

cobas[®] Babesia

Til *in vitro*-diagnostik brug

cobas[®] Babesia – 480	P/N: 09040692190
cobas[®] Babesia Control Kit	P/N: 09040706190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Indholdsfortegnelse

Tilsigtet brug	4
Oversigt og forklaring af testen	4
Reagenser og materialer	7
cobas® Babesia-reagenser og -kontroller	7
cobas omni-reagenser til prøveforberedelse	10
Krav til opbevaring og håndtering af reagenser	11
Yderligere nødvendige materialer	12
Påkrævede instrumenter og software	12
Krav til forholdsregler og håndtering	13
Advarsler og forholdsregler	13
Håndtering af reagenser	14
God laboratoriepraksis	14
Indsamling, transport, opbevaring og pooling af prøver	15
Prøver fra levende donorer	15
Brugsanvisning	17
Automatisk prøvepipettering og -pooling (valgfrit)	17
Procedurebemærkninger	17
Kørsel af cobas® Babesia	17
Resultater	18
Kvalitetskontrol og validitet af resultater	18
Fortolkning af resultater	18
Begrænsninger ved procedurerne	19
Evaluerings af ikke-klinisk performance	20
Vigtige egenskaber for performance	20
Detektionsgrænse (LoD)	20
Bekræftelse af genotype	22
Analytisk specificitet	22
Krydskontaminering	23
Systemfejlfrekvens	23

Evaluering af klinisk performance.....	24
Klinisk sensitivitet	24
Klinisk specificitet	24
Individuelle testresultater	24
Pools med 6 testresultater	26
Reproducerbarhed.....	27
Yderligere oplysninger.....	32
Vigtige testfunktioner	32
Symboler	33
Teknisk support.....	34
Producent og importør	34
Varemærker og patenter	34
Copyright.....	34
Referencer.....	35
Dokumentrevision	37

Tilsigtet brug

cobas® Babesia-testen til brug på **cobas® 6800** og **cobas® 8800 Systems** er en kvalitativ *in vitro*-nukleinsyrescreeningstest til direkte påvisning af *Babesia* (*B. microti*, *B. duncani*, *B. divergens* og *B. venatorum*) DNA og RNA i fuldblodsprøver fra individuelle humane donorer, herunder donorer af fuldblod og blodkomponenter og andre levende donorer. Testen er også beregnet til at screene organ- og vævsdonorer, når prøverne tages, mens donorhjertet stadig slår. Fuldblodsprøver fra alle donorer kan screenes som individuelle prøver eller i pools bestående af afmålte mængder af individuelle prøver.

Testen er ikke beregnet som en hjælp til diagnosticeringen af infektion med *Babesia*.

Testen er ikke beregnet til brug på prøver med navlestrengsblod.

Testen er ikke beregnet til brug på blodprøver fra afdøde.

Oversigt og forklaring af testen

Baggrund

Babesia er en parasitære protozo, som inficerer røde blodlegemer (RBC'er) og kan medføre en sygdom kaldet babesiose. Babesiose kan behandles med antibiotika og antiparasitære midler. Der findes ingen vaccine.¹

De fleste tilfælde af babesiose er symptomfrie, og symptomerne, hvis de forekommer, kan omfatte influenzalignende symptomer (feber, kulderystelser, sved, hovedpine, muskelsmerter, ledsmerter) og hæmolytisk anæmi eller trombocytopeni. Babesiose er potentielt livstruende hos patienter med aspleni, svækket immunforsvar (f.eks. som følge af cancer, lymfom eller AIDS (erhvervet immundefekt syndrom)), komorbiditet, som f.eks. lever- eller nyresygdom, eller patienter, som er over 50 år. Hos disse immunkompromitterede patienter kan babesiose medføre multiorgansvigt, dissemineret intravaskulær koagulation og dødsfald.¹

Der er identificeret mere hundrede arter af *Babesia*. Fire *Babesia*-arter kan forårsage sygdom hos mennesker: *B. microti*, *B. duncani*, *B. divergens* og *B. venatorum*. *Babesia* overføres som regel via et flåtbid (*Ixodes* spp.), men *Babesia* kan også overføres via transfusion eller fra mor til barn under graviditet eller fødsel. De *Ixodes* spp.-flåter, som bærer *Babesia*, findes i hele verden.² Størstedelen af de transfusionsforbundne tilfælde samt kliniske tilfælde i USA skyldes *Babesia microti*, og ca. 2 % af de rapporterede tilfælde skyldes *Babesia duncani*.³ *Ixodes ricinus* er den mest udbredte art i Europa, mens *I. persulcataus* og *I. ovatus* er de mest udbredte *Ixodes*-flåtarter i Asien.² Indtil videre har tilfælde med transfusionsoverført babesiose udelukkende været fundet i USA og Canada.⁴ *Babesia* er en af de mest almindelige former for transfusionsoverført infektion i USA.^{5,6} Der er rapporteret om humane *Babesia*-infektioner i Australien,¹ Belgien,⁸ Bolivia,⁹ Egypten,¹ Finland,¹ Frankrig,¹³ Italien,¹ Kina,¹⁰⁻¹² Mexico,¹⁴ Montenegro,¹ Norge,¹⁵ Polen,¹ Portugal,¹ Schweiz, Spanien,¹⁶ Sydafrika,¹ Tjekkiet,¹ Tyskland,¹ Ækvatorialguinea¹ og Østrig.^{7,1}

Babesiose kan overføres i områder, der ikke anses for at have høj risiko for overførsel af parasitten, fordi bloddonorer kan rejse til endemiske områder. Bloddonorer er muligvis ikke klar over, at de bærer parasitten, de kan have symptomfri parasitemi og kan være infektiøse i et år eller mere. Derudover er parasitten levedygtig i blodprodukter. Størstedelen af de transfusionsoverførte tilfælde er forbundet med erythrocytter (herunder leukoreducerede eller irradierede enheder), hvor en håndfuld tilfælde skyldes blodpladetransfusion fra fuldblod. Prospektiv testning af 89.153 bloddonationer i endemiske områder af USA gav en positivitetsprocent på 0,38 % for *Babesia*.¹⁷

Begrundelse for NAT-test

Babesia stammer som regel fra flåter men kan også overføres via transfusion.¹⁷ Klinikere kan overse diagnosen af transfusionsforbundet babesiose, da det kliniske billede er ikke-specifikt, og den brede fordeling af blodprodukter betyder, at der kan opstå tilfælde uden for områder med høj forekomst af *Babesia* og uden for sommerens højsæson for flåtbåren sygdom.

På samme måde som ved andre infektiøse sygdomme, som bloddonationer screenes for, skal bloddonationer screenes med en sensitiv analyse for at detektere *Babesia*, så inficerede enheder kan afvises og kasseres. **cobas® Babesia** indeholder også en sensitiv og specifik metode til at detektere *Babesia* og derved yde ekstra beskyttelse mod transfusionsoverført *Babesia*-infektion for modtagere af donerede blodkomponenter eller -produkter og vil desuden forbedre sikkerheden i blodforsyningen.

Forklaring af testen

cobas® Babesia er en kvalitativ PCR-test til detektion af *Babesia* DNA og RNA og køres på **cobas® 6800 System** og **cobas® 8800 System**. **cobas® Babesia** detekterer fire arter af *Babesia*; *Babesia microti* (mest udbredt i USA), *Babesia duncani*, *Babesia divergens* (mest udbredt i Europa) og *Babesia venatorum*.

Principper for proceduren

cobas® Babesia er baseret på en fuldt automatiseret prøveforberedelse (ekstrahering af nukleinsyrer og oprensning) efterfulgt af PCR-amplifikation og detektion.

cobas® 6800/8800 Systems består af prøveforsyningsmodulet, transfermodulet, processeringsmodulet og analysemodulet. Automatiseret dataadministration udføres ved hjælp af **cobas® 6800/8800-softwaren**, som tilknytter testresultater til alle test som ikke-reaktive, reaktive eller invalide. Resultaterne kan gennemses direkte på systemets skærm og udskrives som en rapport.

Prøverne skal testes som individuelle prøver, eller de kan eventuelt testes i pools bestående af afmålte mængder af individuelle prøver. **cobas® Synergy-softwaren** med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD kan eventuelt bruges i et præanalytisk trin, hvis der skal foretages pooling.

Fuldblod kan indsamles i de tilhørende Roche-blodprøverør til fuldblod. Alternativt kan fuldblod, der er indsamlet i EDTA, evt. overføres manuelt til Roche-blodprøverør til fuldblod. Blodprøverøret til fuldblod indeholder et proprietært additiv til at lysere celler i fuldblodet, hvilket frigiver og bevarer nukleinsyrer. Røret med det lyserede fuldblod er det primære rør på det analyseinstrument, hvor de universelle prøveforberedelsestrin skal udføres af **cobas® 6800/8800 Systems**.

Armored intern kontrol-RNA-molekyler (IC) tilsættes under den universelle prøveforberedelse og fungerer som prøveforberedelse og kontrol af amplifikations-/detektionsprocessen. Testen bruger også to eksterne kontroller: en positiv og en negativ kontrol. Udover prøvelyseringen og frigivelsen af nukleinsyrer, som opstår i det primære rør, frigives nukleinsyrer også ved tilsætning af proteinase og lysisreagens i prøven og kontrollerne. De frigivne nukleinsyrer binder sig til siliciumoverfladen i de magnetiske glaspartikler, som er tilsat i prøven. Ubundne stoffer og urenheder, som f.eks. denaturerede proteiner, cellepartikler og potentielle PCR-hæmmere (som f.eks. hæmoglobin), fjernes med efterfølgende vaskereagenstrin, og oprensede nukleinsyrer elueres fra glaspartiklerne med elueringsbuffer ved høj temperatur.

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyre fra donorprøven opnås ved brug af specifikke forward og reverse primere, som er udvalgt blandt de bedst konserverede regioner i target-nukleinsyren. Der anvendes et termostabilt DNA-polymerase-enzym til både revers transkription og amplifikation. Master mix'et indeholder deoxyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoxythymidin-trifosfat (dTTP), som inkorporeres i det nyligt syntetiserede DNA (amplikon).¹⁸⁻²⁰ Ethvert kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kørsler ødelægges af AmpErase-enzymet [uracil-N-glycosylase], som er inkluderet i PCR-mixet, ved opvarmning under den første termiske cyklus. Nyligt dannede amplikoner ødelægges dog ikke, da AmpErase-enzymet inaktiveres, når det udsættes for temperaturer over 55 °C.

cobas® Babesia master mix'et indeholder detektionsprober, som er specifikke for *Babesia* og IC-nukleinsyre. De specifikke *Babesia*- og IC-detektionsprober markeres hver især med én af to entydige fluorescensfarver, der fungerer som et rapportfarvestof. Hver probe har også en sekundær farve, der fungerer som et quencherfarvestof. De to rapportfarvestoffer måles ved definerede bølgelængder og giver således mulighed for detektion og diskrimination af det amplificerede *Babesia*-target og IC'en.^{21, 22} Når fluorescenssignalet ikke er bundet til target-sekvensen, undertrykkes det i de intakte prober af et quencherfarvestof. Under PCR-amplifikationstrinnet medfører hybridiseringen af proberne til den specifikke enkeltstrandede DNA-template en kløvning vha. 5' til 3'-nukleaseaktiviteten i DNA-polymerasen, hvilket resulterer i separation af rapport- og quencherfarvestofferne og derved generering af et fluorescenssignal. For hver PCR-cyklus genereres øgede mængder af kløvede prober, og det samlede signal fra rapportfarvestoffet forøges tilsvarende. Da de to specifikke rapportfarvestoffer måles ved definerede bølgelængder, er samtidig detektion og diskrimination af det amplificerede *Babesia*-target og IC'en mulig.

Reagenser og materialer

cobas® Babesia-reagenser og -kontroller

Alle uåbnede reagenser og kontroller skal opbevares som anbefalet i Tabel 1 til Tabel 4.

Tabel 1 cobas® Babesia

cobas® Babesia		
Opbevares ved 2-8 °C. Kassette med 480 tests (P/N 09040692190)		
Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit 480 tests
Proteinaseopløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % (w/v) proteinase, glycerol EUH210: Sikkerhedsdatablad kan på anmodning rekvireres. EUH208: Indeholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan udløse allergisk reaktion.	38 ml
Intern kontrol (IC)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % armored intern kontrol-RNA-konstruktion (ikke-smitsomt RNA indkapslet i MS2-bakteriofag), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	38 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % methyl-4 hydroxybenzoat	38 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	14,5 ml
Babesia Master Mix-reagens 2 (MMX-R2)	Tricin-buffer, kaliumacetat, glycerol, 18 % dimethylsulfoxid, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,14 % dATP, dGTP, dCTP, dUTPs, < 0,01 % upstream- og downstream-primere til <i>Babesia</i> og intern kontrol, < 0,01 % fluorescensmærkede <i>Babesia</i> -prober, < 0,01 % fluorescensmærket probe til intern kontrol, < 0,01 % oligonukleotid aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase, < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt), < 0,1 % natriumazid	17,5 ml

Tabel 2 cobas® Babesia Control Kit**cobas® Babesia Control Kit**

Opbevares ved 2-8 °C.
(P/N 09040706190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
Babesia Positive Control (Babesia (+) C)	< 0,001 % syntetisk (armored) <i>Babesia</i> RNA indkapslet i MS2-bakteriofag proteinkappe, normalt humant plasma, <i>Babesia</i>-DNA og -RNA, som ikke kan detekteres ved hjælp af PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	10,4 ml (16 × 0,65 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H412: Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurennet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmodtagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på 5-chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof.

Tabel 3 cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Opbevares ved 2-8 °C.
(P/N 09051554190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
Negativ kontrol med normalt humant plasma (NHP-NC)	Normalt humant plasma, <i>Babesia</i>-DNA og -RNA, som ikke kan detekteres ved hjælp af PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	16 ml (16 × 1 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P272: Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P362 + P364: Alt tilsmudset tøj tages af og vaskes inden genanvendelse. P501: Indholdet/beholderen bortskaffes til et godkendt affaldsmottagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på 5-chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farligt stof.

cobas omni-reagenser til prøveforberedelse

Tabel 4 cobas omni-reagenser til prøveforberedelse*

Reagenser	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glaspartikler, tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tests	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (w/w) guanidin-thiocyanat***, 5 % (w/v) polidocanol***, 2 % (w/v) dithiothreitol***, natriumcitratdihydrat	4 × 875 ml	 FARE H302 + H332: Farlig ved indtagelse eller indånding. H314: Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. H411: Giftig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. EUH032: Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P304 + P340 + P310: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. Ring til en GIFTINFORMATION/læge. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØJNE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P391: Udslip opsamles. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutan-2,3-diol
cobas omni Wash Reagent (WASH) Opbevares ved 15-30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Disse reagenser er ikke inkluderet i cobas® Babesia-testkittet. Se listen over yderligere påkrævede materialer (Tabel 7).

** Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

*** Biologisk farligt stof.

Krav til opbevaring og håndtering af reagenser

Åbnede reagenser skal opbevares og håndteres som angivet i Tabel 5 og Tabel 6.

Når reagenserne ikke er indsat på **cobas®** 6800/8800 Systems, skal de opbevares ved den temperatur, der er angivet i Tabel 5.

Tabel 5 Opbevaring af reagenser (når reagenset ikke er på systemet)

Reagens	Opbevaringstemperatur
cobas® Babesia – 480	2-8 °C
cobas® Babesia Control Kit	2-8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

Reagenser, der er indsat på **cobas®** 6800/8800 Systems, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges af systemet. Systemet giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser, der vist i Tabel 6, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Tabel 6 giver brugeren mulighed for at få et indblik i de betingelser for reagenshåndtering, der håndhæves af **cobas®** 6800/8800 Systems.

Tabel 6 Udløbsbetingelser for reagenser som håndhæves af **cobas®** 6800/8800 Systems

Reagens	Udløbsdato for kittet	Holdbarhed for åbent kit	Antal kørsler, som dette kit kan bruges i	Holdbarhed på systemet (samlet tid på systemet uden for køleskab)
cobas® Babesia – 480	Dato ikke overskredet	60 dage fra første brug	Maks. 20 kørsler	Maks. 20 timer
cobas® Babesia Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas® NHP Negative Control Kit	Dato ikke overskredet	Ikke relevant ^a	Ikke relevant	Maks. 10 timer
cobas omni Lysis Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni MGP Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Specimen Diluent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant
cobas omni Wash Reagent	Dato ikke overskredet	30 dage fra indsætning*	Ikke relevant	Ikke relevant

^a Reagenser til engangsbrug

* Tiden måles fra første gang, det pågældende reagens indsættes på **cobas®** 6800/8800 Systems.

Yderligere nødvendige materialer

Tabel 7 Materialer og forbrugsartikler til brug på **cobas®** 6800/8800 Systems

Materiale	P/N
Roche Whole Blood Collection Tube	08827907001
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Pose til fast affald og beholder til fast affald eller Pose til fast affald med indsats og kit med plastikbeholder	07435967001 og 07094361001 eller 08030073001 og 08387281001
Pose til fast affald med indsats (sæt med 20)	08030073001
Beholder til fast affald eller Pose til fast affald med indsats	07094361001 eller 08030073001

Påkrævede instrumenter og software

cobas® 6800/8800-softwaren og **cobas®** Babesia-analysepakken skal være installeret på instrumentet eller instrumenterne. IG-serveren (Instrument Gateway-serveren) følger med systemet. **cobas® Synergy**-softwaren skal eventuelt installeres.

Tabel 8 Instrumenter

Udstyr	P/N
cobas® 6800 System (flytbar systemopsætning)	05524245001 og 06379672001
cobas® 6800 System (fast)	05524245001 og 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Prøveforsyningsmodul	06301037001
Indstilling for pipettering og pooling	P/N
Elektronisk licens til cobas® Synergy -software (cobas® 6800/8800 Systems)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STAR/let IVD	04872649001

Se brugerassistenten til **cobas®** 6800/8800 Systems eller brugerassistenten til **cobas® Synergy**-softwaren for at få yderligere oplysninger om primære og sekundære rør, der er godkendt på instrumentet.

Bemærk! Kontakt den lokale Roche-repræsentant for at få en detaljeret ordreliste til prøveracks, racks til clottede spidser og rackbakker, der er godkendt på instrumenterne.

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som ved alle testprocedurer er det vigtigt med god laboratoriepraksis, for at analysen skal kunne fungere korrekt. På grund af testens høje sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser og amplifikationsblandinger kontamineres.

- Kun til *in vitro*-diagnostik brug.
- Alle prøver skal håndteres som smittefarligt materiale ved brug af gode laboratorieprocedurer som dem, der er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{23, 24} Denne procedure må kun udføres af medarbejdere, der er uddannet i håndtering af smittefarligt materiale og i brugen af cobas® Babesia og cobas® 6800/8800 Systems og (eventuelt) Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD med cobas® Synergy-softwaren.
- Alt materiale, der stammer fra mennesker, skal betragtes som potentielt smittefarligt og skal håndteres med generelle sikkerhedsforanstaltninger. Hvis der spildes materiale, skal det berørte område straks desinficeres med en nyfremstillet 0,6 % opløsning af natriumhypoklorit i destilleret eller deioniseret vand, eller de relevante procedurer for laboratoriet følges.
- cobas® Babesia Control Kit og cobas® NHP Negative Control Kit indeholder plasma, der stammer fra humant blod. Test af normalt humant plasma med PCR-metoder påviste heller ikke forekomst af *Babesia*-DNA og -RNA. Ingen kendte testmetoder kan helt udelukke, at produkter, der stammer fra humant blod, kan overføre smitstoffer.
- Additivet i Roche-blodprøverør til fuldblod indeholder guanidinhydroklorid. Undgå direkte kontakt mellem guanidinhydroklorid og natriumhypoklorit (blegemiddel) eller andre stærkt reaktive reagenser som syrer eller baser. Disse blandinger kan frigive en giftig gas. Rengør med egnet laboratorierengøringsmiddel og vand, hvis der spildes additiv, som indeholder guanidinhydroklorid. Hvis det spildte additiv indeholder potentielt smittefarlige stoffer, skal det berørte område FØRST rengøres med laboratorierengøringsmiddel samt vand og derefter med 0,6 % natriumhypoklorit.
- Det anbefales at bruge sterile engangspipetter og nukleasefri pipettespidser. Brug kun medfølgende eller specificerede forbrugsartikler for at sikre testens optimale performance.
- Følg de angivne procedurer og retningslinjer nøje, så testen udføres korrekt. Eventuelle afvigelser fra procedurerne og retningslinjerne kan påvirke den optimale performance af testen.
- Der kan forekomme falsk-positive resultater, hvis krydskontaminering ikke kontrolleres tilstrækkeligt under håndtering og behandling af prøver.
- Informer den lokale kompetente myndighed og producent om eventuelle alvorlige hændelser, der måtte opstå ved brug af denne analyse.

Håndtering af reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i overensstemmelse med god laboratoriepraksis for at undgå kryds-kontaminering af prøver eller kontroller.
- Inspicer hver reagenskassette, diluent, lysisreagens og vaskereagens visuelt før brug for at sikre, at der ikke er tegn på utætheder. Materialet må ikke anvendes til test, hvis der er tegn på utætheder.
- **cobas omni** Lysis Reagent indeholder guanidinthiocyanat, der er et potentielt farligt kemikalie. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger.
- Additivet i Roche-blodprøverør til fuldblod indeholder guanidinhydroklorid, der er et potentielt farligt kemikalie. Undgå, at dette additiv kommer i kontakt med huden, øjnene eller slimhinderne. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger.
- **cobas®** Babesia-kits, **cobas omni** MGP Reagent og **cobas omni** Specimen Diluent indeholder natriumazid som konserveringsmiddel. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger. Hvis disse reagenser spildes, fortyndes der med vand, før de tørres op.
- **cobas omni** Lysis Reagent, som indeholder guanidinthiocyanat, må ikke komme i kontakt med natriumhypoklorit (blegemiddel). Denne blanding kan danne en meget giftig gas.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS'er) ved henvendelse til den lokale Roche-repræsentant.
- Alt materiale, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.

God laboratoriepraksis

- Brug ikke mundpipettering.
- Der må ikke spises, drikkes eller ryges i de angivne arbejdsområder.
- Anvend beskyttelseshandsker, særligt arbejdstøj og øjenbeskyttelse ved håndtering af prøver og reagenser. Handskerne skal skiftes mellem håndtering af prøver og **cobas®** Babesia-kit og **cobas omni**-reagenser for at forhindre kontaminering. Undgå at kontaminere handsker ved håndtering af prøver og kontroller. Skift handsker, hvis de kontamineres af prøve, kontrol eller reagenser.
- Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser og efter aftagning af handskerne.
- Rengør og desinficer alle arbejdsflader i laboratoriet grundigt med en nyfremstillet 0,6 % opløsning af natriumhypoklorit i deioniseret eller destilleret vand. Tør overfladen efter med 70 % ethanol.
- Hvis der spildes materiale på **cobas®** 6800/8800 instrumenterne, skal anvisningerne i brugerassistancen til **cobas®** 6800/8800 Systems følges for korrekt rengøring og dekontaminering af instrumentoverfladerne.

Indsamling, transport, opbevaring og pooling af prøver

Bemærk! Alle prøver og kontroller skal håndteres som potentielt smittefarlige.

Opbevar alle donorprøver ved de angivne temperaturer.

Prøvernes stabilitet påvirkes af forhøjede temperaturer.

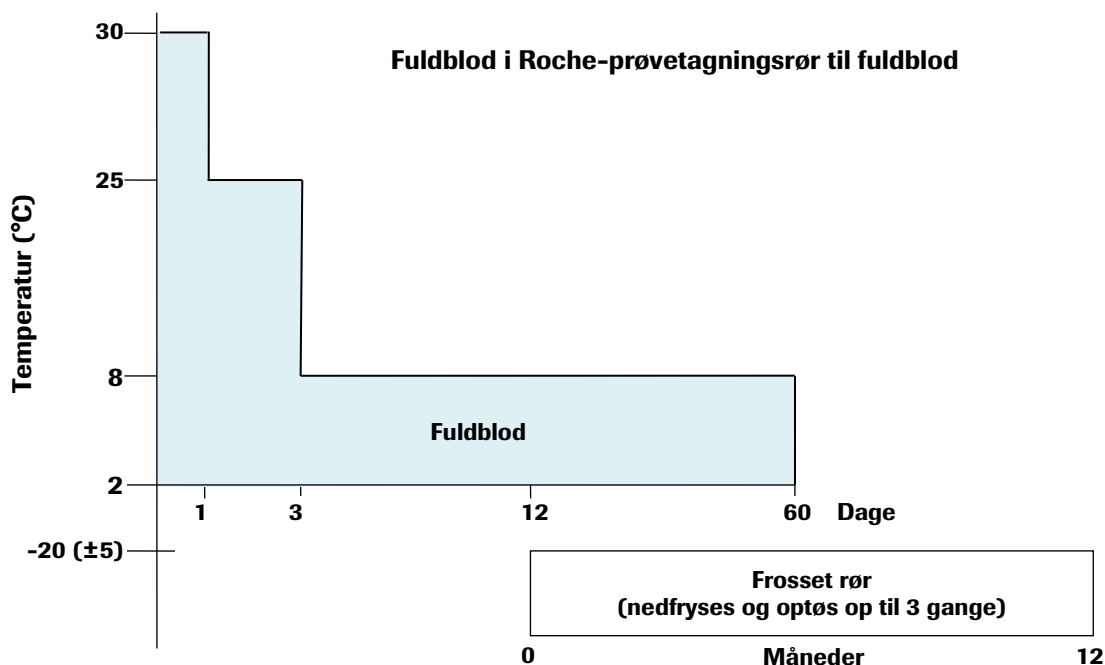
Centrifuger prøverne ved 1.000 rcf (relative centrifugal force) i 2 minutter.

Prøver fra levende donorer

- Fuldblod, der er indsamlet i Roche-blodprøverør til fuldblod, kan bruges sammen med cobas® Babesia. Følg rørproducentens instruktioner, hvad angår håndtering og centrifugering.
- Fuldblod, der er indsamlet i Roche-blodprøverør til fuldblod, kan opbevares i op til 60 dage under følgende forhold:
 - Ved opbevaring over 8 °C kan prøverne opbevares i 72 timer ved op til 25 °C og op til 30 °C i 24 timer inden for de 72 timer.

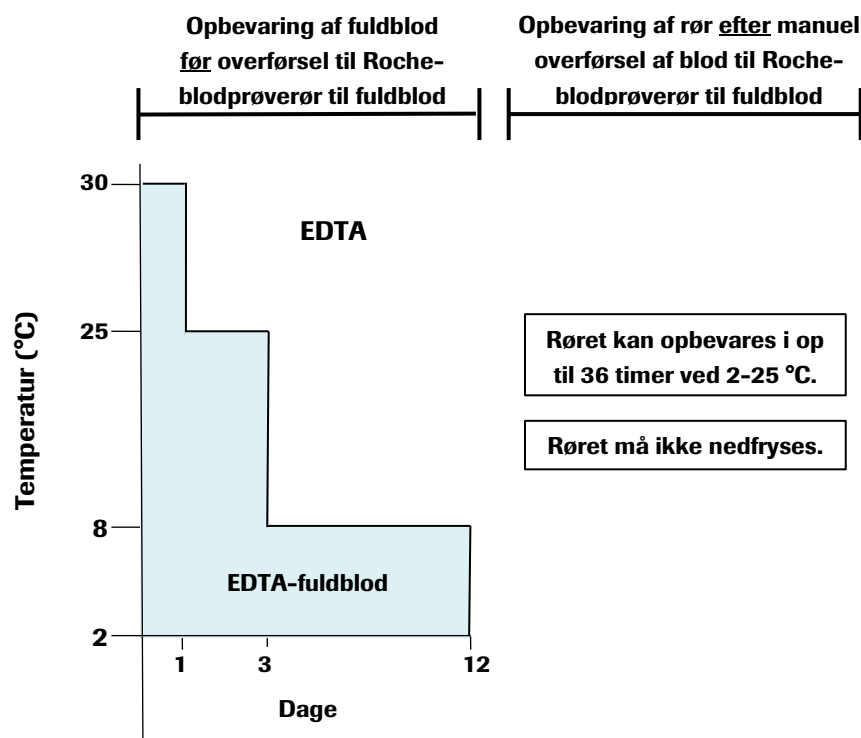
Udover ovennævnte forhold opbevares prøverne ved 2-8 °C. Roche-prøvetagningsrør til fuldblod kan desuden opbevares inden for de første 12 dage efter prøvetagning i op til 12 måneder ved -20 °C (±5 °C) med tre nedfrysninger/optøninger. Se Figur 1.

Figur 1 Prøveopbevaringsforhold for prøver, der er indsamlet i Roche-prøvetagningsrør til fuldblod



- Hvis Roche-blodprøverør til fuldblod fra en donor ikke er tilgængeligt til testning (f.eks. hvis røret er beskadiget, eller hvis fuldblodet ikke blev indsamlet ved hjælp af Roche-blodprøverør til fuldblod), kan fuldblod, der er indsamlet i EDTA, bruges sammen med **cobas® Babesia**.
- Før testning med **cobas® Babesia** skal 1,1 ml EDTA-fuldblod **overføres manuelt** til Roche-blodprøverør til fuldblod.
- Fuldblod, der er indsamlet i EDTA, kan opbevares i op til 12 dage før fortynding i Roche-blodprøverør til fuldblod under følgende forhold:
 - Ved opbevaring over 8 °C kan prøverne opbevares i 72 timer ved op til 25 °C og op til 30 °C i 24 timer inden for de 72 timer.
 - Udover ovennævnte forhold skal prøverne opbevares ved 2-8 °C. Se Figur 2.
- Efter fortynding i prøvetagningsrøret til fuldblod kan røret opbevares i op til 36 timer ved 2-25 °C.

Figur 2 Prøveopbevaringsforhold for prøver fra levende donorer, der er indsamlet i EDTA



- Hvis prøverne skal sendes, skal de pakkes og mærkes i overensstemmelse med de gældende nationale og/eller internationale bestemmelser for transport af prøver og ætiologiske stoffer.

Brugsanvisning

Automatisk prøvepipettering og -pooling (valgfrit)

cobas® Synergy-softwaren med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet kan bruges som en valgfri komponent til cobas® 6800/8800 Systems til automatisk pipettering og pooling af afmålte mængder af flere primære prøver i én pooleet prøve. Se brugerassistancen til cobas® Synergy-softwaren for at få flere oplysninger.

Procedurebemærkninger

- Brug ikke cobas® Babesia-reagenser, cobas® Babesia Control Kit, cobas® NHP Negative Control Kit eller cobas omni-reagenser efter deres udløbsdatoer.
- Genanvend ikke forbrugsartikler. De er kun beregnet til engangsbrug.
- Se brugerassistancen til cobas® 6800/8800 Systems eller brugerassistancen til cobas® Synergy-softwaren som relevant for at få oplysninger om de mulige pooling-procedurer.

Kørsel af cobas® Babesia

Testproceduren er beskrevet i detaljer i brugerassistancen til cobas® 6800/8800 Systems, eller se brugerassistancen til cobas® Synergy-softwaren som relevant for at få oplysninger om de mulige pooling-procedurer. Figur 3 nedenfor opsummerer proceduren.

Figur 3 cobas® Babesia-testprocedure

1	Pipettering og pooling
2	Opret ordre
3	Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet: • Genopfyld vaskereagens, lysisreagens og diluent • Genopfyld processeringsplader og amplifikationsplader • Genopfyld magnetiske glaspartikler • Genopfyld testspecifikke reagenser • Genopfyld kontrolkassetter • Genopfyld rack med spidser • Udskift rack til clottede spidser
4	Start kørsel: • Indsæt rackene med prøver • Vælg startknappen på brugergrænsefladen
5	Gennemse og eksportér resultater
6	Udtag forbrugsartikler: • Fjern amplifikationsplader fra analysemodulet • Udtag tomme kontrolkassetter • Tøm fast affald • Tøm flydende affald

Resultater

cobas® 6800/8800 Systems detekterer automatisk *Babesia*-nukleinsyre for prøverne og kontrollerne samtidigt.

Kvalitetskontrol og validitet af resultater

- Der behandles én negativ kontrol [(-) C] og én positiv kontrol [Babesia (+) C] med hver batch.
- I cobas® 6800/8800-softwaren og/eller -rapporten kontrolleres for markeringer og deres tilhørende resultater for at sikre, at batchen er valid.
- Batchen er valid, hvis der ingen flag vises for begge kontroller.

Resultater erklæres automatisk invalide af cobas® 6800/8800-softwaren på baggrund af fejl i negative og positive kontrol.

Kontrolmarkeringer

Tabel 9 Kontrolmarkeringer for negative og positive kontroller

Negativ kontrol	Markering	Resultat	Fortolkning
(-) C	Q02	Invalid	Hele batchen er invalid, hvis resultatet for (-) C er invalid.
Positiv kontrol	Markering	Resultat	Fortolkning
Babesia (+) C	Q02	Invalid	Hele batchen er invalid, hvis resultatet for Babesia (+) C er invalid.

For invalide batches skal man gentage testen af hele batchen, herunder prøver og kontroller.

Fortolkning af resultater

For valide batches skal hver enkelt prøve kontrolleres for flag i cobas® 6800/8800-softwaren og/eller -rapporten. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- En valid batch kan inkludere både valide og invalide resultater af donorprøver afhængigt af de flag, der er genereret for de enkelte prøver.
- Prøveresultater er kun valide, hvis den pågældende positive kontrol og den negative kontrol i den tilsvarende batch er valide.

To parametre måles samtidigt for hver prøve: *Babesia* og den interne kontrol. De endelige prøveresultater for cobas® Babesia-testen rapporteres af softwaren. Udover de overordnede resultater vises det individuelle target-resultat i cobas® 6800/8800-softwaren og skal fortolkes på følgende måde:

Tabel 10 Target-resultater til individuel target-resultatfortolkning

Target-resultater	Fortolkning
Babesia Non-Reactive	Der er ikke detekteret noget signal for <i>Babesia</i> , og IC-signalet er detekteret.
Babesia Reactive	Target-signal detekteret for <i>Babesia</i> , og IC-signalet kan være detekteret.
Invalid	Target- og internt kontrolsignal er ikke detekteret.

Ved brug af cobas® Synergy-softwaren skal gennemgangen af den endelige resultatberegning udføres ved hjælp af cobas® Synergy-softwaren.

Begrænsninger ved procedureerne

- **cobas® Babesia** er kun evalueret til brug sammen med **cobas® Babesia Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** og **cobas omni Wash Reagent** til brug på **cobas® 6800/8800 Systems**.
- Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer til prøvetagning, -opbevaring og -håndtering.
- Detektion af *Babesia*-DNA og- RNA er afhængig af antallet af *Babesia*-inficerede røde blodlegemer, der findes i prøven, og kan påvirkes af prøveindsamling, -opbevaring og -håndtering, patientfaktorer (f.eks. alder, tilstedeværelse af symptomer) og/eller infektionsstadiet samt pool-størrelsen.
- Mutationer i de bedst konserverede regioner af et *Babesia*-gen, der er dækket af **cobas® Babesia**, kan påvirke primere og/eller probebinding, hvilket medfører manglende evne til at detektere tilstedeværelsen af *Babesia*-organismen.
- På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at påvise teknologiske forskelle, før der skiftes fra én teknologi til en anden. Brugerne bør følge de aktuelle politikker/procedurer.
- Performance er ikke fastlagt for blodprøver fra afdøde.

Evaluering af ikke-klinisk performance

Vigtige egenskaber for performance

Detektionsgrænse (LoD)

Detektionsgrænsen (LoD) for cobas® Babesia blev bestemt ved hjælp af følgende *Babesia*-inficerede røde blodlegemer (iRBC) fortyndet i humant fuldblod.

- *B. microti*-inficerede RBC'er blev indsamlet fra hamsterblod inficeret med *B. microti* (ATCC, *Babesia microti* Gray-stamme 30221).
- *B. duncani*-inficerede RBC'er blev indsamlet fra hamsterblod inficeret med *B. duncani* (ATCC, stamme PRA 302)
- *B. divergens*-inficerede RBC'er blev indsamlet fra nyligt inficeret fåreblod med *B. divergens* (Oniris, stamme B128)
- *B. venatorum*-inficerede RBC'er blev indsamlet fra nyligt inficeret fåreblod med *B. venatorum* (Oniris, stamme C201)

Stock-titeren blev leveret af producenten og blev tildelt som en procentvis parasitemi (*Babesia*-inficerede røde blodlegemer pr. ml, Giemsa-stamme).

For hvert stock af de inficerede røde blodlegemer blev 3 uafhængige fortyndingsserier forberedt i humant fuldblod. Før testning med cobas® Babesia blev hvert panelmedlem fortyndet i Roche-blodprøverøret til fuldblod, der indeholdt et præanalytisk kaotropisk reagens, et guanidinbaseret additiv, der bruges til at lysere cellerne i fuldblodet samt frigive og bevare nukleinsyrer.

Hver fortyndingsserie blev testet ved hjælp af tre forskellige lot af cobas® Babesia-kits med ca. 42 replikater pr. lot til i alt ca. 126 replikater pr. koncentration. For hver *Babesia*-art blev der brugt PROBIT-analyse på dataene kombineret på tværs af fortyndingsserier og reagenslot til at estimere LoD sammen med den nedre og øvre grænse for konfidensintervallerne på 95 % (Tabel 11). De reaktivitetsniveauer, der blev observeret i LoD-undersøgelser for *Babesia*, er opsummeret i Tabel 12 til Tabel 15.

Tabel 11 Resultater af PROBIT-analyse på LoD-data indsamlet med *Babesia*-inficerede røde blodlegemer i humant fuldblod

Analyt	Måleenheder	LoD	Nedre 95 % konfidensgrænse	Øvre 95 % konfidensgrænse
<i>Babesia microti</i>	iRBC/ml	6,1	5,0	7,9
<i>Babesia duncani</i>	iRBC/ml	50,2	44,2	58,8
<i>Babesia divergens</i>	iRBC/ml	26,1	22,3	31,8
<i>Babesia venatorum</i>	iRBC/ml	40,0	34,1	48,7

Tabel 12 Oversigt over reaktivitetsniveauer for *Babesia microti*

<i>Babesia</i>-koncentration (iRBC/ml)	Antal reaktive	Antal valide bestemmelser	% reaktive	95 % nedre konfidensgrænse (ensidet)
11,8	126	126	100,0 %	97,7 %
5,9	119	126	94,4 %	89,8 %
3,0	103	126	81,7 %	75,1 %
1,5	68	126	54,0 %	46,3 %
0,6	33	125	26,4 %	20,0 %

Tabel 13 Oversigt over reaktivitetsniveauer for *Babesia duncani*

<i>Babesia</i>-koncentration (iRBC/ml)	Antal reaktive	Antal valide bestemmelser	% reaktive	95 % nedre konfidensgrænse (ensidet)
80,0	126	126	100,0 %	97,7 %
40,0	115	126	91,3 %	86,0 %
20,0	47	126	37,3 %	30,1 %
10,0	8	126	6,3 %	3,2 %
5,0	2	126	1,6 %	0,3 %

Tabel 14 Oversigt over reaktivitetsniveauer for *Babesia divergens*

<i>Babesia</i>-koncentration (iRBC/ml)	Antal reaktive	Antal valide bestemmelser	% reaktive	95 % nedre konfidensgrænse (ensidet)
40,0	126	126	100,0 %	97,7 %
20,0	119	126	94,4 %	89,8 %
10,0	63	125	50,4 %	42,7 %
5,0	26	126	20,6 %	14,9 %
2,5	12	126	9,5 %	5,6 %

Tabel 15 Oversigt over reaktivitetsniveauer for *Babesia venatorum*

<i>Babesia</i>-koncentration (iRBC/ml)	Antal reaktive	Antal valide bestemmelser	% reaktive	95 % nedre konfidensgrænse (ensidet)
40,0	124	126	98,4 %	95,1 %
20,0	90	126	71,4 %	64,1 %
10,0	38	126	30,2 %	23,4 %
5,0	9	126	7,1 %	3,8 %
2,5	4	126	3,2 %	1,1 %

Bekræftelse af genotype

Performance for **cobas**® Babesia, hvad angår detektion af 4 arter af *Babesia*, blev bestemt ved at teste i alt 10 entydige kliniske prøver for *Babesia microti* og 3 *Babesia*-dyrkede isolater. Alle kliniske prøver blev kvantificeret sporbare i forhold til *Babesia microti* Roche Secondary Standard. Alle kliniske prøver blev testet ufortyndet og efter fortynding med *Babesia*-negativt humant fuldblod til $4 \times \text{LoD}$ af **cobas**® Babesia. Alle 3 *Babesia*-dyrkninger blev testet efter fortynding med *Babesia*-negativt humant fuldblod til $4 \times \text{LoD}$ af **cobas**® Babesia. Alle kliniske prøver og dyrkninger blev detekteret ufortyndet og/eller ved $4 \times \text{LoD}$.

Analytisk specificitet

Den analytiske specificitet af **cobas**® Babesia blev evalueret for krydsreaktivitet med 15 mikroorganismer ved 10^5 - 10^6 kopier, CFU eller IE/ml, som inkluderede 5 virale isolater, 1 parasit, 8 bakteriestammer og 1 gærisolat (Tabel 16). Mikroorganismer blev tilsat det Babesia-negative humane fuldblod og testet med og uden *Babesia* tilsat en koncentration på ca. $3 \times \text{LoD}$ af **cobas**® Babesia. De testede mikroorganismer krydsreagerer ikke med eller påvirker ikke **cobas**® Babesia-testen.

Tabel 16 Mikroorganismer testet for analytisk specificitet

Bakterier	Vira	Parasitter	Gær
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Hepatitis B-virus	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>	Hepatitis C-virus	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	Human immundefektvirus	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Parvovirus B19	-	-
<i>Borrelia burgdorferi</i>	West Nile-virus	-	-
<i>Borrelia hermsii</i>	-	-	-
<i>Borrelia parkeri</i>	-	-	-
<i>Borrelia recurrentis</i>	-	-	-

Analytisk specificitet – interfererende stoffer

Endogene interferensstoffer

Fuldblodsprøver med unormalt høje niveauer af triglycerider (33 g/l), hæmoglobin (≥ 20 g/dl), ukonjugeret bilirubin (0,2 g/l), albumin (60 g/l) og humant DNA (0,002 g/l) blev testet med og uden *Babesia* tilsat i en koncentration på $3 \times \text{LoD}$ af **cobas**® Babesia. Prøver, der indeholder disse endogene stoffer, udviste ikke interferens med **cobas**® Babesia-testens sensitivitet eller specificitet.

Eksogene interferensstoffer

Babesia-negative humane fuldblodsprøver, der indeholdt unormalt høje koncentrationer af lægemidler (Tabel 17), blev testet med og uden *Babesia* tilsat i en koncentration på $3 \times \text{LoD}$ af cobas® Babesia. Disse eksogene stoffer udviste ikke interferens med cobas® Babesia-testens sensitivitet eller specificitet.

Tabel 17 Koncentrationer af lægemidler tilsat i fuldblod

Navn på testet lægemiddel	Koncentration
Acetaminofen	1.324 µmol/l
Acetylsalicylsyre	3.620 µmol/l
Ascorbinsyre	342 µmol/l
Atorvastatin	600 µg Eq/l
Atovaquone	1.227 µmol/l
Azithromycin	15,3 µmol/l
Fluxetin	11,2 µmol/l
Ibuprofen	2.425 µmol/l
Loratadin	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxen	2.170 µmol/l
Paroxetin	3,04 µmol/l
Fenylefrin HCl	491 µmol/l
Sertralin	1,96 µmol/l

Krydskontaminering

Krydskontamineringsforholdet for cobas® Babesia blev bestemt ved at teste 237 replikater af *Babesia*-negativt humant fuldblod og 230 replikater af en *Babesia*-prøve med høj titer ved $1,00\text{E}+07$ partikler/ml. Undersøgelsen blev udført ved hjælp af cobas® 6800-systemet. I alt blev der udført 5 kørsler med positive og negative prøver i en checkerboard-konfiguration.

Alle 237 bestemmelser af den negative prøve var ikke-reaktive, hvilket medførte et krydskontamineringsforhold på 0 %. Det tosidede eksakte 95 % konfidensinterval var 0 % for den nedre grænse og 1,54 % for den øvre grænse [0 %: 1,54 %].

Systemfejlfrekvens

Systemfejlfrekvensen for cobas® Babesia blev bestemt ved at teste 180 bestemmelser af fuldblod tilsat *Babesia microti* i en target-koncentration på ca. $3 \times \text{LoD}$. Før testning med cobas® Babesia blev hvert panelmedlem fortyndet i Roche-blodprøverøret til fuldblod, der indeholdt en præanalytisk kaotropisk reagens. Undersøgelsen blev udført ved hjælp af cobas® 6800-systemet.

Resultaterne af denne undersøgelse viste, at alle bestemmelser var reaktive, hvilket medførte en generel systemfejlfrekvens på 0 %. Det tosidede eksakte 95 % konfidensinterval var 0 % for den nedre grænse og 2,03 % for den øvre grænse [0 %: 2,03 %].

Evaluering af klinisk performance

Klinisk sensitivitet

Den kliniske sensitivitet i **cobas**® Babesia blev evalueret ved hjælp af 203 individuelle prøver (131 kliniske prøver (*B. microti*) og 72 konstruerede prøver (*B. microti*, *B. duncani*, *B. venatorum* og *B. divergens*)), der blev bestemt til at være *Babesia*-positive baseret på NAT-testning. Prøverne var karakteriseret med en valideret in-house-NAT for *Babesia*, som brugte forskellige primere og prober end dem, der bruges i **cobas**® Babesia. Undersøgelsen blev udført i tre testlaboratorier, hvor hvert sted testede alle 203 prøver, både ufortyndede og fortyndede 1:6 (for at simulere pools af 6), ved hjælp af tre forskellige lot af **cobas**® Babesia.

Den kliniske sensitivitet for **cobas**® Babesia med ufortyndede prøver i denne undersøgelse var 100 % (tosidet 95 % konfidensinterval (CI): 98,2 % til 100 %), og med prøver fortyndet 1:6 var den 100 % (95 % CI: 98,2 % til 100 %) (Tabel 18).

Tabel 18 Klinisk sensitivitet af prøver bestemt som *Babesia*-positive

	Antal testede prøver	Antal reaktive prøver	Antal ikke-reaktive prøver	Sensitivitet (%)	Sensitivitet (95 % CI*)	
					Nedre grænse	Øvre grænse
Ufortyndet	203	203	0	100,0 %	98,2 %	100,0 %
1:6	203	203	0	100,0 %	98,2 %	100,0 %

* Nøjagtig Clopper-Pearson-metode

Klinisk specificitet

Den kliniske specificitet for **cobas**® Babesia blev evalueret ved at teste bloddonationer, der blev indsamlet på fem eksterne laboratorier. Der blev indsamlet prøver i stater i USA, som blev klassificeret som højendemiske, lavendemiske eller ikke endemiske for *Babesia*. Der blev brugt seks forskellige **cobas**® Babesia-reagenslot i denne undersøgelse. Den kliniske specificitet for **cobas**® Babesia blev beregnet som procentdelen (tosidet 95 % CI) af donorer med status som *Babesia*-negative, som havde ikke-reaktive **cobas**® Babesia-resultater. I alt blev 168.981 evaluerbare donationer testet som individuelle prøver. Størstedelen af evaluerbare donationer (143.939) blev indsamlet i højendemiske stater i USA.

Individuelle testresultater

Tabel 19 viser beregningen af den kliniske specificitet for **cobas**® Babesia for i alt 168.972 evaluerbare donationer med status som negative fra individuel testning samt for høj- og lavendemiske samt ikke endemiske stater i USA. Den overordnede kliniske specificitet for **cobas**® Babesia – på tværs af alle kategorier af endemisk forekomst for donationer, der blev testet individuelt – var 99,999 % (168.970/168.972; 95 % CI: 99,996 % til 100 %) (Tabel 19). Specificitetsresultaterne var tilsvarende – 99,999 % til 100 % – på tværs af de 3 kategorier af endemisk forekomst (ikke-endemisk samt lav- og højendemisk). En invalid frekvens på 0,49 % som følge af fejl i den interne kontrol, instrumentfejl, protokolafvigelser eller andre hændelser blev observeret for de individuelle prøver.

Tabel 19 Klinisk specificitet for **cobas®** Babesia – overordnet og efter *Babesia*-endemisk niveau

	Parameter	Samlet antal donationer med negativ status*	Resultat af cobas® Babesia		Estimat i procent (95 % nøjagtig CI)
			Reaktiv	Ikke-reaktiv	
Samlet	Klinisk specificitet	168.972	2	168.970	99,999 (99,996, 100,000)
Ikke-endemisk	Klinisk specificitet	10.824	0	10.824	100,000 (99,966, 100,000)
Lavendemisk	Klinisk specificitet	14.217	0	14.217	100,000 (99,974, 100,000)
Højendemisk	Klinisk specificitet	143.931	2	143.929	99,999 (99,995, 100,000)

Bemærk! Kun evaluerbare donationer er omfattet af denne opsummeringstabel. CI = tosidet eksakt binomialt konfidensinterval.

Tabel 20 viser sammenligningen af **cobas®** Babesia-resultater og donationsstatus for 168.981 evaluerbare donationer, overordnet og for de tre forskellige endemiske niveauer. Ni (af 11) **cobas®** Babesia-reaktive donationer blev bekræftet positive for *Babesia*, herunder 8 donationer, der blev indsamlet i stater i USA, som var bestemt som højendemiske for *Babesia*.

Tabel 20 Sammenligning af **cobas®** Babesia-resultater med donationsstatus efter endemisk forekomst – test af individuel donation

	Resultat af cobas® Babesia	Donationsstatus*		Samlet N
		Positiv n (%)	Negativ n (%)	
Samlet	Reaktiv	9 (100,000)	2 (0,001)	11
	Ikke-reaktiv	0 (0,000)	168.970 (99,999)	168.970
	I alt	9	168.972	168.981
Ikke-endemisk	Reaktiv	1 (100,000)	0 (0,000)	1
	Ikke-reaktiv	0 (0,000)	10.824 (100,000)	10.824
	I alt	1	10.824	10.825
Lavendemisk	Reaktiv	0 (0,000)	0 (0,000)	0
	Ikke-reaktiv	0 (0,000)	14.217 (100,000)	14.217
	I alt	0	14.217	14.217
Højendemisk	Reaktiv	8 (100,000)	2 (0,001)	10
	Ikke-reaktiv	0 (0,000)	143.929 (99,999)	143.929
	I alt	8	143.931	143.939

Bemærk! Kun evaluerbare donationer er omfattet af denne opsummeringstabel.

* Donationsstatus blev tildelt på baggrund af test af det reaktivitetsmønster, der blev observeret ved indeksdonation (oprindelig og yderligere indekstestning) og/eller baseret på opfølgende undersøgelsesresultater.

Pools med 6 testresultater

Den kliniske specificitet for **cobas® Babesia** for donationer, der blev testet i pools med seks (PP6), var samlet set på tværs af alle kategorier af endemisk forekomst 100 % (27.606/27.606; 95 % CI: 99,987 % til 100 %) (Tabel 21). Specificitetsresultaterne var de samme på tværs af de 3 kategorier af endemisk forekomst (ikke-endemisk samt lav- og højendemisk).

Tabel 21 Klinisk specificitet for **cobas® Babesia** – kun donationer, der blev testet i pools med kun 6 (donationsniveau)

Endemisk forekomst	Parameter	Samlet antal donationer med negativ status	cobas® Babesia-reaktiv	cobas® Babesia-ikke-reaktiv	Estimat i procent (95 % nøjagtig CI)
Ikke-endemisk	Klinisk specificitet	6.485	0	6.485	100,000 (99,943, 100,000)
Lavendemisk	Klinisk specificitet	5.834	0	5.834	100,000 (99,937, 100,000)
Højendemisk	Klinisk specificitet	15.287	0	15.287	100,000 (99,976, 100,000)
Samlet	Klinisk specificitet	27.606	0	27.606	100,000 (99,987, 100,000)

Bemærk! Kun evaluerbare donationer er omfattet af denne opsummeringstabel. CI = tosidet eksakt binomialt konfidensinterval.

Tabel 22 viser sammenligningen af **cobas® Babesia**-resultater og donationsstatus for 27.729 evaluerbare donationer, hvorfra der blev testet fuldblodsprøver i PP6.

Tabel 22 Sammenligning af **cobas® Babesia**-resultater med donationsstatus efter endemisk forekomst – pools med 6 (donationsniveau)

Resultat af cobas® Babesia	Donationsstatus positiv n (%)	Donationsstatus negativ n (%)	Samlet N
Samlet, reaktiv	7 (100,000)	0 (0,000)	7
Samlet, ikke-reaktiv	0 (0,000)	27.722 (100,000)	27.722
Samlet, i alt	7	27.722	27.729
Ikke-endemisk, reaktiv	0 (0,000)	0 (0,000)	0
Ikke-endemisk, ikke-reaktiv	0 (0,000)	6.590 (100,000)	6.590
Ikke-endemisk, i alt	0	6.590	6.590
Lavendemisk, reaktiv	0 (0,000)	0 (0,000)	0
Lavendemisk, ikke-reaktiv	0 (0,000)	5.845 (100,000)	5.845
Lavendemisk, i alt	0	5.845	5.845
Højendemisk, reaktiv	7 (100,000)	0 (0,000)	7
Højendemisk, ikke-reaktiv	0 (0,000)	15.287 (100,000)	15.287
Højendemisk, i alt	7	15.287	15.294

Bemærk! Kun evaluerbare donationer er omfattet af denne opsummeringstabel. I alt 116/27.729 (0,42 %) donationer blev testet individuelt (ikke i pools med 6) i ovenstående tabel.

Donationsstatus blev tildelt på baggrund af test af det reaktivitetsmønster, der blev observeret ved indekstdonation (oprindelig og yderligere indekstestning) og/eller baseret på opfølgende undersøgelsesresultater.

Tabel 23 opsummerer pool-reaktiviteten for de 4.610, der var kvalificeret som PP6. Ud af 4.610 PP6'er var 4.603 (99,85 %) pools ikke-reaktive, og 7 (0,15 %) var reaktive på **cobas**® Babesia. Ud af 7 reaktive pools var der 7 med en donationsstatus som positiv og 0 med en donationsstatus som negativ (falsk reaktiv). Den samlede poolspecificitet for **cobas**® Babesia var 100 % (4.603/4.603 pools; 95 % CI: 99,920 % til 100 %).

Tabel 23 Pool-reaktivitet hos frivillige bloddonorer

Kategori	Antal pools	Procentdel af testede pools
Pools testet i alt ^a	4610	100
Ikke-reaktive pools ^b	4603	99,8
Ikke-reaktive pools kun med negativ donationsstatus	4603	100
Ikke-reaktive pools med mindst én donation med positiv status	0	0
Reaktive pools ^b	7	0,2
Reaktive pools med mindst én donation med positiv status	7	100
Reaktive pools med donationsstatus som negativ (falsk-reaktive pools)	0	0

^a Bemærk: 37/4.610 pools havde < 6 donationer.

^b Donationsstatus blev tildelt på baggrund af test af det reaktivitetsmønster, der blev observeret ved indeksdonation (oprindelig og yderligere indekstestning) og/eller baseret på opfølgende undersøgelsesresultater.

For fuldblodsprøver, der blev testet i PP6, gav 260 (99,2 %) valide **cobas**® Babesia-batches 4.748 (99,00 %) valide resultater.

Reproducerbarhed

Reproducerbarheden af **cobas**® Babesia blev fastlagt ved at teste et panel med 13 medlemmer opdelt i ét negativt panel-medlem og 12 prøver, der var positive for én af hver af de fire *Babesia*-arter (*B. microti*, *B. duncani*, *B. divergens* og *B. venatorum*) i tre forskellige koncentrationer (ca. 0,5 ×, 1-2 × og ca. 3 × LoD **cobas**® Babesia for hver af de fire arter).

Operatører på hvert af de tre laboratorier udførte fem dages testning, hvor hvert af de tre lot af **cobas**® Babesia-reagenser og to valide panelkørsler (dvs. to batches, hvor hver batch bestod af ét panel og to uafhængige kontroller) blev udført pr. dag og gav op til 270 tests pr. panelmedlem af *Babesia*-arter ved hver af de tre koncentrationer.

Alle valide batches og testresultater blev analyseret ved at beregne procentdelen af reaktive testresultater for hvert panelmedlem [Tabel 24 (*B. microti*), Tabel 25 (*B. duncani*), Tabel 26 (*B. divergens*) og Tabel 27 (*B. venatorum*)]. Denne undersøgelse påviste, at **cobas**® Babesia til brug på **cobas**® 6800/8800 Systems viser reproducerbar performance på tværs af de variabler, der blev vurderet (lot, laboratorium, dag, batch og inden for batchen) til detektion af *Babesia*.

Tabel 24 Testresultater opsummeret efter lokalitet, lot, dag og batch (positive panelmedlemmer) – *Babesia microti*

<i>Babesia microti</i> - koncentration	Sted		Lot		Dag		Batch	
	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater
~0,5 × LoD	1	93,3 % (84/90)	1	87,8 % (79/90)	1	96,3 % (52/54)	1	94,8 % (128/135)
	2	96,7 % (87/90)	2	100 % (90/90)	2	94,4 % (51/54)	2	96,3 % (130/135)
	3	96,7 % (87/90)	3	98,9 % (89/90)	3	90,7 % (49/54)	-	-
	-	-	-	-	4	96,3 % (52/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (134/134)
	3	100,0 % (89/89)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (53/53)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Bemærk! LoD = detektionsgrænse.

Tabel 25 Testresultater opsummeret efter lokalitet, lot, dag og batch (positive panelmedlemmer) – *Babesia duncani*

<i>Babesia duncani</i> - koncentration	Sted		Lot		Dag		Batch	
	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater
~0,5 × LoD	1	46,7 % (42/90)	1	62,2 % (56/90)	1	66,7 % (36/54)	1	65,2 % (88/135)
	2	68,9 % (62/90)	2	54,4 % (49/90)	2	63,0 % (34/54)	2	61,5 % (83/135)
	3	74,4 % (67/90)	3	73,3 % (66/90)	3	57,4 % (31/54)	-	-
	-	-	-	-	4	64,8 % (35/54)	-	-
	-	-	-	-	5	64,8 % (35/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (53/53)	1	100,0 % (134/134)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (89/89)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (89/89)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (134/134)
	2	100,0 % (89/89)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (134/134)
	3	100,0 % (89/89)	3	100,0 % (89/89)	3	100,0 % (53/53)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (53/53)	-	-

Bemærk! LoD = detektionsgrænse.

Tabel 26 Testresultater opsummeret efter lokalitet, lot, dag og batch (positive panelmedlemmer) – *Babesia divergens*

<i>Babesia divergens</i> - koncentration	Sted		Lot		Dag		Batch	
	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater
~0,5 × LoD	1	35,6 % (32/90)	1	60,0 % (54/90)	1	55,6 % (30/54)	1	52,6 % (71/135)
	2	54,4 % (49/90)	2	28,9 % (26/90)	2	57,4 % (31/54)	2	52,6 % (71/135)
	3	67,8 % (61/90)	3	68,9 % (62/90)	3	46,3 % (25/54)	-	-
	-	-	-	-	4	51,9 % (28/54)	-	-
	-	-	-	-	5	51,9 % (28/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Bemærk! LoD = detektionsgrænse.

Tabel 27 Testresultater opsummeret efter lokalitet, lot, dag og batch (positive panelmedlemmer) – *Babesia venatorum*

<i>Babesia venatorum</i> - koncentration	Sted		Lot		Dag		Batch	
	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater	ID	% Reaktive resultater
~0,5 × LoD	1	95,6 % (86/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	95,6 % (86/90)	2	98,1 % (53/54)	2	97,0 % (131/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	96,3 % (52/54)	-	-
	-	-	-	-	5	98,1 % (53/54)	-	-
1-2 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-
~3 × LoD	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (90/90)	1	100,0 % (54/54)	1	100,0 % (135/135)
	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (90/90)	2	100,0 % (54/54)	2	100,0 % (135/135)
	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (90/90)	3	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	4	100,0 % (54/54)	-	-
	-	-	-	-	5	100,0 % (54/54)	-	-

Bemærk! LoD = detektionsgrænse.

Yderligere oplysninger

Vigtige testfunktioner

Prøvetype	Fuldblod i Roche-prøvetagningsrør til fuldblod
Påkrævet prøvemængde	850 µl*
Processeret prøvemængde	500 µl*

* Rør, der bruges til testning, kan have forskellige dødvolumener og kræve mere eller mindre minimumsvolumen. Kontakt Roche service for at få yderligere oplysninger.

Symboler

Følgende symboler anvendes på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter.

Age/DOB Alder eller fødselsdato



Hjælpesoftware

Assigned Range [copies/mL] Tildelt interval (kopier/mL)

Assigned Range [IU/mL] Tildelt interval (IE/mL)

EC REP Autoriseret repræsentant i EF



Barkodedataark

LOT

Batchkode



Biologisk fare

REF

Katalognummer



CE-overensstemmelsesmærkning: Denne enhed stemmer overens med de gældende krav for CE-mærkning af medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik

Collect Date Prøvetagningsdato



Se brugsanvisning



Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests

CONTENT

Indhold i pakning

CONTROL

Kontrol



Fremstillingsdato



Udstyr til patientnær test



Udstyr til selvtest



Udstyr, der ikke er til patientnær test



Udstyr, der ikke er til selvtest



Distributør
(Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet.)



Må ikke genbruges



Kvinder



Kun til evaluering af IVD-performance

GTIN

Global Trade Item Number



Importør

IVD

Medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik

LLR

Nedre grænse for tildelt interval



Mænd



Producent

CONTROL -

Negativ kontrol



Usteril



Patientnavn



Patientnummer



Riv her

CONTROL +

Positiv kontrol

QS copies / PCR

QS kopier pr. PCR-reaktion. Brug QS kopier pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.

QS IU/PCR

QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.

SN

Serienummer

Site

Sted

Procedure Standard

Standardprocedure

STERILE EO

Steriliseret med ethylenoxid



Opbevares mørkt



Temperaturbegrænsning



Testdefinitionsfil



Denne side op

Procedure UltraSensitive

Ultrasensitive-procedure

UDI

Unik udstyrsidentifikation

ULR

Øvre grænse for tildelt interval

Urine Fill Line

Urinpåfyldningslinje

Rx Only

Kun USA: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.



Sidste anvendelsesdato

Teknisk support

Kontakt den lokale afdeling for teknisk support (assistance):
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Producent og importør



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Fremstillet i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemærker og patenter

Dette produkt er underlagt et eller flere amerikanske patentnr. 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993 og 10358675 samt tilsvarende udenlandske patenter for hver af disse.

COBAS, COBAS OMNI og AMPERASE er varemærker, der tilhører Roche.

Varemærket "Armored RNA®" er ejet af Asuragen, Inc. og Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin® er et registreret varemærke tilhørende Rohm and Haas Company.

Alle øvrige produktnavne og varemærker tilhører deres respektive ejere.

Teknikken til forebyggelse af afsmitning i AmpErase-enzymet er omfattet af de amerikanske patentnr. 7,687,247, der tilhører Life Technologies og er licenseret til Roche Molecular Systems, Inc.

Se <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referencer

1. Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause PJ. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:357-370. PMID: 25999229
2. Reed SL, Davis CE. Introduction to parasitic infections. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, et al. Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20th ed., New York, NY: McGraw-Hill (accessed July 22, 2019).
3. Herwaldt BL, Linden JV, Bosserman E, Young C, Olkowska D, Wilson M. Transfusion-associated babesiosis in the United States: a description of cases. *Ann Intern Med*. 2011;155:509-519. PMID: 21893613
4. Leiby DA, O'Brien SF, Wendel S, Nguyen ML, Delage G, Devare SG, Hardiman A, Nakhasi HL, Saulea S, Bloch EM, Parasites WSo. International survey on the impact of parasitic infections: frequency of transmission and current mitigation strategies. *Vox Sang*. 2019;114:17-27. PMID: 30523642
5. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Babesiosis surveillance - 18 States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(27):505-509. PMID: 22785341
6. Leiby DA. Transfusion-Associated Babesiosis: Shouldn't We Be Ticked Off? *Ann Intern Med*. 2011;155:556-557
7. Hildebrandt A, Gray JS, Hunfeld KP. Human babesiosis in Europe: what clinicians need to know. *Infection*. 2013;41:1057-1072. PMID: 24104943
8. Lempereur L, Shiels B, Heyman P, Moreau E, Saegerman C, Losson B, Malandrini L. A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:96 e91-97. PMID: 25636942
9. Gabrielli S, Totino V, Macchioni F, Zuniga F, Rojas P, Lara Y, Roselli M, Bartoloni A, Cancrini G. Human Babesiosis, Bolivia, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:1445-1447. PMID: 27434696
10. Chen Z, Li H, Gao X, Bian A, Yan H, Kong D, Liu X. Human Babesiosis in China: a systematic review. *Parasitol Res*. 2019;118:1103-1112. PMID: 30770979
11. Huang S, Zhang L, Yao L, Li J, Chen H, Ni Q, Pan C, Jin L. Human babesiosis in Southeast China: A case report. *Int J Infect Dis*. 2018;68:36-38. PMID: 29355731
12. Zhou X, Xia S, Huang JL, Tambo E, Zhuge HX, Zhou XN. Human babesiosis, an emerging tick-borne disease in the People's Republic of China. *Parasit Vectors*. 2014;7:509. PMID: 25403908
13. Martinot M, Zadeh MM, Hansmann Y, Grawey I, Christmann D, Aguilon S, Jouglin M, Chauvin A, De Briel D. Babesiosis in immunocompetent patients, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:114-116. PMID: 21192869
14. Peniche-Lara G, Balmaceda L, Perez-Orsio C, Munoz-Zanzi C. Human Babesiosis, Yucatan State, Mexico, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:2061-2062. PMID: 30334701
15. Morch K, Holmaas G, Frolander PS, Kristoffersen EK. Severe human Babesia divergens infection in Norway. *Int J Infect Dis*. 2015;33:37-38. PMID: 25541295
16. Asensi V, Gonzalez LM, Fernandez-Suarez J, Sevilla E, Navascues RA, Suarez ML, Lauret ME, Bernardo A, Carton JA, Montero E. A fatal case of Babesia divergens infection in Northwestern Spain. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018;9:730-734. PMID: 29496491
17. Moritz ED, Winton CS, Tonnetti L, Townsend RL, Berardi VP, Hewins ME, Weeks KE, Dodd RY, Stramer SL. Screening for Babesia microti in the U.S. Blood Supply. *N Engl J Med*. 2016;375:2236-2245. PMID: 27959685
18. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-128. PMID: 2227421
19. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-493. PMID: 7845459

20. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, Kavli B, Alseth I, Krokan HE, Tainer JA. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-878. PMID: 7697717
21. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-417. PMID: 1368485
22. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994. PMID: 8908518
23. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc Rev. 1.0 06/2023	Første udgivelse.

Du kan finde rapporten med oversigten over sikkerhed og performance ved hjælp af følgende link:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>