikai minták | 0,05          | 0,03     | 0,03     | 0,04                  |
| 2,00E+03                      | 1,86E+03                      | Plazmid DNS     | 0,05          | 0,04     | 0,07     | 0,05                  |
| 1,00E+03                      | 8,54E+02                      | Klinikai minták | 0,04          | 0,05     | 0,04     | 0,04                  |
| 1,00E+03                      | 9,32E+02                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,06     | 0,05     | 0,06                  |
| 1,00E+02                      | 8,54E+01                      | Klinikai minták | 0,07          | 0,08     | 0,07     | 0,07                  |
| 1,00E+02                      | 9,32E+01                      | Plazmid DNS     | 0,10          | 0,08     | 0,09     | 0,09                  |
| 5,00E+01                      | 4,27E+01                      | Klinikai minták | 0,09          | 0,04     | 0,08     | 0,08                  |

\* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és  $\log_{10}$  transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

18. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (szérumminták – 500 µl feldolgozási térfogat)\*

| Névleges koncentráció (IU/ml) | Megadott koncentráció (IU/ml) | Forrásanyag     | Szérum   |          |          |                       |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|-----------------------|
|                               |                               |                 | 1. tétel | 2. tétel | 3. tétel | Összes gyártási tétel |
|                               |                               |                 | SD       | SD       | SD       | Poolozott SD          |
| 1,00E+09                      | 5,47E+08                      | Plazmid DNS     | 0,05     | 0,06     | 0,03     | 0,05                  |
| 1,00E+08                      | 5,47E+07                      | Plazmid DNS     | 0,03     | 0,04     | 0,03     | 0,04                  |
| 1,00E+07                      | 5,47E+06                      | Plazmid DNS     | 0,05     | 0,05     | 0,03     | 0,05                  |
| 1,00E+06                      | 5,47E+05                      | Plazmid DNS     | 0,04     | 0,06     | 0,06     | 0,05                  |
| 1,00E+05                      | 5,47E+04                      | Plazmid DNS     | 0,04     | 0,03     | 0,03     | 0,04                  |
| 2,00E+04                      | 1,12E+04                      | Klinikai minták | 0,10     | 0,07     | 0,08     | 0,08                  |
| 2,00E+03                      | 1,09E+03                      | Plazmid DNS     | 0,05     | 0,05     | 0,03     | 0,05                  |
| 1,00E+03                      | 5,62E+02                      | Klinikai minták | 0,03     | 0,14     | 0,03     | 0,09                  |
| 1,00E+03                      | 5,47E+02                      | Plazmid DNS     | 0,04     | 0,05     | 0,04     | 0,04                  |
| 1,00E+02                      | 5,62E+01                      | Klinikai minták | 0,09     | 0,06     | 0,07     | 0,07                  |
| 1,00E+02                      | 5,47E+01                      | Plazmid DNS     | 0,05     | 0,07     | 0,04     | 0,06                  |
| 5,00E+01                      | 2,81E+01                      | Klinikai minták | 0,07     | 0,06     | 0,10     | 0,08                  |

\* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és  $\log_{10}$  transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

19. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (EDTA-s plazmaminták – 200 µl feldolgozási térfogat)\*

| Névleges koncentráció (IU/ml) | Megadott koncentráció (IU/ml) | Forrásanyag     | EDTA-s plazma |          |          |                       |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------|----------|----------|-----------------------|
|                               |                               |                 | 1. tétel      | 2. tétel | 3. tétel | Összes gyártási tétel |
|                               |                               |                 | SD            | SD       | SD       | Poolozott SD          |
| 1,00E+08                      | 1,28E+08                      | Plazmid DNS     | 0,04          | 0,05     | 0,03     | 0,04                  |
| 1,00E+07                      | 1,28E+07                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,04     | 0,02     | 0,04                  |
| 1,00E+06                      | 1,28E+06                      | Plazmid DNS     | 0,03          | 0,04     | 0,04     | 0,03                  |
| 1,00E+05                      | 1,28E+05                      | Plazmid DNS     | 0,02          | 0,06     | 0,05     | 0,05                  |
| 2,00E+04                      | 1,71E+04                      | Klinikai minták | 0,03          | 0,05     | 0,03     | 0,04                  |
| 2,00E+03                      | 2,57E+03                      | Plazmid DNS     | 0,05          | 0,06     | 0,05     | 0,05                  |
| 1,00E+03                      | 8,54E+02                      | Klinikai minták | 0,07          | 0,05     | 0,03     | 0,05                  |
| 1,00E+03                      | 1,28E+03                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,07     | 0,03     | 0,05                  |
| 1,00E+02                      | 8,54E+01                      | Klinikai minták | 0,09          | 0,09     | 0,07     | 0,09                  |
| 1,00E+02                      | 1,28E+02                      | Plazmid DNS     | 0,06          | 0,09     | 0,11     | 0,09                  |

\* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és log<sub>10</sub> transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

20. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (szérumminták – 200 µl feldolgozási térfogat)\*

| Névleges koncentráció (IU/ml) | Megadott koncentráció (IU/ml) | Forrásanyag     | Szérum   |          |          |                       |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------|----------|----------|----------|-----------------------|
|                               |                               |                 | 1. tétel | 2. tétel | 3. tétel | Összes gyártási tétel |
|                               |                               |                 | SD       | SD       | SD       | Poolozott SD          |
| 1,00E+09                      | 7,92E+08                      | Plazmid DNS     | 0,04     | 0,03     | 0,03     | 0,04                  |
| 1,00E+08                      | 7,92E+07                      | Plazmid DNS     | 0,07     | 0,05     | 0,06     | 0,06                  |
| 1,00E+07                      | 7,92E+06                      | Plazmid DNS     | 0,04     | 0,03     | 0,04     | 0,04                  |
| 1,00E+06                      | 7,92E+05                      | Plazmid DNS     | 0,03     | 0,05     | 0,04     | 0,04                  |
| 1,00E+05                      | 7,92E+04                      | Plazmid DNS     | 0,06     | 0,07     | 0,03     | 0,06                  |
| 2,00E+04                      | 1,12E+04                      | Klinikai minták | 0,16     | 0,08     | 0,03     | 0,11                  |
| 2,00E+03                      | 1,58E+03                      | Plazmid DNS     | 0,05     | 0,04     | 0,05     | 0,05                  |
| 1,00E+03                      | 5,62E+02                      | Klinikai minták | 0,07     | 0,04     | 0,04     | 0,05                  |
| 1,00E+03                      | 7,92E+02                      | Plazmid DNS     | 0,07     | 0,05     | 0,06     | 0,06                  |
| 1,00E+02                      | 5,62E+01                      | Klinikai minták | 0,09     | 0,10     | 0,07     | 0,09                  |
| 1,00E+02                      | 7,92E+01                      | Plazmid DNS     | 0,08     | 0,09     | 0,09     | 0,08                  |

\* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és log<sub>10</sub> transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

## Genotípus-meghatározás és -ellenőrzés

A **cobas**® HBV teljesítményét a HBV genotípusokon a következőkkel értékelték ki:

- A B–H genotípusok kimutatási határa és a predomináns pre-core mutáns meghatározása EDTA-s plazmából és szérumból 500 µl feldolgozási térfogatnál
- A B–H genotípusok kimutatási határa és a predomináns pre-core mutáns ellenőrzése EDTA-s plazmából és szérumból 200 µl feldolgozási térfogatnál
- A linearitás ellenőrzése a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

### A kimutatási határ a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

A **cobas**® HBV kimutatási határának meghatározását hét különböző genotípus (B, C, D, E, F, G, H) és a predomináns pre-core mutáns (G1896A; C1858T) sorozathígításának elemzésével állapították meg HBV-negatív EDTA-s humán plazmában és szérumban 500 µl mintafeldolgozási térfogat mellett. Nyolc koncentrációsintből és egy negatív kontrollból álló paneleket teszteltek a **cobas**® HBV tesztreagensek három gyártási tételével, több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken.

A 21. táblázat – 22. táblázat az EDTA-s plazma- és szérumeredményeket tartalmazzák 500 µl-es feldolgozási térfogat mellett. A vizsgálat szerint a **cobas**® HBV a HBV összes genotípusát hasonló kimutatási határnál mutatta ki, mint a HBV A genotípusát.

**21. táblázat** HBV DNS genotípusainak kimutatási határa EDTA-s plazmában (500 µl)

| Genotípus       | 95% kimutatási határ (PROBIT) | 95% konfidenciintervallum |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------|
| GT B            | 3,45 IU/ml                    | 2,95–4,32 IU/ml           |
| GT C            | 4,13 IU/ml                    | 3,32–5,82 IU/ml           |
| GT D            | 4,52 IU/ml                    | 3,59–6,49 IU/ml           |
| GT E            | 3,21 IU/ml                    | 2,76–3,98 IU/ml           |
| GT F            | 1,87 IU/ml                    | 1,66–2,24 IU/ml           |
| GT G            | 2,49 IU/ml                    | 2,17–3,02 IU/ml           |
| GT H            | 6,55 IU/ml                    | 5,33–8,77 IU/ml           |
| Pre-core mutáns | 2,38 IU/ml                    | 2,08–2,90 IU/ml           |

**22. táblázat** HBV DNS genotípusainak kimutatási határa szérumban (500 µl)

| Genotípus       | 95% kimutatási határ (PROBIT) | 95% konfidenciintervallum |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------|
| GT B            | 3,30 IU/ml                    | 2,76–4,30 IU/ml           |
| GT C            | 3,34 IU/ml                    | 2,83–4,23 IU/ml           |
| GT D            | 2,59 IU/ml                    | 2,17–3,42 IU/ml           |
| GT E            | 2,67 IU/ml                    | 2,25–3,49 IU/ml           |
| GT F            | 1,98 IU/ml                    | 1,72–2,45 IU/ml           |
| GT G            | 2,07 IU/ml                    | 1,75–2,66 IU/ml           |
| GT H            | 3,48 IU/ml                    | 2,89–4,60 IU/ml           |
| Pre-core mutáns | 1,65 IU/ml                    | 1,43–2,03 IU/ml           |

## A kimutatási határ ellenőrzése a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

Klinikai mintákat hígítottak három különböző koncentrációszintre EDTA-s plazmával és szérummal a HBV DNS összes genotípusából (B, C, D, E, F, G, H) és a pre-core mutánsból (G1896A; C1858T). A találati arány megállapítását minden szint esetén 63 ismétléssel végezték. A tesztelést a **cobas®** HBV reagensek három gyártási tételével végezték.

A 23. táblázat – 24. táblázat az EDTA-s plazma- és szérumeredményeket tartalmazzák 200 µl-es feldolgozási térfogat mellett. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a **cobas®** HBV a HBV DNS-t a hét különböző genotípusra és a predomináns pre-core mutánsra 12,50 IU/ml-es koncentrációnál mutatta ki  $\geq 93,65\%$ -os találati aránnyal és 97,80%-os felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallummal.

**23. táblázat** HBV DNS genotípusai kimutatási határának ellenőrzése EDTA-s plazmában (200 µl)

| Genotípus       | 6,25 IU/ml                |                 |                                 | 12,50 IU/ml               |                 |                                 | 18,75 IU/ml               |                 |                                 |
|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------------|
|                 | Érvényes ismétlések száma | Pozitívok száma | Találati arány (%)<br>(95% CI*) | Érvényes ismétlések száma | Pozitívok száma | Találati arány (%)<br>(95% CI*) | Érvényes ismétlések száma | Pozitívok száma | Találati arány (%)<br>(95% CI*) |
| B               | 63                        | 51              | 80,95<br>(88,63)                | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              |
| C               | 63                        | 45              | 71,43<br>(80,65)                | 63                        | 62              | 98,41<br>(99,92)                | 62                        | 62              | 100,00<br>(100,00)              |
| D               | 61                        | 49              | 80,33<br>(88,63)                | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              | 62                        | 61              | 98,39<br>(99,92)                |
| E               | 63                        | 51              | 80,95<br>(88,63)                | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              |
| F               | 63                        | 54              | 85,71<br>(92,34)                | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              |
| G               | 63                        | 46              | 73,02<br>(82,02)                | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              |
| H               | 63                        | 33              | 52,38<br>(63,26)                | 63                        | 59              | 93,65<br>(97,80)                | 63                        | 59              | 93,65<br>(97,80)                |
| Pre-core mutáns | 63                        | 54              | 85,71<br>(92,34)                | 63                        | 62              | 98,41<br>(99,92)                | 63                        | 63              | 100,00<br>(100,00)              |

\* Felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum

**24. táblázat** HBV DNS genotípusai kimutatási határának ellenőrzése szérumban (200 µl)

| Genotípus       | 6,25 IU/ml                |                 |                               | 12,50 IU/ml               |                 |                               | 18,75 IU/ml               |                 |                               |
|-----------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|
|                 | Érvényes ismétlések száma | Pozitívok száma | Találathi arány (%) (95% CI*) | Érvényes ismétlések száma | Pozitívok száma | Találathi arány (%) (95% CI*) | Érvényes ismétlések száma | Pozitívok száma | Találathi arány (%) (95% CI*) |
| B               | 63                        | 51              | 80,95 (88,63)                 | 63                        | 62              | 98,41 (99,92)                 | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               |
| C               | 63                        | 54              | 85,71 (92,34)                 | 63                        | 62              | 98,41 (99,92)                 | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               |
| D               | 63                        | 53              | 84,13 (91,13)                 | 63                        | 62              | 98,41 (99,92)                 | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               |
| E               | 63                        | 54              | 85,71 (92,34)                 | 62                        | 62              | 100,00 (100,00)               | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               |
| F               | 63                        | 59              | 93,65 (97,80)                 | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               | 62                        | 62              | 100,00 (100,00)               |
| G               | 63                        | 59              | 93,65 (97,80)                 | 62                        | 62              | 100,00 (100,00)               | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               |
| H               | 63                        | 47              | 74,60 (83,37)                 | 63                        | 61              | 96,83 (99,43)                 | 63                        | 62              | 98,41 (99,92)                 |
| Pre-core mutáns | 63                        | 60              | 95,24 (98,66)                 | 63                        | 62              | 98,41 (99,92)                 | 63                        | 63              | 100,00 (100,00)               |

\* Felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum

**A linearitás a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál**

A **cobas®** HBV genotípusok linearitási vizsgálatában használt hígítási sorozat 10 paneltagból áll, amelyek lefedik a célzott lineáris tartományt. A magas titerű paneltagokat magas titerű plazmid DNS-törzsből készítették, az alacsony titerű paneltagokat pedig magas titerű klinikai mintából. A linearitási panelt úgy tervezték, hogy körülbelül 2 log<sub>10</sub> titerátfedés legyen a két anyagforrás között. A **cobas®** HBV lineáris tartománya az alsó mennyiségi meghatározási határ alatti értéktől (LLoQ; 10 IU/ml 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál) a felső mennyiségi meghatározási határig (ULoQ: 1,0E+09 IU/ml; 25 IU/ml 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál) tartott, és legalább egy orvosi döntési pontot tartalmazott. Minden szintből huszonegy ismétlést teszteltek a **cobas®** HBV reagens három gyártási tételén EDTA-s plazmában és szérumban.

A **cobas®** HBV lineáris tartományán belül igazolták a linearitást mind a hét genotípusnál (B, C, D, E, F, G, H) és a pre-core mutánsnál (G1896A; C1858T). A lineáris regresszió és a jobban illeszkedő nemlineáris regresszió közötti maximális eltérés legfeljebb ±0,2 log<sub>10</sub> volt.

## Specifititás

A **cobas®** HBV specifitását különböző donoroktól származó HBV-negatív EDTA-s plazma- és szérumminták elemzésével határozták meg. Háromszáz különböző EDTA-s plazma- és 300 különböző szérummintát teszteltek (összesen 600 eredmény) a **cobas®** HBV reagensek két gyártási tételével. A teszt szerint valamennyi minta negatív volt HBV DNS-re. A tesztpanelben a **cobas®** HBV specifitása 100% volt (99,5% értékű egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum).

## Analitikai specifititás

A **cobas®** HBV analitikai specifitását egy mikroorganizmus-panel hígításával vizsgálták HBV DNS-re pozitív és HBV DNS-re negatív EDTA-s plazmával. A mikroorganizmusokat negatív EDTA-s humán plazmához adták, és HBV DNS-sel, illetve nélküle tesztelték. A nem HBV kórokozók egyike sem zavarta a teszt teljesítményét. Minden HBV-target nélküli mikroorganizmus-mintára negatív eredményt kaptak a **cobas®** HBV teszttel, és minden HBV-targetet tartalmazó mikroorganizmus-mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan keresztreakáló organizmusokat tartalmazó pozitív HBV-minták mindegyikének az átlagos  $\log_{10}$  titer értéke  $\pm 0,3 \log_{10}$  eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos  $\log_{10}$  titeréhez képest.

**25. táblázat** Keresztreaktivásra vizsgált mikroorganizmusok

| Vírusok                                         |                                    | Baktériumok                    | Sarjadzógomba           |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Adenovírus, 5-es típus                          | West Nile vírus                    | <i>Propionibacterium acnes</i> | <i>Candida albicans</i> |
| Cytomegalovírus                                 | St. Louis encephalitis vírus       | <i>Staphylococcus aureus</i>   | -                       |
| Hepatitis A vírus                               | Dengue vírus, 1, 2, 3 és 4 típusok | -                              | -                       |
| Hepatitis C vírus                               | FSME vírus (HYPR törzs)            | -                              | -                       |
| Hepatitis D vírus                               | Sárgalázvírus                      | -                              | -                       |
| Humán immundeficiencia vírus 1                  | Humán papillomavírus               | -                              | -                       |
| Humán T-sejtes lymphotrop vírus, 1 és 2 típusok | Varicella-zoster vírus             | -                              | -                       |
| Humán herpeszvírus, 6-os típus                  | Influenza A                        | -                              | -                       |
| Herpes simplex vírus, 1 és 2 típusok            | Zika vírus                         | -                              | -                       |

## Analitikai specificitás – zavaró anyagok

Magas triglicerid (34,5 g/l), konjugált bilirubin (0,25 g/l), nem konjugált bilirubin (0,25 g/l), albumin (58,7 g/l), hemoglobin (2,9 g/l) és humán DNS (2 mg/l) tartalmú mintákat teszteltek HBV DNS jelenlétében, illetve hiányában. A vizsgált endogén anyagok nem mutattak zavaró hatást a **cobas®** HBV teszt teljesítményével.

Ezen felül a szisztémás lupus erythematosus (SLE) és rheumatoid arthritis (RA) autoimmun betegségek markerei, illetve az antinukleáris antitest jelenlétét is vizsgálták.

A 26. táblázatban felsorolt gyógyszervegyületeket is vizsgálták a  $C_{max}$  háromszorosánál HBV DNS jelenlétében, illetve hiányában.

A vizsgálat minden potenciálisan zavaró anyagról kimutatta, hogy nincs hatással a teszt teljesítményére. A **cobas®** HBV tesztrel minden HBV-target nélküli mintára negatív eredményt kaptak, és minden HBV-targetet tartalmazó mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan zavaró anyagokat tartalmazó pozitív HBV-minták mindegyikének az átlagos  $\log_{10}$  titer értéke  $\pm 0,5 \log_{10}$  eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos  $\log_{10}$  titeréhez képest.

**26. táblázat** A **cobas®** HBV teszt HBV DNS mennyiségi meghatározását esetlegesen zavaró gyógyszervegyületek vizsgálata

| Gyógyszerosztály                                       | Gyógyszer generikus neve   |                            |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                        |                            |                            |
| Immunmodulátorok                                       | Peginterferon $\alpha$ -2a | Peginterferon $\alpha$ -2b |
|                                                        | Ribavirin                  | -                          |
| HIV entry inhibitor                                    | Maraviroc                  |                            |
| HIV-integráz inhibitorok                               | Elvitegravir/kobicisztát   | Raltegravir                |
| Non-nukleozid HIV reverz transzkriptáz inhibitorok     | Efavirenz                  | Nevirapin                  |
|                                                        | Etravirin                  | Rilpivirin                 |
| HIV-proteáz inhibitor                                  | Atazanavir                 | Lopinavir                  |
|                                                        | Tipranavir                 | Nelfinavir                 |
|                                                        | Darunavir                  | Ritonavir                  |
|                                                        | Fosamprenavir              | Saquinavir                 |
| HCV-proteáz inhibitorok                                | Boceprevir                 | Telaprevir                 |
|                                                        | Simeprevir                 | -                          |
| Reverz transzkriptáz vagy DNS-polimeráz inhibitorok    | Abacavir                   | Tenofovir                  |
|                                                        | Emtricitabin               | Adefovir dipivoxil         |
|                                                        | Entecavir                  | Telbivudin                 |
|                                                        | Foscarnet                  | Zidovudin                  |
|                                                        | Cidofovir                  | Aciclovir                  |
|                                                        | Lamivudin                  | Valganciclovir             |
|                                                        | Ganciclovir                | Sofosbuvir                 |
| Opportunista fertőzések kezelésére szolgáló vegyületek | Azitromicin                | Pyrazinamid                |
|                                                        | Klaritromicin              | Rifabutin                  |
|                                                        | Etambutol                  | Rifampicin                 |
|                                                        | Flukonazol                 | Sulfamethoxazol            |
|                                                        | Izoniazid                  | Trimethoprim               |

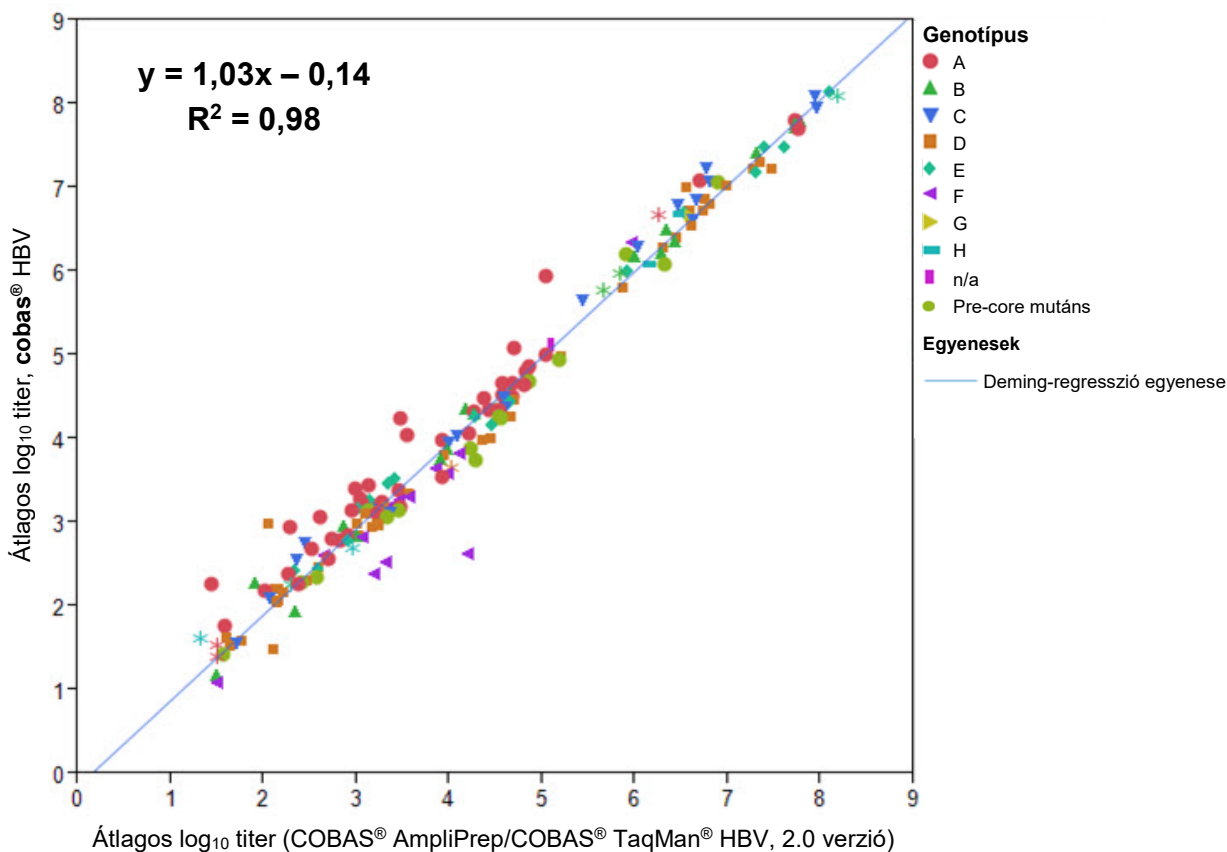
## Módszerkorreláció

### A cobas® HBV teljesítményének értékelése a COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV teszt 2.0-ás változatával összevetve

A cobas® HBV tesztet és a COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV teszt 2.0-ás változatát (TaqMan® HBV teszt, v2.0) HBV-fertőzött betegek szérum- és EDTA-s plazmamintáinak összehasonlításával végezték. Összesen 103 EDTA-s plazmamintát és 85 szérummintát vizsgáltak párhuzamos elemzéssel, amelyek tartalmazták az összes HBV-genotípust. Az eredmény érvényes volt és mindkét vizsgálat mennyiségi meghatározási tartományán belül esett. Deming-regressziós analízist végeztek. A két teszttel vizsgált minták átlagos titereltérése  $-0,03 \log_{10}$  volt.

A Deming-regresszióanalízis eredményeit a 8. ábra tartalmazza.

**8. ábra** A cobas® HBV teszt és a TaqMan® HBV teszt 2.0-ás verziójának regressziós analízise EDTA-s plazma- és szérummintákban

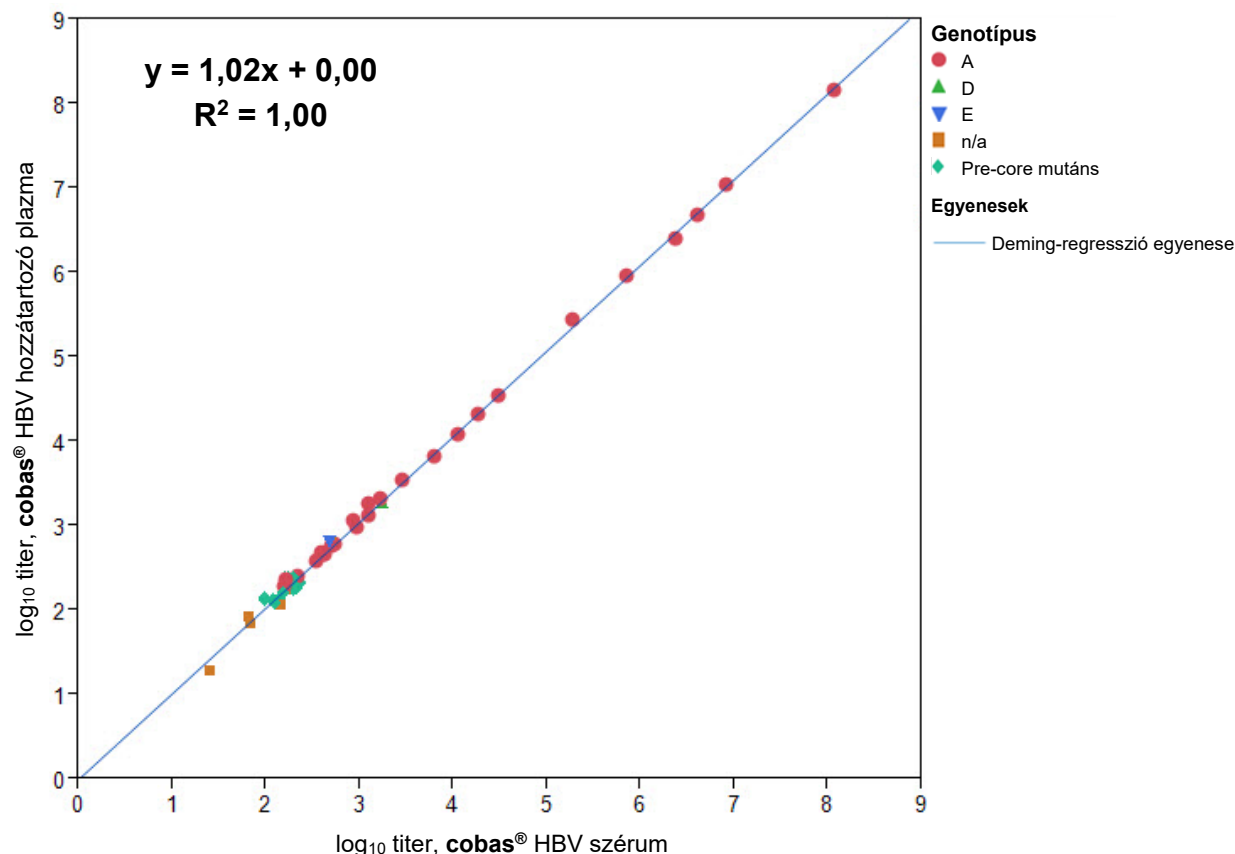


## Mátrixekvivalencia – EDTA-s plazma kontra szérum

50 EDTA-s plazma- és szérumminta-párt elemeztek mátrixekvivalencia szempontjából. A HBV-pozitív minták fedték a legtöbb genotípust, titerük pedig szóródtak az egész lineáris tartományban.

A mátrixekvivalencia is kimutatható volt a vizsgált mintáknál; az átlagos titereltérés 0,05 log<sub>10</sub> volt (9. ábra).

**9. ábra** A mátrixekvivalencia teljesítménye az EDTA-s plazma és szérum között



## Teljes rendszerhiba

A cobas® HBV teljes rendszerhiba-arányát HBV-targettel oltott EDTA-s plazma, illetve szérum 100–100 ismétlésével, vagyis összesen 200 ismétléssel határozták meg. Ezeket a mintákat a kimutatási határ mintegy háromszorosánál vizsgálták ( $3 \times \text{LoD}$ ). A vizsgálatot a cobas® 6800 rendszeren végezték.

A vizsgálat eredményei szerint az összes ismétlés reaktív volt mindegyik targetre, vagyis a teljes rendszerhiba aránya 0% volt. A kétoldali 95%-os pontos konfidenciaintervallum 0% volt az alsó határra, és 3,62% a felső határra minden mátrixnál [0%: 3,62%].

## Keresztszennyeződés

A cobas® HBV teszt keresztszennyeződési arányát normál, a (HIV, HCV és HBV) vírusra negatív humán EDTA-s plazmaminták 240 ismétlésével és egy magas titerű ( $1,00\text{E}+09$  IU/ml) HBV-minta 225 ismétlésével határozták meg. Összesen öt futtatást végeztek pozitív és negatív mintákkal, sakktáblaszerű konfigurációban.

A negatív minta mind a 240 ismétlése nem reaktív eredményt mutatott, vagyis a keresztszennyeződési arány 0% volt. A kétoldali 95%-os pontos konfidenciaintervallum 0% volt az alsó határra, és 1,53% a felső határra [0%: 1,53%].

# Klinikai teljesítmény értékelése

## Reprodukálhatósági vizsgálat

A cobas® HBV reprodukálhatóságát és gyártási tételek közötti változékonyságát EDTA-s plazmában vizsgálták a cobas® 6800 rendszeren, és vegyes modellel becsülték meg a teljes varianciát.

A kiértékelés eredményeit az alábbi 27. táblázat – 30. táblázat tartalmazza.

## Gyártási tételek közötti változékonyság

A gyártási tételek változékonyságát egy vizsgálati helyszínen végezték az A és C genotípusokra a reagensek három gyártási tételével. A helyszínen két kezelő tesztelte hat napon át mindegyik tételt. Naponta két munkamenetet futtattak.

Az alábbi 27. táblázatban látható genotípusonként a teljes variancia százalékaránya, a teljes pontossági szórás (SD), a lognormális relatív szórás (CV), valamint a HBV DNS várt koncentrációjának log<sub>10</sub> logaritmusa a cobas® 6800 rendszeren.

**27. táblázat** A teljes variancia és a teljes pontossági szórás százalékaránya, valamint a HBV DNS-koncentráció lognormális variációs együtthatója (CV%; log<sub>10</sub> IU/ml) genotípusonként és pozitív paneltagonként (gyártási tételek között) a cobas® 6800 rendszeren (reprodukálhatóság)

| Genotípus | HBV DNS-koncentráció<br>(log <sub>10</sub> IU/ml) |                                  | Tesztek<br>sz. <sup>b</sup> | A teljes variancia százalékos aránya<br>(lognormális CV (%)) |              |              |               |                     | Összes pontosság |                                    |
|-----------|---------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------------|------------------|------------------------------------|
|           | Várt                                              | Megfigyelt<br>átlag <sup>a</sup> |                             | Tétel                                                        | Vizsgáló     | Nap          | Futtatás      | Futtatáson<br>belül | SD <sup>c</sup>  | Lognormális<br>CV (%) <sup>d</sup> |
| A         | 1,48                                              | 1,50                             | 107                         | 13%<br>(12,90)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00)  | 87%<br>(34,68)      | 0,157            | 37,27                              |
|           | 2,70                                              | 2,72                             | 108                         | 52%<br>(11,96)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00)  | 48%<br>(11,56)      | 0,072            | 16,69                              |
|           | 3,70                                              | 3,64                             | 108                         | 60%<br>(14,29)                                               | 0%<br>(0,00) | 4%<br>(3,55) | 1%<br>(1,57)  | 36%<br>(11,01)      | 0,080            | 18,53                              |
|           | 4,70                                              | 4,65                             | 107                         | 47%<br>(13,05)                                               | 0%<br>(0,00) | 3%<br>(3,22) | 1%<br>(2,32)  | 49%<br>(13,29)      | 0,082            | 19,14                              |
|           | 5,70                                              | 5,67                             | 107                         | 53%<br>(13,66)                                               | 2%<br>(2,59) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00)  | 45%<br>(12,54)      | 0,081            | 18,80                              |
|           | 6,70                                              | 6,71                             | 105                         | 50%<br>(11,66)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 5%<br>(3,82)  | 44%<br>(10,92)      | 0,071            | 16,48                              |
|           | 7,70                                              | 7,41                             | 108                         | 55%<br>(13,08)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 4%<br>(3,59)  | 40%<br>(11,18)      | 0,076            | 17,65                              |
|           | 8,70                                              | 8,41                             | 107                         | 51%<br>(12,52)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 10%<br>(5,61) | 38%<br>(10,75)      | 0,075            | 17,51                              |

|           | HBV DNS-koncentráció<br>(log <sub>10</sub> IU/ml) |                                  |                             | A teljes variancia százalékos aránya<br>(lognormális CV (%)) |              |              |              |                     | Összes pontosság |                                    |
|-----------|---------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|------------------|------------------------------------|
| Genotípus | Várt                                              | Megfigyelt<br>átlag <sup>a</sup> | Tesztek<br>sz. <sup>b</sup> | Tétel                                                        | Vizsgáló     | Nap          | Futtatás     | Futtatáson<br>belül | SD <sup>c</sup>  | Lognormális<br>CV (%) <sup>d</sup> |
| C         | 1,48                                              | 1,49                             | 107                         | 23%<br>(13,62)                                               | 1%<br>(2,83) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 76%<br>(25,26)      | 0,124            | 29,05                              |
|           | 2,70                                              | 2,71                             | 105                         | 53%<br>(13,92)                                               | 2%<br>(2,63) | 3%<br>(3,48) | 0%<br>(0,00) | 41%<br>(12,27)      | 0,082            | 19,16                              |
|           | 3,70                                              | 3,64                             | 107                         | 61%<br>(11,67)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,80) | 0%<br>(0,00) | 39%<br>(9,37)       | 0,065            | 15,02                              |
|           | 4,70                                              | 4,65                             | 106                         | 47%<br>(11,44)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 53%<br>(12,25)      | 0,073            | 16,82                              |
|           | 5,70                                              | 5,69                             | 107                         | 60%<br>(14,76)                                               | 0%<br>(0,00) | 1%<br>(1,51) | 0%<br>(0,00) | 39%<br>(11,86)      | 0,082            | 19,08                              |
|           | 6,70                                              | 6,69                             | 107                         | 48%<br>(11,79)                                               | 0%<br>(0,00) | 2%<br>(2,31) | 0%<br>(0,00) | 50%<br>(12,13)      | 0,074            | 17,14                              |
|           | 7,70                                              | 7,38                             | 107                         | 51%<br>(11,22)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 1%<br>(1,57) | 48%<br>(10,94)      | 0,068            | 15,80                              |
|           | 8,70                                              | 8,42                             | 106                         | 56%<br>(13,92)                                               | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 4%<br>(3,54) | 40%<br>(11,72)      | 0,080            | 18,62                              |

Megjegyzés: A táblázatban a kimutatható víruskoncentrációval rendelkező eredmények szerepelnek; a teszttartomány 1,0E+01 IU/ml–1,0E+09 IU/ml.

<sup>a</sup> SAS MIXED eljárással számítva.

<sup>b</sup> Kimutatható virális terheléssel végzett érvényes tesztek száma.

<sup>c</sup> A SAS MIXED eljárás szerinti teljes változékonyságból számítva.

<sup>d</sup> Lognormális CV (%) =  $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$ .

CV (%) = relatív szórás százalékban; DNS = dezoxiribonukleinsav; HBV = hepatitis B vírus; SD = szórás; sqrt = négyzetgyök.

Az alábbi 28. táblázatban szerint a **cobas®** 6800 rendszer negatív megfelelési aránya (NPA) a negatív paneltagoknál 100% volt.

**28. táblázat** Negatív megfelelési arány a negatív paneltag használatával (gyártási tételek között)

| Várt HBV DNS-koncentráció | Érvényes tesztek száma | Pozitív eredmények | Negatív eredmények | Negatív megfelelési arány <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|---------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------------|---------------------|
| Negatív                   | 106                    | 0                  | 106                | 100,00                                 | (96,58; 100,00)     |

<sup>a</sup> NPA = (negatív eredmények száma ÷ a negatív paneltag érvényes tesztjeinek teljes száma) × 100.

<sup>b</sup> A Clopper-Pearson-féle pontos binomiális konfidenciaintervallum módszerével számítva.

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; HBV = hepatitis B vírus; NPA = negatív megfelelési arány.

## Reprodukálhatóság

A reprodukálhatóságot három vizsgálati helyszínen vizsgálták az A és C genotípusokra a reagensek egy gyártási tételével. A helyszíneken két-két kezelő végezte a tesztelést 6 napon át. Naponta két munkamenetet futtattak.

Az alábbi 29. táblázatban látható genotípusonként a teljes variancia százalékaránya, a teljes pontossági szórás (SD), a lognormális variációs együttható (CV), valamint a HBV DNS várt koncentrációjának  $\log_{10}$  logaritmusa a **cobas® 6800** rendszeren.

**29. táblázat** A teljes variancia és a teljes pontossági szórás (SD) százalékaránya, valamint a HBV DNS-koncentráció lognormális variációs együtthatója (CV%;  $\log_{10}$  IU/ml) genotípusonként és pozitív paneltagonként (reprodukálhatóság)

| Genotípus | HBV DNS-koncentráció<br>( $\log_{10}$ IU/ml) |                                  | Tesztek<br>sz. <sup>b</sup> | A teljes variancia százalékos aránya<br>(lognormális CV (%)) |              |              |               |                     | Összes pontosság |                                    |
|-----------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------------|------------------|------------------------------------|
|           | Várt                                         | Megfigyelt<br>átlag <sup>a</sup> |                             | Hely                                                         | Vizsgáló     | Nap          | Futtatás      | Futtatáson<br>belül | SD <sup>c</sup>  | Lognormális<br>CV (%) <sup>d</sup> |
| A         | 1,48                                         | 1,48                             | 107                         | 1%<br>(4,21)                                                 | 0%<br>(0,00) | 5%<br>(7,75) | 1%<br>(3,56)  | 93%<br>(34,98)      | 0,153            | 36,41                              |
|           | 2,70                                         | 2,66                             | 108                         | 34%<br>(9,53)                                                | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 16%<br>(6,40) | 50%<br>(11,52)      | 0,070            | 16,33                              |
|           | 3,70                                         | 3,60                             | 108                         | 34%<br>(7,49)                                                | 2%<br>(1,90) | 7%<br>(3,42) | 0%<br>(0,00)  | 56%<br>(9,58)       | 0,055            | 12,80                              |
|           | 4,70                                         | 4,62                             | 107                         | 13%<br>(5,40)                                                | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 12%<br>(5,28) | 75%<br>(13,05)      | 0,065            | 15,12                              |
|           | 5,70                                         | 5,63                             | 107                         | 37%<br>(7,82)                                                | 1%<br>(1,26) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00)  | 62%<br>(10,04)      | 0,055            | 12,81                              |
|           | 6,70                                         | 6,67                             | 106                         | 20%<br>(5,99)                                                | 3%<br>(2,16) | 4%<br>(2,57) | 15%<br>(5,16) | 60%<br>(10,48)      | 0,059            | 13,59                              |
|           | 7,70                                         | 7,37                             | 108                         | 3%<br>(2,70)                                                 | 2%<br>(2,06) | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00)  | 95%<br>(15,12)      | 0,067            | 15,50                              |
|           | 8,70                                         | 8,36                             | 107                         | 12%<br>(4,32)                                                | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00) | 2%<br>(1,53)  | 86%<br>(11,46)      | 0,053            | 12,36                              |

|           | HBV DNS-koncentráció<br>(log <sub>10</sub> IU/ml) |                                  |                             | A teljes variancia százalékos aránya<br>(lognormális CV (%)) |              |               |               |                     | Összes pontosság |                                    |
|-----------|---------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------------|------------------|------------------------------------|
| Genotípus | Várt                                              | Megfigyelt<br>átlag <sup>a</sup> | Tesztek<br>sz. <sup>b</sup> | Hely                                                         | Vizsgáló     | Nap           | Futtatás      | Futtatáson<br>belül | SD <sup>c</sup>  | Lognormális<br>CV (%) <sup>d</sup> |
| C         | 1,48                                              | 1,48                             | 107                         | 2%<br>(11,79)                                                | 1%<br>(7,06) | 0%<br>(0,00)  | 0%<br>(0,00)  | 97%<br>(84,30)      | 0,324            | 86,20                              |
|           | 2,70                                              | 2,67                             | 105                         | 19%<br>(5,94)                                                | 3%<br>(2,22) | 0%<br>(0,00)  | 0%<br>(0,00)  | 79%<br>(12,27)      | 0,060            | 13,84                              |
|           | 3,70                                              | 3,61                             | 107                         | 14%<br>(4,49)                                                | 0%<br>(0,00) | 7%<br>(3,15)  | 0%<br>(0,00)  | 78%<br>(10,48)      | 0,051            | 11,84                              |
|           | 4,70                                              | 4,62                             | 106                         | 24%<br>(6,45)                                                | 0%<br>(0,00) | 0%<br>(0,00)  | 0%<br>(0,00)  | 76%<br>(11,59)      | 0,057            | 13,29                              |
|           | 5,70                                              | 5,65                             | 107                         | 18%<br>(5,96)                                                | 0%<br>(0,00) | 3%<br>(2,29)  | 0%<br>(0,00)  | 80%<br>(12,68)      | 0,061            | 14,22                              |
|           | 6,70                                              | 6,65                             | 107                         | 23%<br>(6,35)                                                | 6%<br>(3,26) | 0%<br>(0,00)  | 1%<br>(1,33)  | 70%<br>(11,10)      | 0,057            | 13,29                              |
|           | 7,70                                              | 7,34                             | 106                         | 0%<br>(0,00)                                                 | 3%<br>(2,38) | 0%<br>(0,00)  | 13%<br>(5,12) | 84%<br>(13,11)      | 0,062            | 14,30                              |
|           | 8,70                                              | 8,36                             | 107                         | 4%<br>(2,24)                                                 | 0%<br>(0,00) | 16%<br>(4,35) | 10%<br>(3,46) | 70%<br>(9,09)       | 0,047            | 10,91                              |

Megjegyzés: A táblázatban a kimutatható víruskoncentrációval rendelkező eredmények szerepelnek; a tesztartomány 1,0E+01 IU/ml–1,0E+09 IU/ml.

<sup>a</sup> SAS MIXED eljárással számítva.

<sup>b</sup> Kimutatható virális terheléssel végzett érvényes tesztek száma.

<sup>c</sup> A SAS MIXED eljárás szerinti teljes változékonyságból számítva.

<sup>d</sup> Lognormális CV (%) =  $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$ .

CV (%) = relatív szórás százalékban; HBV = hepatitis B vírus; DNS = dezoxiribonukleinsav; SD = szórás; sqrt = négyzetgyök.

A negatív megfelelési arány 100% volt (106/106; 95% CI: 96,58–100%) a cobas® 6800 rendszeren tesztelt negatív paneltagnál; lásd alábbi 30. táblázat.

**30. táblázat** Negatív megfelelési arány a negatív paneltagnál (reprodukálhatóság) a cobas® 6800 rendszeren

| Várt HBV DNS-koncentráció | Tesztek száma | Pozitív eredmények | Negatív eredmények | Negatív megfelelési arány <sup>a</sup> | 95% CI <sup>b</sup> |
|---------------------------|---------------|--------------------|--------------------|----------------------------------------|---------------------|
| Negatív                   | 106           | 0                  | 106                | 100,00                                 | (96,58; 100,00)     |

<sup>a</sup> NPA = (negatív eredmények száma ÷ a negatív paneltag érvényes tesztheinek teljes száma) × 100.

<sup>b</sup> A Clopper-Pearson-féle pontos binomiális konfidenciaintervallum módszerével számítva.

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; HBV = hepatitis B vírus; NPA = negatív megfelelési arány.

## Klinikai haszon

Ezt a vizsgálatot annak megállapítására tervezték, hogy a teszt mennyiben képes a klinikai kimenetel előrejelzésére.

Mintegy 300 olyan alany maradék mintáját tesztelték, akiket egy gyógyszerészeti klinikai vizsgálat keretében véletlenszerűen kezeltek 100 héten át entecavirral és tenofovirral, vagy csak entecavirral. Ezen felül tesztelték mintegy 70 HBeAg (-) olyan krónikus HBV-fertőzött alany mintáját is, akit rutin klinikai gyakorlat keretében kezeltek csak tenofovirral (31. táblázat).

**31. táblázat** Kezelési csoportok

| Klinikai vizsgálat                               | HBeAg-állapot | Kezelés               | Kezelési ág                                                     |
|--------------------------------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Gyógyszerészeti klinikai vizsgálat <sup>21</sup> | HBeAg (+)     | Csak entecavir        | I. ág                                                           |
|                                                  |               | Entecavir + tenofovir | II. ág                                                          |
|                                                  | HBeAg (-)     | Csak entecavir        | III. ág (benne legfeljebb 17 alany rutin klinikai gyakorlatból) |
|                                                  |               | Entecavir + tenofovir | IV. ág                                                          |
| Klinikai gyakorlat                               | HBeAg (-)     | Csak tenofovir        | V. ág                                                           |

HBeAg = hepatitis B e antigén.

Három helyszínen végeztek **cobas®** HBV tesztet. Mindegyik helyszínen egy **cobas®** 6800 rendszer működött. Reagensok háromféle gyártási tételéből használtak készleteket, és mindegyik mintát egy készlettel tesztelték. Az alábbi 32. táblázat azoknak az alanyoknak a demográfiai és alapjellemzőit tartalmazza, akiknek a mintáját a **cobas®** 6800 rendszeren tesztelték. A vizsgálatban mind HBeAg (+), mind HBeAg (-) alanyok részt vettek, akiknek az adatait külön-külön elemezték.

**32. táblázat** Alanyok demográfiai és alapjellemzői

| Jellemző                        | Statisztika |
|---------------------------------|-------------|
| <b>Összes, N</b>                | 396         |
| <b>Korkategória (év), n (%)</b> |             |
| < 40                            | 186 (47,0%) |
| ≥ 40                            | 210 (53,0%) |
| <b>Kor (év)</b>                 |             |
| Átlag ± SD                      | 42 ± 15,2   |
| Medián                          | 42          |
| Tartomány                       | 17–81       |
| <b>Nem, n (%)</b>               |             |
| Férfi                           | 276 (69,7%) |
| Nő                              | 120 (30,3%) |
| <b>Eredet, n (%)</b>            |             |
| Ázsiai                          | 204 (51,5%) |
| Fekete/afroamerikai             | 14 (3,5%)   |
| Fehér                           | 169 (42,7%) |
| Egyéb                           | 9 (2,3%)    |

|                                                                 |             |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Genotípus, n (%)</b>                                         |             |
| A                                                               | 64 (16,2%)  |
| A & G                                                           | 1 (0,3%)    |
| B                                                               | 62 (15,7%)  |
| C                                                               | 74 (18,7%)  |
| D                                                               | 105 (26,5%) |
| E                                                               | 4 (1,0%)    |
| F                                                               | 10 (2,5%)   |
| Kevert                                                          | 1 (0,3%)    |
| Ismeretlen                                                      | 75 (18,9%)  |
| <b>Normál kiindulási ALT, n (%)</b>                             |             |
| Igen                                                            | 23 (5,8%)   |
| Nem                                                             | 361 (91,2%) |
| Ismeretlen                                                      | 12 (3,0%)   |
| <b>Kiindulási ALT (IU/L)</b>                                    |             |
| Átlag ± SD                                                      | 140 ± 169,9 |
| Medián                                                          | 96          |
| Tartomány                                                       | 14–1583     |
| <b>Kiindulási HBV DNS-koncentráció (log<sub>10</sub> IU/ml)</b> |             |
| Átlag ± SD                                                      | 6,6 ± 2,38  |
| Medián                                                          | 7,4         |
| Tartomány                                                       | -0,0–10,1   |
| <b>HBV DNS-kategória, n (%)</b>                                 |             |
| < 2,0 × 10 <sup>3</sup> IU/ml                                   | 41 (10,4%)  |
| 2,0 × 10 <sup>3</sup> – 2,0 × 10 <sup>4</sup> IU/ml             | 13 (3,3%)   |
| > 2,0 × 10 <sup>4</sup> IU/ml                                   | 330 (83,3%) |
| Ismeretlen                                                      | 12 (3,0%)   |

ALT = alanin-aminotranszferáz; HBV = hepatitis B vírus; DNS = dezoxiribonukleinsav; SD = szórás.

## A vírusellenes kezelés következményének előrejelzése

### Meghatározások:

- 12. heti virológiai reakció (VR) = HBV DNS 2 log<sub>10</sub> csökkenés a kiinduláshoz képest
- 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-))
- 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-))
- 96. heti VR = HBV DNS < 50 IU/ml (VR végpontja)
- Nincs VR-végpont = HBV DNS > 50 IU/ml a 96. héten
- Biokémiai reakció (BR) = az ALT normalizálódása a kiinduláshoz képest; férfiaknál ALT < 30 IU/l, nőknél ALT < 19 IU/l
- HBeAg-pozitivitás megszűnése = a kezelés során a HBeAg-állapot (+)-ról (-)-ra változik

### A virológiai reakció előrejelzése a 96. hétre

Ebben a vizsgálatban a kiinduló HBV DNS-koncentráció és a kezelés 12., 24. és 48. hetén adott VR alapján értékelték ki, hogy mennyire lehet előre jelezni a kimenetelt (VR, BR vagy HBeAg-pozitivitás megszűnése) a kezelés 96. hetére. A VR96 (HBV DNS < 50 IU/ml) kimenetelt mérték fel egy jóváhagyott teszt HBV DNS-eredményei felhasználásával. Amikor a **cobas®** HBV teszttel mérték a HBV DNS-t, azt találták, hogy a kiinduló HBV DNS-koncentráció < 10<sup>8</sup> IU/ml értéke és a 12., 24. és 48. héten mért VR nagyon jól előre jelzi a VR96-ot a vizsgálat minden kezelési ágában (PPV = 79,6–100%) (33. táblázat és 34. táblázat ez alatt).

**33. táblázat** Virológiai reakció valószínűsége a 96. héten kiinduló HBV DNS < 10<sup>8</sup> IU/ml mellett, kezelési ág szerint

| Kezelési vizit | Kezelési ág | Kiértékelhető alanyok | PPV (%)                |       | NPV (%)                |       | OR                       |
|----------------|-------------|-----------------------|------------------------|-------|------------------------|-------|--------------------------|
|                |             |                       | Becsítés (95% CI)      | n/N   | Becsítés (95% CI)      | n/N   | Becsítés (95% CI)        |
| Kiinduló       | I. ág       | 103                   | 93,5<br>(82,5, 97,8)   | 43/46 | 31,6<br>(21,0, 44,5)   | 18/57 | 6,62<br>(1,81, 24,20)    |
|                | II. ág      | 102                   | 96,2<br>(87,0, 98,9)   | 50/52 | 4,0<br>(1,1, 13,5)     | 2/50  | 1,04<br>(0,14, 7,69)     |
|                | III. ág     | 49                    | 100,0<br>(92,1, 100,0) | 45/45 | 25,0<br>(4,6, 69,9)    | 1/4   | 30,00<br>(0,83, 1087,42) |
|                | IV. ág      | 48                    | 97,9<br>(88,9, 99,6)   | 46/47 | 100,0<br>(20,7, 100,0) | 1/1   | 92,00<br>(1,81, 4686,43) |
|                | V. ág       | 30                    | 90,0<br>(74,4, 96,5)   | 27/30 | NC                     | 0     | 9,00<br>(0,15, 541,69)   |

Megjegyzések: Pozitív prediktív érték (PPV) = TP ÷ (TP + FP) vagy a VR96 valószínűsége, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott viziten.

Negatív prediktív érték (NPV) = TN ÷ (FN + TN) vagy a VR96 be nem következésének valószínűsége, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott viziten.

Relatív esély (OR) = (TP × TN) ÷ (FP × FN).

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

96. heti VR = HBV DNS < 50 IU/ml (VR végpontja) a COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HBV teszt 2. verziójával

Kiinduló HBV DNS-koncentráció < 1E8 IU/ml a **cobas®** 6800 rendszeren meghatározva.

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

III. ág: csak entecavir (HBeAg (-)).

IV. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

V. ág: csak tenofovir (HBeAg (-)).

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív;

VR = virológiai reakció; VR96 = virológiai reakció a 96. héten.

**34. táblázat** A virológiai reakció valószínűsége a 96. héten, ha volt virológiai reakció egy adott kezelési viziten, kezelési ág szerint

| Kezelési vizit | Kezelési ág | Bevonható alanyok | PPV (%)                |          | NPV (%)              |         | OR                       |
|----------------|-------------|-------------------|------------------------|----------|----------------------|---------|--------------------------|
|                |             |                   | Becslés (95% CI)       | n / N    | Becslés (95% CI)     | n / N   | Becslés (95% CI)         |
| 12. hét        | I. ág       | 103               | 79,6<br>(70,8, 86,3)   | 82 / 103 | NC                   | 0       | 3,90<br>(0,08, 202,63)   |
|                | II. ág      | 100               | 97,0<br>(91,5, 99,0)   | 97 / 100 | NC                   | 0       | 32,33<br>(0,54, 1921,79) |
|                | III. ág     | 48                | 97,8<br>(88,7, 99,6)   | 45 / 46  | 0,0<br>(0,0, 65,8)   | 0 / 2   | 11,25<br>(0,28, 445,33)  |
|                | IV. ág      | 48                | 95,8<br>(86,0, 98,8)   | 46 / 48  | NC                   | 0       | 23,00<br>(0,36, 1485,21) |
|                | V. ág       | 21                | 85,7<br>(48,7, 97,4)   | 6 / 7    | 7,1<br>(1,3, 31,5)   | 1 / 14  | 0,46<br>(0,02, 8,69)     |
| 24. hét        | I. ág       | 103               | 96,1<br>(89,2, 98,7)   | 74 / 77  | 69,2<br>(50,0, 83,5) | 18 / 26 | 55,50<br>(13,37, 230,39) |
|                | II. ág      | 102               | 96,7<br>(90,8, 98,9)   | 89 / 92  | 10,0<br>(1,8, 40,4)  | 1 / 10  | 3,30<br>(0,31, 35,08)    |
|                | III. ág     | 47                | 100,0<br>(89,8, 100,0) | 34 / 34  | 7,7<br>(1,4, 33,3)   | 1 / 13  | 5,67<br>(0,18, 179,94)   |
|                | IV. ág      | 49                | 97,7<br>(87,9, 99,6)   | 42 / 43  | 16,7<br>(3,0, 56,4)  | 1 / 6   | 8,40<br>(0,45, 156,19)   |
|                | V. ág       | 20                | 94,1<br>(73,0, 99,0)   | 16 / 17  | 33,3<br>(6,1, 79,2)  | 1 / 3   | 8,00<br>(0,35, 184,38)   |
| 48. hét        | I. ág       | 101               | 89,9<br>(81,9, 94,6)   | 80 / 89  | 91,7<br>(64,6, 98,5) | 11 / 12 | 97,78<br>(11,28, 847,86) |
|                | II. ág      | 97                | 95,9<br>(89,9, 98,4)   | 93 / 97  | NC                   | 0       | 23,25<br>(0,41, 1328,83) |
|                | III. ág     | 46                | 100,0<br>(91,6, 100,0) | 42 / 42  | 25,0<br>(4,6, 69,9)  | 1 / 4   | 28,00<br>(0,77, 1015,78) |
|                | IV. ág      | 48                | 97,8<br>(88,4, 99,6)   | 44 / 45  | 33,3<br>(6,1, 79,2)  | 1 / 3   | 22,00<br>(0,98, 494,79)  |
|                | V. ág       | 28                | 92,3<br>(75,9, 97,9)   | 24 / 26  | 50,0<br>(9,5, 90,5)  | 1 / 2   | 12,00<br>(0,53, 273,05)  |

Megjegyzések: Pozitív prediktív érték (PPV) =  $TP \div (TP + FP)$  vagy a VR96 valószínűsége, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott viziten.

Negatív prediktív érték (NPV) =  $TN \div (FN + TN)$  vagy a VR96 be nem következésének valószínűsége, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott viziten.

Relatív esély (OR) =  $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$ .

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

A VR96 meghatározása: ha az alany HBV DNS-értéke < 50 IU/ml a High Pure systemmel használatos COBAS® TaqMan® HBV teszt szerint a 96. héten.

12. heti VR = HBV DNS > 2 log<sub>10</sub> csökkenés a kiinduláshoz képest; 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-)); 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-)).

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

III. ág: csak entecavir (HBeAg (-)).

IV. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

V. ág: csak tenofovir (HBeAg (-)).

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív;

VR = virológiai reakció; VR96 = virológiai reakció a 96. héten.

## A biokémiai reakció előrejelzése a 96. hétre

A 35. táblázat a biokémiai reakció valószínűségének összegzését tartalmazza a 96. hétre a kezelés 12., 24. vagy 48. hetén kapott VR esetén.

A VR értéke a 12., 24. vagy 48. héten, mint a BR96 előrejelzője VR-hét és kezelési ág szerint.

**35. táblázat** A biokémiai reakció valószínűsége a 96. héten, ha volt virológiai reakció egy adott kezelési vizitkor, kezelési ág szerint

| Kezelési vizit | Kezelési ág | Bevonható alanyok | PPV (%)              |          | NPV (%)                |         | OR                     |
|----------------|-------------|-------------------|----------------------|----------|------------------------|---------|------------------------|
|                |             |                   | Becslés (95% CI)     | n / N    | Becslés (95% CI)       | n / N   | Becslés (95% CI)       |
| 12. hét        | I. ág       | 101               | 62,4<br>(52,6, 71,2) | 63 / 101 | NC                     | 0       | 1,66<br>(0,03, 85,30)  |
|                | II. ág      | 100               | 43,0<br>(33,7, 52,8) | 43 / 100 | NC                     | 0       | 0,75<br>(0,01, 38,79)  |
|                | III. ág     | 49                | 50,0<br>(36,1, 63,9) | 23 / 46  | 66,7<br>(20,8, 93,9)   | 2 / 3   | 2,00<br>(0,17, 23,62)  |
|                | IV. ág      | 49                | 32,7<br>(21,2, 46,6) | 16 / 49  | NC                     | 0       | 0,48<br>(0,01, 25,57)  |
|                | V. ág       | 21                | 40,0<br>(16,8, 68,7) | 4 / 10   | 90,9<br>(62,3, 98,4)   | 10 / 11 | 6,67<br>(0,60, 74,51)  |
| 24. hét        | I. ág       | 102               | 66,2<br>(55,1, 75,8) | 51 / 77  | 60,0<br>(40,7, 76,6)   | 15 / 25 | 2,94<br>(1,16, 7,45)   |
|                | II. ág      | 103               | 44,6<br>(34,8, 54,7) | 41 / 92  | 81,8<br>(52,3, 94,9)   | 9 / 11  | 3,62<br>(0,74, 17,68)  |
|                | III. ág     | 51                | 47,2<br>(32,0, 63,0) | 17 / 36  | 33,3<br>(15,2, 58,3)   | 5 / 15  | 0,45<br>(0,13, 1,57)   |
|                | IV. ág      | 50                | 38,6<br>(25,7, 53,4) | 17 / 44  | 100,0<br>(61,0, 100,0) | 6 / 6   | 7,56<br>(0,40, 144,09) |
|                | V. ág       | 24                | 42,1<br>(23,1, 63,7) | 8 / 19   | 80,0<br>(37,6, 96,4)   | 4 / 5   | 2,91<br>(0,27, 31,22)  |
| 48. hét        | I. ág       | 100               | 65,2<br>(54,8, 74,3) | 58 / 89  | 81,8<br>(52,3, 94,9)   | 9 / 11  | 8,42<br>(1,71, 41,41)  |
|                | II. ág      | 97                | 43,3<br>(33,9, 53,2) | 42 / 97  | NC                     | 0       | 0,76<br>(0,01, 39,29)  |
|                | III. ág     | 49                | 52,3<br>(37,9, 66,2) | 23 / 44  | 40,0<br>(11,8, 76,9)   | 2 / 5   | 0,73<br>(0,11, 4,81)   |
|                | IV. ág      | 49                | 37,0<br>(24,5, 51,4) | 17 / 46  | 100,0<br>(43,9, 100,0) | 3 / 3   | 3,52<br>(0,17, 74,51)  |
|                | V. ág       | 28                | 33,3<br>(18,0, 53,3) | 8 / 24   | 75,0<br>(30,1, 95,4)   | 3 / 4   | 1,50<br>(0,13, 16,82)  |

Megjegyzések: Pozitív prediktív érték (PPV) =  $TP \div (TP + FP)$  vagy a BR96 valószínűsége, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott vizit alkalmával.

Negatív prediktív érték (NPV) =  $TN \div (FN + TN)$  vagy a BR96 be nem következésének valószínűsége, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott vizit alkalmával.

Relatív esély (OR) =  $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$ .

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

III. ág: csak entecavir (HBeAg (-)).

IV. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

V. ág: csak tenofovir (HBeAg (-)).

A biokémiai reakció meghatározása: az ALT normalizálódása (férfiaknál ALT < 30 IU/l, nőknél ALT < 19 IU/l) a 96. hétre a kiinduláshoz képest a kiinduláskor emelkedett ALT-értékű alanyoknál.

12. heti VR = HBV DNS > 2 log<sub>10</sub> csökkenése a kiinduláshoz képest. 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml

(HBeAg (-)). 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-)).

ALT = alanin-aminotranszferáz; CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív; VR = virológiai reakció; BR96 = biokémiai reakció a 96. héten.

## A HBeAg-pozitivitás megszűnésének előrejelzése

A HBeAg-pozitivitás megszűnést csak azoknál az alanyoknál lehet kiértékelni, akik kiinduláskor HBeAg (+)-ak voltak.

A VR hiánya a 24. héten megbízhatóan előre jelezte, hogy a HBeAg fenn fog maradni (az I. és II. ágban az NPV-k nem csökkentek 80,0% alá), ha pedig a 48. héten nem volt VR, a HBeAg fennmaradt az I. ágban (az NPV 100% volt) (36. táblázat). Mivel a kombinált kezelésben (II. ág) résztvevő összes alanyánál VR jelentkezett a 48. hétre, ennél a csoportnál ebben az időpontban nem lehetett NPV-t számítani.

**36. táblázat** A HBeAg-pozitivitás megszűnésének valószínűsége a 96. héten, ha volt virológiai reakció egy adott kezelési vizitkor, kezelési ág szerint

| Kezelési vizit | Kezelési ág | Bevonható alanyok | PPV (%)              |          | NPV (%)                |         | OR                      |
|----------------|-------------|-------------------|----------------------|----------|------------------------|---------|-------------------------|
|                |             |                   | Becslés (95% CI)     | n / N    | Becslés (95% CI)       | n / N   | Becslés (95% CI)        |
| 12. hét        | I. ág       | 102               | 46,1<br>(36,7, 55,7) | 47 / 102 | NC                     | 0       | 0,85<br>(0,02, 43,91)   |
|                | II. ág      | 101               | 41,6<br>(32,5, 51,3) | 42 / 101 | NC                     | 0       | 0,71<br>(0,01, 36,60)   |
| 24. hét        | I. ág       | 103               | 52,6<br>(41,6, 63,3) | 41 / 78  | 80,0<br>(60,9, 91,1)   | 20 / 25 | 4,43<br>(1,51, 13,00)   |
|                | II. ág      | 104               | 44,1<br>(34,4, 54,2) | 41 / 93  | 81,8<br>(52,3, 94,9)   | 9 / 11  | 3,55<br>(0,73, 17,33)   |
| 48. hét        | I. ág       | 101               | 51,1<br>(41,0, 61,2) | 46 / 90  | 100,0<br>(74,1, 100,0) | 11 / 11 | 23,00<br>(1,31, 403,28) |
|                | II. ág      | 98                | 40,8<br>(31,6, 50,7) | 40 / 98  | NC                     | 0       | 0,69<br>(0,01, 35,48)   |

Megjegyzés: Pozitív prediktív érték (PPV) =  $TP \div (TP + FP)$  vagy a HBeAg-pozitivitás megszűnésének valószínűsége a 96. hétre, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott viziten.

Negatív prediktív érték (NPV) =  $TN \div (FN + TN)$  vagy a HBeAg-pozitivitás fennmaradásának valószínűsége a 96. hétre, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott viziten.

Relatív esély (OR) =  $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$ .

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Akkor beszélünk a HBeAg-pozitivitás megszűnéséről, ha ez a kezelés során következett be.

12. heti VR = HBV DNS > 2 log<sub>10</sub> csökkenés a kiinduláshoz képest; 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)); 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)).

CI = konfidenciaintervallum; DNS = deoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív; VR = virológiai reakció; BR96 = biokémiai reakció a 96. héten.

Az eredmények alapján a **cobas®** HBV használható a víruskoncentráció monitorozására krónikus HBV-fertőzötteknél az antivirális kezelés kezdetekor és során. Ez a vizsgálat bizonyította, hogy a HBV DNS-koncentráció mérése a kiindulásnál, a HBV DNS-koncentráció csökkenése a 12. héten, vagy az adott küszöb alatti HBV DNS-koncentrációk a 24. vagy 48. héten a kezelés során előre jelzik a kezelésre adott reakciót. A vizsgálat azonosította az olyan alanyokat, akik virológiai reakciót, biokémiai reakciót vagy a HBeAg-pozitivitás megszűnését mutatták a kezelés 96. hetén.

## Következtetés

A **cobas**® HBV képes a HBV DNS szintjének mennyiségi meghatározására az antivirális kezelés monitorozására és a reakció előrejelzésére. A vizsgálat eredményei bizonyították, hogy a teszt klinikailag hasznos a krónikus HBV-fertőzöttek kezelése során a kezelésre adott korai reakció meghatározásában.

## Rendszerek ekvivalenciája/összehasonlítása

A **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 és **cobas**® 8800 rendszerek ekvivalenciáját a teljesítmény vizsgálataival bizonyították.

A használati útmutatóban bemutatott eredmények alátámasztják, hogy az összes rendszer teljesítménye ekvivalens.

## További információk

### A teszt legfontosabb tulajdonságai

|                                             |                                                       |               |               |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Mintatípus</b>                           | EDTA-s plazma, szérum                                 |               |               |
| <b>Minimálisan szükséges mintamennyiség</b> | 650 µl vagy 350 µl                                    |               |               |
| <b>Mintafeldolgozási térfogat</b>           | 500 µl vagy 200 µl                                    |               |               |
| <b>Analitikai érzékenység</b>               |                                                       | <u>500 µl</u> | <u>200 µl</u> |
|                                             | EDTA-s plazma                                         | 2,7 IU/ml     | 15,5 IU/ml    |
|                                             | Szérum                                                | 2,4 IU/ml     | 12,5 IU/ml    |
| <b>Lineáris tartomány</b>                   | 500 µl: 10–1,0E+09 IU/ml                              |               |               |
|                                             | 200 µl: 25–1,0E+09 IU/ml                              |               |               |
| <b>Specifitás</b>                           | 100% (egyoldalú 95%-os konfidenciaintervallum: 99,5%) |               |               |
| <b>Kimutatott genotípusok</b>               | A–H HBV-genotípusok, predomináns pre-core mutáns      |               |               |

## Szimbólumok

A Roche PCR diagnosztikai termékek jelölésére a következő szimbólumokat használják.

37. táblázat A Roche PCR diagnosztikai termékek címkéjén használt szimbólumok

|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                 |                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Age/DOB</b> Kor vagy születési dátum                                                                                                                   | Nem a beteg közelében használható teszteszköz                                                                                   | <b>QS IU/PCR</b> QS-IU-k száma PCR-reakciónként; használja a QS-IU-k (nemzetközi egységek) reakciónkénti számát az eredmények számításához. |
| Segédsoftver                                                                                                                                              | Nem öntesztelő eszköz                                                                                                           | <b>SN</b> Sorozatszám                                                                                                                       |
| <b>Assigned Range [copies/mL]</b> Megadott tartomány (kópia/ml)                                                                                           | Forgalmazó<br>(Megjegyzés: Az alkalmazandó ország/régió a szimbólum alatt jelölhető meg.)                                       | <b>Site</b> Hely                                                                                                                            |
| <b>Assigned Range [IU/mL]</b> Megadott tartomány (IU/ml)                                                                                                  | Ne használja újra                                                                                                               | <b>Procedure Standard</b> Szokásos eljárás                                                                                                  |
| <b>EC REP</b> Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben                                                                                             | Nő                                                                                                                              | <b>STERILE EO</b> Etilén-oxiddal sterilizálva                                                                                               |
| <b>BARCODE</b> Vonalkód-adatlap                                                                                                                           | Csak IVD teljesítmény értékelésre                                                                                               | Sötétben tárolandó                                                                                                                          |
| <b>LOT</b> Lotszám                                                                                                                                        | <b>GTIN</b> Globális kereskedelmi cikkszám                                                                                      | Hőmérsékletkorlát                                                                                                                           |
| Biológiai veszély                                                                                                                                         | Importőr                                                                                                                        | Vizsgálatdefiníciós fájl                                                                                                                    |
| <b>REF</b> Katalógusszám                                                                                                                                  | <b>IVD</b> <i>In vitro</i> diagnosztikai felhasználásra                                                                         | Felfelé nézzon                                                                                                                              |
| CE megfelelési jelzés: ez az eszköz megfelel az <i>in vitro</i> diagnosztikai felhasználású orvostechnikai eszközök CE jelölésére vonatkozó előírásoknak. | <b>LLR</b> Megadott tartomány alsó határa                                                                                       | <b>Procedure UltraSensitive</b> Ultraérzékeny eljárás                                                                                       |
| <b>Collect Date</b> Adatgyűjtés                                                                                                                           | Férfi                                                                                                                           | <b>UDI</b> Egyedi eszközazonosítás                                                                                                          |
| Olvassa el a használati útmutatót                                                                                                                         | Gyártó                                                                                                                          | <b>ULR</b> Megadott tartomány felső határa                                                                                                  |
| Tartalma <n> vizsgálathoz elegendő                                                                                                                        | <b>CONTROL -</b> Negatív kontroll                                                                                               | <b>Urine Fill Line</b> Eddig töltendő vizelettel                                                                                            |
| <b>CONTENT</b> A készlet tartalma                                                                                                                         | Nem steril                                                                                                                      | <b>Rx Only</b> Csak az USA-ban: Az USA szövetségi törvényei értelmében az eszköz csak orvos részére vagy rendelvényére adható ki.           |
| <b>CONTROL</b> Kontroll                                                                                                                                   | Beteg neve                                                                                                                      | Lejárat dátuma                                                                                                                              |
| Gyártás napja                                                                                                                                             | Beteg száma                                                                                                                     |                                                                                                                                             |
| Beteg közelében használható teszteszköz                                                                                                                   | Itt válassza le                                                                                                                 |                                                                                                                                             |
| Öntesztelő eszköz                                                                                                                                         | <b>CONTROL +</b> Pozitív kontroll                                                                                               |                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                           | <b>QS copies / PCR</b> QS-kópiák száma PCR-reakciónként; használja a QS-kópiák reakciónkénti számát az eredmények számításához. |                                                                                                                                             |

## Technikai segítségnyújtás

Technikai segítségnyújtásért (segítségért) forduljon a helyi kirendeltséghez:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Gyártó és importőr

### 38. táblázat Gyártó és importőr



Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Készült az USA-ban



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

## Védjegyek és szabadalmak

Lásd: <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

## Szerzői jogok

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Hivatkozások

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158-68. PMID: 15602165.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20. PMID: 18802412.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-33. PMID: 18479498.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500. PMID: 18832247.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-7. PMID: 19207972.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52. PMID: 18096267.
7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1652-6. PMID: 18350595.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:553-62. PMID: 19072403.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9. PMID: 18722377.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1337-46. PMID: 19242792.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150:104-10. PMID: 19124811.
12. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
13. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
14. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008;134:405-15. PMID: 18242209.
16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80:63-71. PMID: 11339072.
17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.

18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. [https://clsi.org/media/1459/m29a4\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf). Accessed December 2, 2020.
21. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143:619-28.e1. PMID: 22643350.

## Dokumentumverzió

| Dokumentum verzióinformációi |                                                                                                                                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doc Rev. 3.1<br>12/2024      | Kibővült a <b>cobas</b> ® 6800/8800 rendszerek 2.0-s szoftververziójának adataival.<br>Esetleges kérdésével forduljon a Roche helyi képviselőjéhez. |