

cobas[®] WNV

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] WNV – 192	P/N: 09171142190
cobas[®] WNV – 480	P/N: 09040927190
cobas[®] WNV Control Kit	P/N: 09040935190
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

Innholdsfortegnelse

Tiltenkt bruk	4
Oppsummering og forklaring av testen	4
Reagenser og materialer.....	7
cobas® WNV-reagenser og kontroller	7
cobas® omni-reagenser for prøvepreparering	10
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser	11
Krav til håndtering av reagenser for cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene	11
Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800/6800/8800-systemene.....	12
Instrumentering og programvare som kreves	13
Forholdsregler og krav til håndtering	14
Advarsler og forholdsregler	14
Håndtering av reagenser	14
God laboratoriepraksis	15
Prøvetaking, transport, oppbevaring og pooling.....	16
Prøver fra levende donor og diagnostiske prøver	16
Blodprøver fra avdøde	18
Bruksanvisning	19
Automatisert pipettering og pooling av prøver (valgfritt).....	19
Merknader til prosedyren.....	19
Kjøre cobas® WNV på cobas® 5800/6800/8800-systemene	19
Resultater	22
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere.....	22
Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4	22
Kontrollresultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4	22
Tolkning av resultater for cobas® 5800/6800/8800-systemene	23
Tolkning av resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere.....	23
Tolkning av resultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4.....	24
Repetisjonstesting av enkeltprøve(r) på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere.....	24

Repetisjonstesting av enkeltprøve(r) på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4	24
Testens begrensninger	25
Evaluering av analytisk ytelse	26
Systemekvivalens	26
Viktige ytelsesegenskaper.....	26
Deteksjonsgrense (LoD)	26
Reproduserbarhet	27
Inklusivitet	28
Analytisk spesifisitet.....	29
Analytisk spesifisitet – interfererende substanser	30
Korrelasjon	31
Systemfeil.....	31
Viktige ytelseskarakteristika – kadaverprøver.....	32
Sensitivitet.....	32
Spesifisitet	32
Reproduserbarhet	33
Evaluering av klinisk ytelse.....	34
Klinisk sensitivitet – testing av kjente prøver som er positive for vestnilfebervirus	34
Klinisk spesifisitet.....	34
Resultater av pooleet testing.....	34
Resultater av individuell testing.....	35
Reproduserbarhet.....	35
Tilleggsinformasjon	37
Viktige analysefunksjoner.....	37
Symboler.....	38
Teknisk støtte.....	39
Produsent og importør	39
Varemerker og patenter	39
Opphavsrett.....	39
Referanser.....	40
Dokumentrevisjon	42

Tiltenkt bruk

cobas® WNV-test til bruk på cobas® 5800/6800/8800-systemer er en kvalitativ *in vitro*-test til direkte påvisning av vestnilvirus (WNV)-RNA i humant plasma.

Denne testen skal brukes til å screene donorprøver for WNV-RNA i plasmaprøver fra individuelle humane donorer, inkludert donorer av fullblod og blodkomponenter, samt andre levende donorer. Denne testen er også beregnet på å brukes til screening av organ- og vevsdonorer når donorprøver tas mens donors hjerte fortsatt slår, og ved testing av avdøde donorer (hvor hjertet ikke slår).

Denne testen er ikke beregnet for bruk på prøver av navlestrengsblod.

Plasma fra alle donorer kan screenes som individuelle prøver. For donasjoner av fullblod og blodkomponenter kan plasmaprøver testes enkeltvis eller i pooler som består av alikvoter av individuelle prøver. For donasjoner fra avdøde (hvor hjertet ikke slår) organ- og vevsdonorer kan prøvene kun screenes som enkeltprøver.

Denne testen kan også brukes som et hjelpemiddel til å diagnostisere WNV i prøver fra personer som helsepersonell mistenker er smittet med WNV, eller til å screene personer med ukjent infeksjonsstatus for WNV.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Vestnilvirus (WNV) er et enkelttrådet, "positive-sense", arthropod-båret (arbovirus) RNA-virus som tilhører *Flaviviridae*-familien, genus *Flavivirus*, og serokompleks av japansk encefalittvirus.^{1,2} Serokomplekset av japansk encefalittvirus omfatter også japansk encefalittvirus, St. Louis encefalittvirus, Murray Valley encefalittvirus og Kunjin-virus (som nå er kjent for å være en WNV-variant).³⁻⁵ Fylogenetiske studier har identifisert to hovedgrener av WNV: gren 1 og gren 2. Stammer fra gren 1 finnes i Afrika, India, Australia og på den vestlige halvkule, og de har vært ansvarlige for nylige epidemier i Europa, Middelhavsområdet og Amerika. Stammer fra gren 2 har blitt rapportert i Afrika sør for Sahara⁶ og i senere tid Sør-Europa.^{7,8}

I likhet med andre arbovirus opprettholdes WNV i en enzootisk syklus mellom mygg som lever av blod og følsomme verter blant virveldyr (fugler).⁹ Fugler fungerer som en naturlig reservoarvert blant virveldyr, og mygg av genus *Culex* er de viktigste enzootiske vektorene for WNV, mens mennesker og pattedyr (f.eks. hester) er tilfeldige og vanligvis uaktuelle verter fordi de sjelden utvikler viremi med tilstrekkelig titer til å infisere artropodevektorene på en effektiv måte.^{2,9,10}

WNV er utbredt over hele Afrika, Midtøsten, Sør-Europa, Vest-Russland, Sørvest-Asia og Australia (Kunjin-subtype av WNV), på grunn av WNVs evne til å infisere en rekke mygg- og fuglearter.¹ Utbrudd hos mennesker, hovedsakelig forbundet med lettere febersykdommer, ble rapportert sjeldent i Israel og Afrika frem til midten av 1990-tallet.¹ Siden midten av 1990-tallet har nye virusstammer, sannsynligvis med afrikansk opprinnelse, ført til et økt antall infeksjoner i deler av Russland og Sør- og Øst-Europa, med store utbrudd av økt klinisk alvorlighetsgrad i Romania, Russland, Israel og Hellas.^{1,8,11} WNV sirkulerer nå i mange land på den vestlige halvkule, men bare USA og Canada har opplevd betydelig forekomst av sykdom hos mennesker.^{1,12}

WNV dukket først opp i USA i 1999 i New York City og spredte seg raskt over hele USA i årene som fulgte.¹³ WNV er nå endemisk i alle de 48 statene i USA som grenser til hverandre, samt i alle de kanadiske provinsene.¹ WNV har forårsaket de tre største arbovirale utbruddene av nevroinvasiv sykdom (encefalitt, hjernehinnebetennelse eller akutt slapp lammelse) som noensinne er registrert i USA, med nesten 3000 tilfeller av nevroinvasiv sykdom hvert år i 2002, 2003 og 2012.¹ Høy virusaktivitet forekommer i de varme månedene av året.¹ Nittifire prosent av pasientene med WNV-infeksjon utvikler symptomer i sommermånedene.¹

WNV er anslått å ha smittet mer enn 4 millioner mennesker i USA mellom 1999 og 2012,¹ med et rapportert totalt antall på 16 196 pasienter med nevroinvasiv sykdom forårsaket av WNV, inkludert 1549 dødsfall.¹

Begrunnelse for NAT-testing

WNV ble først påvist å kunne overføres ved transfusjon og organtransplantasjon under undersøkelser av en epidemi i USA i 2002.^{14,15} WNV kan overføres via transfusjoner av røde blodlegemer, blodplater, ferskfrosset plasma og hjerte-, nyre-, lever- og lungetransplantasjoner, selv om myggstikk forårsaker de fleste WNV-infeksjoner hos mennesker.^{1,2,14,16} WNV kan også potensielt overføres gjennom transplantasjon av hematopoetiske stamceller. Transplacentale og perinatale overføring av WNV har blitt rapportert.¹ Overføring via brystmelk, pasienter som får nyredialyse og yrkeseksponering (f.eks. laboratoriearbeidere [perkutan eller konjunktival eksponering]; hønsierarbeidere) er andre sjeldne måter å overføre WNV på.^{1,12} Infeksjon gir vanligvis livslang immunitet.⁹

Transfusjonsoverført WNV forekommer vanligvis i den akutte fasen av infeksjonen, når infiserte personer er viremiske og asymptomatiske, men ennå ikke har serokonvertert.¹⁷ Siden få smittede blodgivere utvikler klinisk signifikant sykdom, er det ikke effektivt å spørre blodgivere om nylig sykdom som kan tyde på WNV-infeksjon for å identifisere smittede/seropositive blodgivere.^{18,19} Data fra screening av blodgivere viser at WNV-viremi med ekstremt lave titere fra nylig smittede blodgivere som ennå ikke har utviklet WNV-antistoffer, effektivt overfører WNV-infeksjon.^{9,20} Donasjoner fra blodgivere med svært lav virusbelastning har vært involvert i tilfeller av transfusjonsrelatert overføring av WNV,²¹ noe som utgjør en særlig fare for pasienter med nedsatt immunforsvar, som er de som får de fleste blodoverføringene.²²

Landsomfattende nukleinsyretesting (NAT) for WNV-RNA ble innført i 2003 for å sikre transfusjonssikkerheten.⁹ I løpet av de første to årene med WNV NAT-screening av blodgivning i USA ble det identifisert 1039 positive blodgivere blant 27,2 millioner donasjoner (0,4 per 10 000 donasjoner), men antallet var så høyt som 1 av 150 givere i enkelte områder under epidemier.¹⁸ NAT-screening av bloddonasjoner i USA og Canada har nesten eliminert risikoen for transfusjons-overført infeksjon av vestnilvirus.¹ Mellom 2003 og 2013 ble cirka 3000 WNV-infeksjoner stanset.²³

Blant personer som blir smittet med WNV, er omtrent 80 % asymptomatiske, mens 20–25 % utvikler vestnilfeber,^{1,24} og 1 av 150 til 250 utvikler nevroinvasiv sykdom.^{1,25} Vestnilfeber består av plutselig innsettende hodepine, sykdomsfølelse, feber (normalt ikke så høy), myalgi, frysninger, oppkast og andre mage-tarm-symptomer, utslett, tretthet og øyesmerter, og dette kan vare i noen dager til noen uker eller til og med måneder.^{1,24} Vestnil-nevroinvasiv sykdom (WNND) kan komme i form av meningitt, encefalitt, meningoencefalitt eller akutt slapp lammelse, noe som kan føre til irreversible neurologiske skader, koma og dødsfall.^{1,26–31} WNV-infeksjon er også forbundet med myokarditt, pankreatitt, fulminant hepatitt, rhabdomyolyse, multifokal koroiditt, vitritt og autonom instabilitet.¹

Følgene av nevroinvasiv sykdom kan vedvare i måneder til år etter at den akutte infeksjonen er over. Etter utskrivelse fra sykehus trenger personer med vestnil-encefalitt ofte hjelp til ting i hverdagen.^{1,31,32} Nevropsykiatriske symptomer, inkludert depresjon og angst, samt nevrokognitive forstyrrelser, kan vedvare i måneder til et år eller mer.^{1,20,33} Cirka 10 % av alle som utvikler nevroinvasiv vestnilsykdom, dør som følge av sykdommen, og høy alder er den viktigste risikofaktoren.² Risikoen for dødsfall er 17 % for pasienter som er 70 år eller eldre, sammenlignet med en dødsrisiko på 0,8 % for pasienter som er yngre enn 40 år.^{1,33} Andre risikofaktorer for død inkluderer encefalitt med alvorlig muskelsvakhet, endret bevissthetsnivå, diabetes, hjerte- og karsykdommer, infeksjon med hepatitt C-virus og immunsuppresjon.^{1,12,33}

Forklaring av testen

cobas® WNV-testen er en kvalitativ test som kjøres på cobas® 5800/6800/8800-systemene. cobas® WNV-testen muliggjør samtidig påvisning av WNV-RNA og internkontrollen i én enkelt test av en infisert, individuell prøve eller poolt plasma fra individuelle prøver.

Testprinsipper

cobas® WNV-testen er basert på sanntids-PCR-teknologi med helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og deteksjonssystem. **cobas**® 5800-systemet består av ett integrert instrument. **cobas**® 6800/8800-systemene består av prøvoforsyningsmodulen, overføringsmodulen, prosesseringsmodulen og den analytiske modulen. Automatisk databehandling utføres av **cobas**® 5800- eller 6800/8800-systemenes programvare, som tilordner testresultater for alle analyser som ikke reaktiv (Non-Reactive), reaktiv (Reactive) eller ugyldig (Invalid). Når **cobas**® 5800/6800/8800-systemene brukes, kan resultatene gjennomgås direkte på systemskjermen og skrives ut som en rapport, eller sendes til et laboratorieinformasjonssystem (LIMS) eller et annet resultathåndteringssystem.

Prøvene kan enten testes enkeltvis eller eventuelt i pooler bestående av flere prøver.

Hvis det skal utføres pooling, kan **cobas**® **Synergy**-programvare med Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD valgfritt brukes i et preanalytisk trinn.

Nukleinsyre fra prøven og tilsatt armert RNA-internkontroll (RNA-IC) (som fungerer som full prosesskontroll fra prøvepreparering til amplifisering/deteksjon) blir ekstrahert samtidig. Den interne kontrollen overvåker for interferens som kan forårsake falskt negative resultater. Potensielt berørte prøver blir ugyldiggjort. I tillegg bruker testen to kitkontroller: en positiv og en negativ kontroll. Virusnukleinsyren blir frigjort ved å tilsette proteinase og lysisreagens i prøven. Den frigjorte nukleinsyren bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturert protein, cellerester og potensielle PCR-hemmere (som hemoglobin), fjernes under de påfølgende vasketrinnene. Rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyren amplifiseres selektivt fra prøven ved bruk av virusspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er valgt fra høykonserverte regioner av virusnukleinsyren. Et termostabilt DNA-polymeraseenzym brukes til både revers transkripsjon og amplifikasjon. Master Mix inneholder deoksyuridintrifosfat (dUTP) – i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP) – som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon).³⁴⁻³⁶ Eventuelle kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kjøringer ødelegges av AmpErase-enzymet [uracil-N-glykosylase], som er inkludert i PCR-blandingen, under temperaturøkningen i det første varmetrinnet. Nydannet amplikon destrueres imidlertid ikke, siden AmpErase-enzymet inaktiveres straks det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

cobas® WNV Master Mix inneholder deteksjonsprober som er spesifikke for henholdsvis WNV og IC-nukleinsyren. Hver av de spesifikke WNV- og IC-påvisningsprobene merkes med én av to unike fluorescerende fargestoffer som fungerer som rapporteringsfargestoffer ("reporter"). Hver probe har også et annet fargestoff som fungerer som slukkerfargestoff ("quencher"). De to rapporteringsfargestoffene måles på definerte bølgelengder, noe som muliggjør samtidig påvisning og differensiering av det amplifiserte WNV-målet og IC.^{37,38} Når det ikke er bundet til målsekvensen, undertrykkes fluorescenssignalet til den intakte proben av slukkerfargestoff. Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkelttrådede DNA-templatet, og de spaltes deretter av 5'-til-3'-nukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfargestoffene separeres, og at det genereres et fluorescenssignal. For hver PCR-syklus blir det generert stadig flere spaltede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfargestoffet økes samtidig. Siden de to spesifikke rapporteringsfargestoffene måles på definerte bølgelengder, er samtidig deteksjon og differensiering av det amplifiserte WNV-målet og IC mulig.

Reagenser og materialer

cobas® WNV-reagenser og kontroller

Materialer som leveres for cobas® WNV, finner du i Tabell 1. Materialer som kreves, men som ikke medfølger, finnes i Tabell 2, Tabell 3, Tabell 4, Tabell 10 og Tabell 11.

Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i Tabell 1 til Tabell 4.

Tabell 1 cobas® WNV-test

Oppbevares ved 2–8 °C



Kassett med 192 tester (P/N 09171142190)

Kassett med 480 tester (P/N 09040927190)

Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Mengde per kit	
		192 tester	480 tester
Proteinaseløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase, glyserol EUH210: Sikkerhetsdatablader er tilgjengelige på forespørsel. EUH208: Inneholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan utløse en allergisk reaksjon.	22,3 ml	38 ml
Internkontroll (IC)	Tris buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % internkontroll Armored RNA-konstruksjon (ikke-infeksiøst RNA innkapslet i MS2-bakteriofag), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml	38 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	21,2 ml	38 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml	14,5 ml
WNV Master Mix-reagens 2 (WNV MMX-R2)	Trisinbuffer, kaliumacetat, glyserol, 18 % dimetylsulfoksid, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % oppstrøms og nedstrøms WNV og internkontroll-primere, < 0,01 % fluoroformerkede WNV-prober, < 0,01 % fluoroformerket internkontrollprobe, < 0,01 % oligonukleotidaptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase, < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylase) (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml	17,5 ml

Tabell 2 cobas® WNV Control Kit

Oppbevares ved 2–8 °C
(P/N 09040935190)



Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Menge per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel*
WNV-positiv kontroll (WNV (+) C)	<p>< 0,001 % syntetisk (armert) WNV-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, WNV-RNA som ikke er detekterbart med PCR-metoder</p> <p>< 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske**</p>	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>ADVARSEL</p> <p>H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon.</p> <p>H412: Skadelig, med langtidsvirkning, for liv i vann.</p> <p>P261: Unngå innånding av tåke eller damp.</p> <p>P273: Unngå utslipp til miljøet.</p> <p>P280: Bruk vernehansker.</p> <p>P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp.</p> <p>P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt.</p> <p>P501: Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.</p> <p>55965-84-9 Reaksjonsmasse av 5-klor-2-metyl-2H-isotiazol-3-en og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on (3:1)</p>

* Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

** Farlig stoff.

Tabell 3 cobas® NHP Negative Control Kit

Oppbevares ved 2–8 °C
(P/N 09051554190)


Komponenter i kitet	Reagensingredienser	Menge per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel*
Negativ kontroll med normalt humant plasma (NHP-NC)	Normalt humant plasma, WNV-RNA ikke påvisbart med PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>ADVARSEL</p> <p>H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon.</p> <p>P261: Unngå innånding av tåke eller damp.</p> <p>P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen.</p> <p>P280: Bruk vernehansker.</p> <p>P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp.</p> <p>P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt.</p> <p>P501: Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.</p> <p>55965-84-9 Reaksjonsmasse av 5-klor-2-metyl-2H-isotiazol-3-en og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on (3:1)</p>

* Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

** Farlig stoff.

cobas® omni-reagenser for prøvepreparering

Tabell 4 cobas® omni-reagenser for prøvepreparering*

Reagenser	Reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Oppbevares ved 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat***, 5 % (vekt/volum) polidokanol***, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol***, dihydro-natriumsitrat	4 × 875 ml	 <p>FARE</p> <p>H302: Farlig ved svelging.</p> <p>H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne.</p> <p>H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann.</p> <p>EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass.</p> <p>EUH071: Etsende for luftveiene.</p> <p>P273: Unngå utslipp til miljøet.</p> <p>P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern.</p> <p>P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann.</p> <p>P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege.</p> <p>P391: Samle opp spill.</p> <p>593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Oppbevares ved 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumsitratdihydrat, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Produktsikkerhetsmerking følger primært EUs GHS-retningslinjer.

** Farlig stoff.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

Reagenser skal oppbevares og håndteres som beskrevet i Tabell 5, Tabell 6 og Tabell 7.

Når reagenser ikke er plassert i cobas® 5800/6800/8800-systemene, skal de oppbevares ved temperaturene som er angitt i Tabell 5.

Tabell 5 Reagenslagring (når reagens ikke er på systemet)

Reagens	Oppbevaringstemperatur
cobas® WNV – 192	2–8 °C
cobas® WNV – 480	2–8 °C
cobas® WNV 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

Krav til håndtering av reagenser for cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene

Reagenser som er plassert på cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene, oppbevares ved riktige temperaturer, og utløpsdatoen overvåkes og håndheves av systemet. Systemet tillater kun at reagenser brukes hvis alle betingelsene som vises i Tabell 6, Tabell 7 og Tabell 8, er oppfylt. Informasjon om gjenværende stabilitet for åpne kit og antall kit som er brukt for analysespesifikke reagenser, er tilgjengelig via systemets brukergrensesnitt.

Tabell 6 Betingelser for reagensholdbarhet som overvåkes og håndheves av cobas® 5800-systemet

Reagens	Holdbarhet for åpnet kit	Bruk av kit (antall)	Holdbarhet på systemet
cobas® WNV – 192	90 dager fra første gangs bruk	40	36 dager
cobas® WNV – 480	30 dager fra første gangs bruk	40	36 dager
cobas® WNV Control Kit	Flaske til engangsbruk	16	36 dager
cobas® NHP Negative Control Kit	Flaske til engangsbruk	16	36 dager

Tabell 7 Betingelser for reagensholdbarhet som overvåkes og håndheves av cobas® 6800/8800-systemene

Reagens	Holdbarhet for åpnet kit	Bruk av kit (antall)	Holdbarhet på systemet (ute av kjøleskap på systemet)
cobas® WNV – 192	90 dager fra første gangs bruk	40 kjøringer	40 timer
cobas® WNV – 480	30 dager fra første gangs bruk	20 kjøringer	20 timer
cobas® WNV Control Kit	Flaske til engangsbruk	16	10 timer
cobas® NHP Negative Control Kit	Flaske til engangsbruk	16	10 timer

Tabell 8 viser holdbarhet for åpnet kit for **cobas® omni**-reagensene. Før hver kjøring verifiserer systemet stabiliteten til det åpne kitet og sikrer tilstrekkelig fyllingsvolum. Derfor har disse reagensene ikke fått tildelt antall bruk av kit eller stabilitet på systemet.

Tabell 8 Betingelser for **cobas® omni** reagensholdbarhet som overvåkes og håndheves av **cobas®** 5800/6800/8800-systemene

Reagens	Holdbarhet for åpnet kit
cobas® omni Lysis Reagent	30 dager etter innmating
cobas® omni MGP Reagent	30 dager fra første gangs bruk
cobas® omni Specimen Diluent	30 dager etter innmating
cobas® omni Wash Reagent	30 dager etter innmating

Ytterligere materiell som kreves for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene

Tabell 9 Materialer og forbruksartikler som brukes på **cobas®** 5800/6800/8800-systemene

Materiale	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabell 10 Materiale og forbruksartikler som brukes på **cobas®** 5800-systemet*

Materiale
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Spiss CORE TIPS med filter, 1 ml
Spiss CORE TIPS med filter, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Pose for fast avfall eller pose for fast avfall med innsats
16-posisjons S-rørholder komplett
Rackholder med 5 posisjoner

* Se brukerstøtten for **cobas®** 5800-systemet for informasjon om delenumre.

Tabell 11 Forbruksvarer som brukes på **cobas®** 6800/8800-systemene*

Materiale
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Pose for fast avfall og beholder for fast avfall eller pose for fast avfall med innsats og skuff for kit

* Se brukerstøtten for **cobas®** 6800/8800-systemene for informasjon om delenumre.

Instrumentering og programvare som kreves

Programvaren til **cobas®** 5800-systemet, **cobas®** 6800/8800-systemene og **cobas®** WNV-analysepakkene (ASAP) for **cobas®** 5800/6800/8800-systemene skal installeres på instrumentet/instrumentene. **cobas®** Synergy-programvaren må være installert, hvis det er aktuelt.

For **cobas®** 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4, vil Instrument Gateway (IG)-serveren bli levert med systemene. **cobas®** Synergy-programvaren må være installert, hvis det er aktuelt.

Tabell 12 Instrumentering

Utstyr	P/N
cobas® 5800-systemet	08707464001
cobas® 6800-systemet	05524245001 og 09575154001
cobas® 8800-systemet	05412722001 og 09575146001
Prøveforsyningsmodul for cobas® 6800/8800-systemene	06301037001 og 09936882001
Alternativer for pipettering og pooling	P/N
cobas® Synergy-programvare, elektronisk lisens (for cobas® 5800-systemet) (valgfritt)	09311246001
cobas® Synergy-programvare, elektronisk lisens (cobas® 6800/8800-systemer) (valgfritt)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Se brukerstøtten for **cobas®** 5800-systemet eller brukerstøtten for **cobas®** 6800/8800-systemene for ytterligere informasjon. Se brukerstøtten for **cobas®** Synergy-programvaren for ytterligere informasjon om primær- og sekundærprøverør som kan brukes på instrumentene.

Merk: Kontakt din lokale Roche-representant for en detaljert liste over hvilke prøverack, rack for tilstoppede spisser og rackbrett som kan brukes på instrumentene.

Forholdsregler og krav til håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle testprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye sensitivitet, må det utvises aktsomhet for å sikre at reagenser og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- Alle pasientprøver må håndteres som potensielt infeksiose, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{39,40} Kun personell som har opplæring i håndtering av infeksjøs materiale og i bruk av **cobas® WNV**-testen, **cobas® 5800/6800/8800**-systemene og eventuelt Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD med **cobas® Synergy**-programvaren, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksjøs og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler. Hvis det oppstår søl, desinfiser umiddelbart med en nylaget løsning av 0,5 % natrium- eller kaliumhypokloritt i destillert eller deionisert vann eller følg gjeldende laboratorieprosedyrer.
- **cobas® WNV Control Kit** og **cobas® NHP Negative Control Kit** inneholder plasma med opprinnelse i humant blod. Testing av normalt humant plasma med PCR-metoden viste ikke påvisbart WNV-RNA. Ingen kjente testmetoder kan garantere helt at produkter fra humant blod ikke vil kunne overføre infeksiose agens.
- Ikke frys fullblod.
- Det anbefales å bruke sterile engangspipetter og nukleasefrie pipettespisser. Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Forstyrrelser i grensesnittet mellom celle og plasma eller diffusjon av materiale etter sentrifugering kan føre til høyere forekomst av ugyldige resultater.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis overdraging ("carryover") av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- Informer lokale kompetente myndigheter og produsenten om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå overdraging av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt hver enkelt reagenskassett, fortynningsvæske, lysisreagens og vaskereagens før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- **cobas® omni** Lysis Reagent inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalium. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas® WNV**-testkit, **cobas® omni** MGP Reagent og **cobas® omni** Specimen Diluent inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.

- Sørg for at **cobas® omni** Lysis Reagent, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med kaliumhypoklorittløsning. Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra din lokale representant fra Roche på forespørsel.
- Kast alle materialer som har vært i kontakt med prøver og reagenser, i henhold til nasjonalt, regionalt, og lokalt regelverk.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i angitte arbeidsområder.
- Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller når du håndterer prøver og reagenser. Hansker må byttes mellom håndtering av prøver og **cobas® WNV**-testkit og **cobas® omni**-reagenser for å hindre kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at hanskene er tatt av.
- Rengjør og desinfiser alle labarbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natrium- eller kaliumhypokloritt i destillert eller deionisert vann. Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Hvis det søles på **cobas® 5800**- eller **cobas® 6800/8800**-instrumentet, må du følge instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 5800**-systemet eller **cobas® 6800/8800**-systemene for å sørge for tilstrekkelig rengjøring og dekontaminering av instrumentoverflatene.

Prøvetaking, transport, oppbevaring og pooling

Merk: Alle prøver og kontroller må behandles som om de er potensielt infeksiose.

Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.

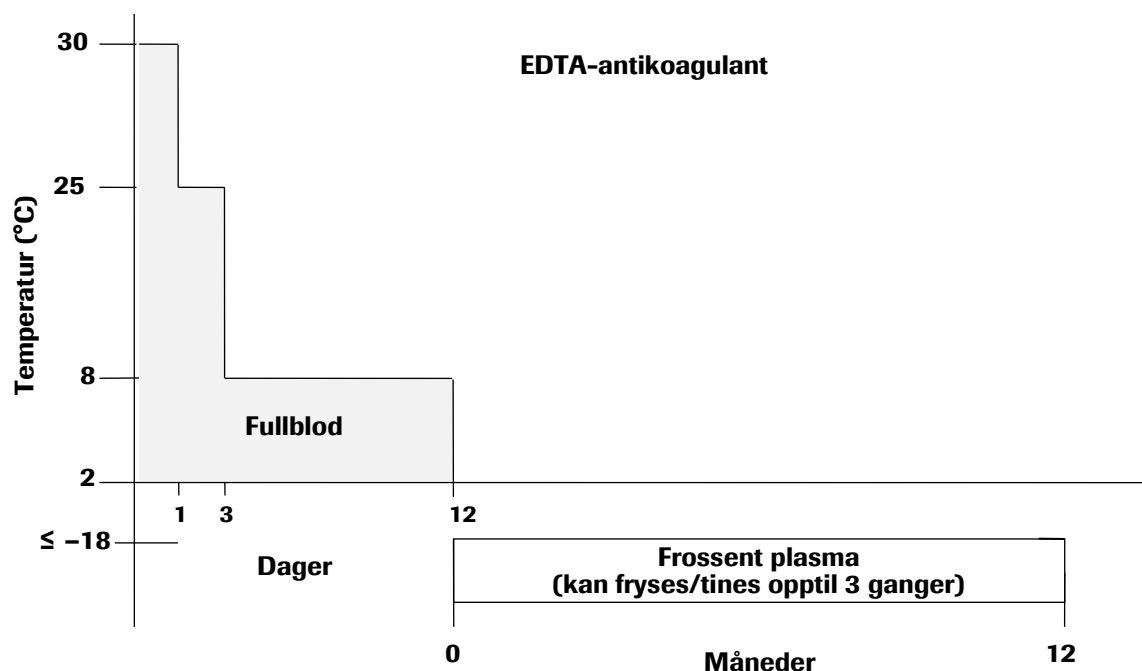
Prøveholdbarhet blir redusert ved høye temperaturer.

Prøver fra levende donor og diagnostiske prøver

- Plasma tatt i EDTA-, CPD-, CPDA1- eller CP2D-antikoagulant kan brukes med **cobas® WNV**-testen. Følg instruksjonene fra produsenten av prøvetakingsrøret/posen for håndtering og sentrifugering.
- Blod som er tatt i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes, kan gjennomgå ekstra sentrifugering ved $600 \times g$ i 5 minutter før innlasting, eventuell pooling eller gjentatt testing.
- Blod som er tatt i EDTA-antikoagulant, kan oppbevares i opptil 12 dager under følgende betingelser:
 - Prøvene må sentrifugeres innen 72 timer etter prøvetaking.
 - Ved oppbevaring over $8 \text{ }^{\circ}\text{C}$ kan prøvene oppbevares i 72 timer ved opptil $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, og opptil $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ i 24 timer i løpet av de 72 timene.

Bortsett fra det som er nevnt over, oppbevares prøvene ved $2\text{--}8 \text{ }^{\circ}\text{C}$. I tillegg kan plasma som er separert fra cellene, oppbevares i opptil 12 måneder ved $\leq -18 \text{ }^{\circ}\text{C}$ med tre fryse-/tinesykluser. Se Figur 1.

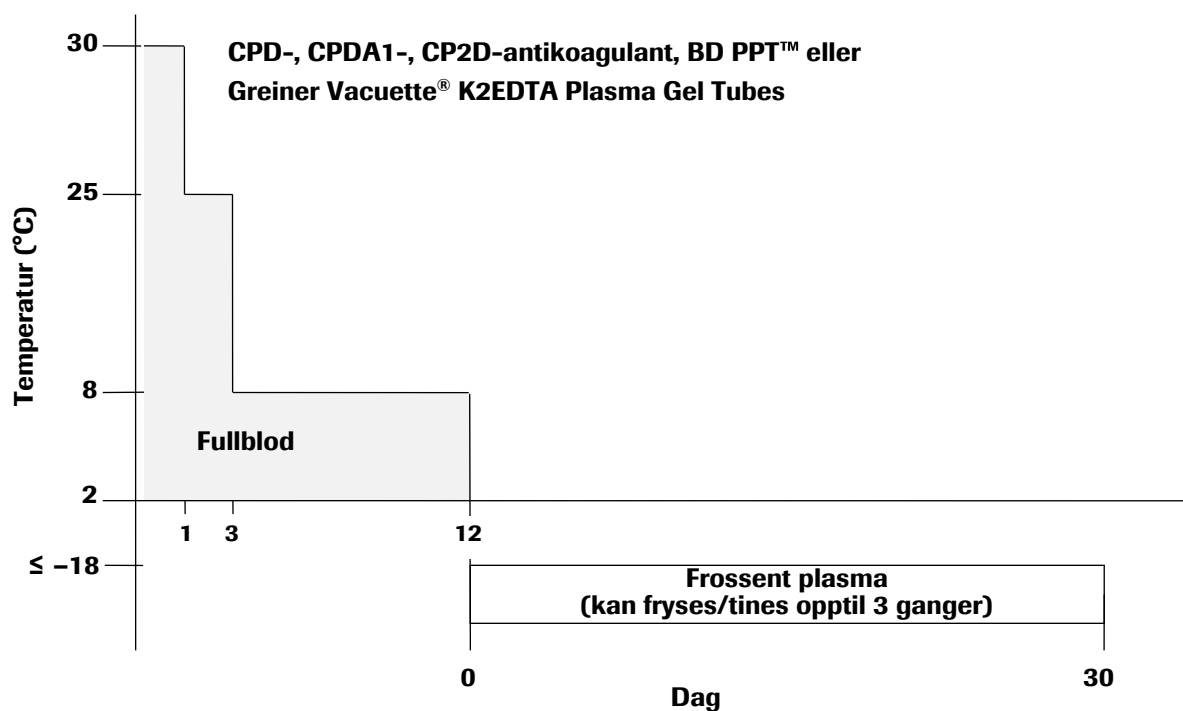
Figur 1 Oppbevaringsbetingelser for prøver i EDTA-antikoagulant



- Blod som er tatt i CPD-, CPDA1- eller CP2D-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes, kan oppbevares i opptil 12 dager under følgende betingelser:
 - Prøvene må sentrifugeres innen 72 timer etter prøvetaking.
 - Ved oppbevaring over 8 °C kan prøvene oppbevares i 72 timer ved opptil 25 °C, og opptil 30 °C i 24 timer i løpet av de 72 timene.

Bortsett fra det som er nevnt over, oppbevares prøvene ved 2–8 °C. I tillegg kan plasma som er separert fra cellene, oppbevares i opptil 30 dager ved ≤ -18 °C med tre fryse-/tinesykluser. Se Figur 2.

Figur 2 Oppbevaringsbetingelser for prøver tatt i CPD, CPDA1, CP2D, BD PPT™ eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes

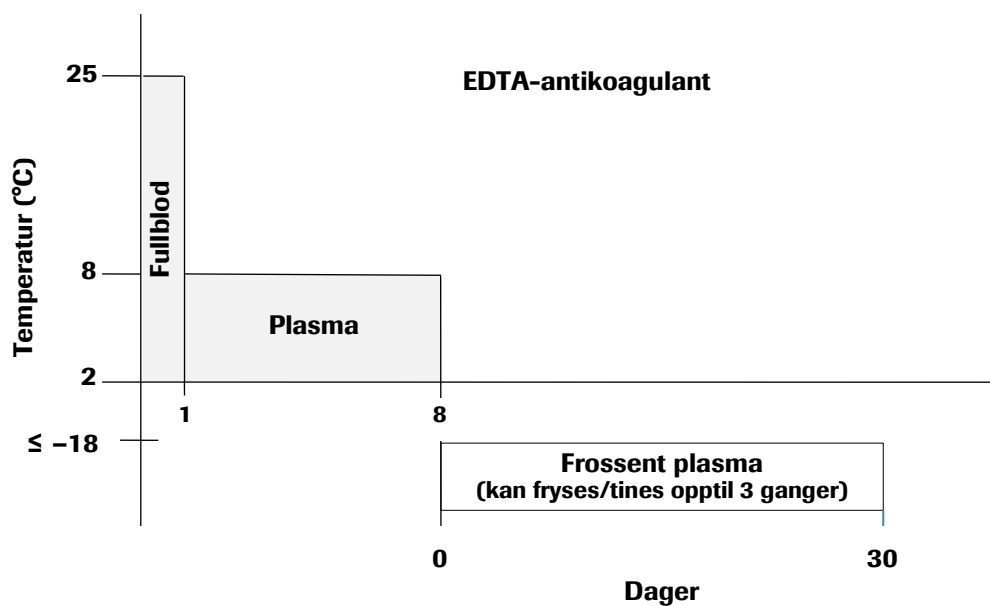


Blodprøver fra avdøde

- Blodprøver fra avdøde som er tatt i rør med EDTA som antikoagulant og/eller i serumkoagulasjonsrør, kan brukes med **cobas® WNV**-testen. Følg instruksjonene fra produsenten av prøvetakingsrøret/posen for håndtering og sentrifugering.
- Blod fra avdøde som er tatt i EDTA-antikoagulant, kan oppbevares i opptil 8 dager ved 2–8 °C under følgende betingelser:
 - Prøvene må sentrifugeres, og plasma må skilles fra celler innen 24 timer etter prøvetakingen.
 - Ved oppbevaring over 8 °C kan prøvene oppbevares ved opptil 25 °C i 24 timer.

Bortsett fra det som er nevnt over, kan EDTA-plasma fra avdøde når det er separert fra cellene, oppbevares i opptil 30 dager ved ≤ -18 °C med opptil tre fryse-/tinesykluser. Se Figur 3.

Figur 3 Oppbevaringsforhold for prøver fra avdøde



- Blodprøver fra avdøde tatt i serumkoagulasjonsrør kan oppbevares i opptil 4 dager ved 2–8 °C med følgende betingelser:
 - Prøvene må sentrifugeres, og serum må skilles fra celler innen 24 timer etter prøvetakingen.
 - Ved oppbevaring over 8 °C kan prøvene oppbevares i 4 timer ved opptil 25 °C i løpet av de 24 timene.

Bortsett fra det som er nevnt over, kan serum fra cellene oppbevares i opptil 14 dager ved ≤ -18 °C med opptil tre fryse-/tinesykluser.

- Hvis prøver fra levende donorer eller fra avdøde skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk for transport av prøver og biologisk materiale.

Bruksanvisning

Automatisert pipettering og pooling av prøver (valgfritt)

cobas® Synergy-programvaren med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD kan brukes som et valgfritt tilleggs-instrument til cobas® 5800/6800/8800-systemene for automatisert pipettering og pooling av alikvoter av flere primær-prøver til én poollet prøve. Se brukerstøtten for cobas® Synergy-programvaren for flere detaljer.

Merknader til prosedyren

- Ikke bruk cobas® WNV-testreagenser, cobas® WNV Control Kit, cobas® NHP Negative Control Kit eller cobas® omni-reagenser etter utløpsdatoen.
- Forbruksartikler skal ikke gjenbrukes. De er kun for engangsbruk.
- Se brukerstøtten for cobas® 5800-systemet, brukerstøtten for cobas® 6800/8800-systemene eller brukerstøtten for cobas® Synergy-programvaren for detaljer om valgfrie pooling-prosedyrer og for riktig vedlikehold av instrumenter.
- Ugyldige resultater kan påvirkes av en rekke faktorer, inkludert blant annet prøvekarakteristika, interfererende stoffer og preanalytiske arbeidsflyter.

Kjøre cobas® WNV på cobas® 5800/6800/8800-systemene

- Betjening av instrumentene beskrives i detalj i brukerstøtten for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene.
- Se brukerstøtten for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene for informasjon om riktig vedlikehold av instrumenter.
- Sørg for at strekkodeetikettene på prøverørene vises gjennom åpningene på siden av RD5- eller MPA-prøve-rackene. Se brukerstøtten for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemene for informasjon om riktig spesifisering av strekkodeetiketter og tilleggsinformasjon om innlasting av prøverør.

Figur 4 cobas® WNV-testprosedyre på cobas® 5800-systemet

1	Pipettering og pooling
2	Mate inn prøverack i systemet: <ul style="list-style-type: none">• Mat inn prøverack i systemet.• Bestill tester manuelt hvis ingen LIS-bestillinger er tilgjengelige.
3	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet: <ul style="list-style-type: none">• Mat inn testspesifikke reagenskasset(er).• Mat inn kontrollminirack.• Mat inn prosesseringspisser.• Mat inn elueringspisser.• Mat inn prosesseringsbrett.• Mat inn plate for flytende avfall.• Mat inn amplifikasjonsplater.• Mat inn MGP-kasset.• Etterfyll prøvefortynningsvæske.• Etterfyll lysisreagens.• Etterfyll vaskereagens.
4	Start kjøringen ved å velge Start-knappen manuelt i brukergrensesnittet. Alle etterfølgende analyseserier starter automatisk hvis de ikke utsettes manuelt.
5	Gjennomgå resultater.
6	Ta ut eventuelle prøverør. Rengjør instrumentet: <ul style="list-style-type: none">• Tøm reagenskassetter.• Tøm kontrollminirack.• Tøm amplifikasjonsplateskuffen.• Tøm flytende avfall.• Tøm fastavfall.

Figur 5 cobas® WNV-testprosedyre på cobas® 6800/8800-systemene

1	Pipettering og pooling
2	Opprett bestilling.
3	Fyll på reagenser og forbruksartikler som anvist av systemet: <ul style="list-style-type: none">• Fyll på vaskereagens, lysisreagens og fortynningsvæske.• Fyll på prosesseringsbrett og amplifikasjonsplater.• Fyll på magnetiske glasspartikler.• Fyll på testspesifikke reagenser.• Fyll på kontrollkassetter.• Fyll på pipettespisser.• Erstatt rack for tilstoppede spisser.
4	Start kjøring: <ul style="list-style-type: none">• Sett inn rack med prøver.• Velg Start-knappen i grensesnittet.
5	Gjennomgå og eksportere resultater.
6	Mat ut forbruksartikler: <ul style="list-style-type: none">• Fjern amplifikasjonsplatene fra analysemodulen• Mat ut tomme kontrollkassetter.• Tøm fastavfall.• Tøm flytende avfall.

Resultater

cobas® 5800- og cobas® 6800/8800-systemene påviser automatisk WNV-RNA samtidig for prøvene og kontrollene.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere

- Én cobas® NHP Negative Control [(-) C] og én cobas® WNV Positive Control [WNV (+) C] behandles for hver nye kitlot og hver kjøring, men kan konfigureres til å kjøres sjeldnere basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter.
- I programvaren og/eller rapporten må det kontrolleres for flagg og deres tilhørende resultater for å sikre at kontrollen er gyldig (se brukerstøtten for x800 Data Manager for “Liste over flaggkoder”).
- Resultatene av kontrollene vises i appen “Controls” i programvaren.
- Kontroller er merket med “Valid” i kolonnen “Control result” hvis det respektive målet for kontrollen er rapportert som gyldig. Kontroller er merket med “Invalid” i kolonnen “Control result” hvis det respektive målet for kontrollen er rapportert som ugyldig.
- Kontroller merket med “Invalid” har et flagg i kolonnen “Flags”. Det står mer informasjon om hvorfor kontrollen er rapportert som ugyldig, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.
- Hvis en av kontrollene er ugyldig, er gjentatt testing av alle kontrollene og alle tilhørende prøver påkrevd.

Validering av resultater utføres automatisk av instrumentprogramvaren basert på kontrollresultater.

MERK: cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere, vil leveres med standardinnstillingen for kjøring av et sett kontroller (positiv og negativ) ved hver kjøring, men kan konfigureres til å kjøres sjeldnere, maksimalt hver 72. time basert på laboratorierutiner og/eller lokale forskrifter. Kontakt din lokale Roche-servicetekniker og/eller Roche teknisk brukerstøtte for kunder for å få mer informasjon.

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4

- Én cobas® NHP Negative Control [(-) C] og én cobas® WNV Positive Control [WNV (+) C] behandles med hver analyseserie.
- Sjekk for flagg og deres tilhørende resultater i programvaren og/eller rapporten for å sikre at analyseserien er gyldig.
- Analyseserien er gyldig hvis ingen flagg vises for de to kontrollene. Hvis analyseserien er ugyldig, må hele analyseserien testes på nytt.

Validering av resultater utføres automatisk av instrumentprogramvaren basert på kontrollresultater.

Kontrollresultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4

Tabell 13 Kontrollflagg for negative og positive kontroller på cobas® 6800/8800-systemene

Negativ kontroll	Flagg	Resultat	Tolkning
(-) C	Q02	Invalid	Hele serien erklæres ugyldig hvis resultatet for (-) C er ugyldig.
Positiv kontroll	Flagg	Resultat	Tolkning
WNV (+) C	Q02	Invalid	Hele analyseserien erklæres ugyldig hvis resultatet for WNV (+) C er ugyldig.

Tolkning av resultater for cobas® 5800/6800/8800-systemene

For en gyldig analyseserie må hver enkelt prøve sjekkes for flagg i cobas® 5800/6800/8800-systemenes programvare og/eller rapport. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.
- Prøveresultatene er kun gyldige hvis de respektive positive kontrollene og den negative kontrollen for den tilsvarende analyseserien er gyldige.

To parametere måles samtidig for hver prøve: én for WNV og én for internkontrollen. Endelige prøveresultater for cobas® WNV-testen rapporteres av programvaren. I tillegg til det samlede resultatet (kun cobas® 6800/8800 SW1.4), vil individuelle målresultater bli vist i cobas® 5800/6800/8800-systemenes programvare og skal tolkes slik:

Tabell 14 Målresultater for tolkning av individuelle målresultater

Målresultater	Tolkning
WNV Non-Reactive	Ingen målsignal detektert for WNV, og IC-signal detektert.
WNV Reactive	Målsignal detektert for WNV, og IC-signal kan eller kan ikke være detektert.
Invalid	Målet og/eller internkontrollen oppfyller ikke gyldighetskriteriene.

Ved bruk av cobas® Synergy-programvaren bør gjennomgang av den endelige resultatberegningen utføres gjennom cobas® Synergy-programvaren.

Tolkning av resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere

Resultatene av prøvene vises i appen “Results” i programvaren.

Det anbefales å gjennomgå resultatene i cobas® Synergy-programvaren, hvis det er aktuelt.

For en gyldig kontrollserie, sjekk hver enkelt prøve for flagg i programvaren og/eller rapporten. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- Prøver som er knyttet til en gyldig kontrollserie (som definert av systemets kontrollkonfigurasjon), vises som “Valid” i kolonnen “Control result”. Prøver assosiert med en mislykket kontrollanalyseresultat vises som “Invalid” i kolonnen “Control result”.
- Hvis de tilhørende kontrollene for et prøveresultat er ugyldige, legges det til et spesifikt flagg for prøveresultatet som følger:
 - Q05D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig positiv kontroll
 - Q06D: Mislykket resultatvalidering på grunn av en ugyldig negativ kontroll
- Verdiene i kolonnen “Results” for enkelte prøvemålresultater skal tolkes som vist i Tabell 14 over.
- Hvis ett eller flere prøvemål er merket med “Invalid”, viser programvaren et flagg i kolonnen “Flags”. Det står mer informasjon om hvorfor ett eller flere prøvemål er rapportert som ugyldige, inkludert flagginformasjon, i detaljvisningen.
- Det samlede resultatet vises kun i resultatvisningen av cobas® Synergy-programvaren, hvis det er aktuelt.

Tolkning av resultater på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4

For en gyldig analyseserie må hver enkelt prøve sjekkes for flagg i cobas® 5800/6800/8800-systemenes programvare og/eller rapport. Resultatene skal tolkes på følgende måte:

- Prøver er merket med “Yes” i kolonnen “Valid” hvis alle bestilte målresultater rapporteres som gyldige.
- For prøver som er merket med “No” i kolonnen “Valid”, kan det være nødvendig med ytterligere tolkning og handling.

Verdiene for enkelte prøvemålresultater skal tolkes som vist i Tabell 14 over. For mer detaljert informasjon om prøve-resultater og flagg kan du se brukerstøtten for cobas® 6800/8800-systemene.

Repetisjonstesting av enkeltprøve(r) på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 2.0 eller nyere

- Prøverør med et sluttresultat som er ugyldig for målet, må testes på nytt.
- En ekstra sentrifugering ved $600 \times g$ i 5 minutter kan bidra til å redusere gjentatte ugyldige resultater for blod som er tatt i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes.
- For prøverør med et første ugyldig resultat kan disse rørene eventuelt repetisjonstestes ved hjelp av arbeidsflyten for prøvefortynning.

Repetisjonstesting av enkeltprøve(r) på cobas® 6800/8800-systemene med programvareversjon 1.4

Prøverør med et sluttresultat som er ugyldig for ett mål, må testes på nytt, uavhengig av gyldige resultater for de andre målene.

- En ekstra sentrifugering ved $600 \times g$ i 5 minutter kan bidra til å redusere gjentatte ugyldige resultater for blod som er tatt i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes.

Testens begrensninger

- **cobas® WNV**-test er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas® WNV Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** og **cobas® omni Wash Reagent** for bruk på **cobas® 6800/8800**-systemene.
- Pålitelige resultater avhenger av riktige prosedyrer for prøvetaking, oppbevaring og håndtering av prøver.
- Ikke bruk heparinisert plasma til denne testen, ettersom heparin har vist seg å hemme PCR.
- Påvisning av WNV-RNA er avhengig av antall viruspartikler til stede i prøven og kan påvirkes av prøvetaking, oppbevaring og håndtering, pasientfaktorer (dvs. alder, tilstedeværelse av symptomer) og/eller infeksjonsstadium og poolstørrelse.
- I sjeldne tilfeller kan mutasjoner innenfor høykonserverte regioner av et virusgenom som **cobas® WNV**-testen er rettet mot, påvirke primere og/eller probebinding, noe som kan føre til manglende evne til å detektere virus.
- På grunn av iboende forskjeller mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å bestemme de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk. Brukere skal følge arbeidets egne retningslinjer/prosedyrer.

Evaluering av analytisk ytelse

Systemekvivalens

Systemekvivalens for cobas® 5800-, cobas® 6800- og cobas® 8800-systemene ble vist via ytelsesstudier.

Resultatene som presenteres i denne bruksanvisningen, støtter ekvivalent ytelse for alle systemer.

Viktige ytelsesegenskaper

Deteksjonsgrense (LoD)

Roche sekundær standard / virusisolat

Deteksjonsgrense (LoD) for cobas® WNV-testen for WNV-gren 1- og -2-RNA ble bestemt ved hjelp av følgende standard:

- Roche sekundær standard for WNV-gren 1, kalibrert mot Health Canada WNV Reference Standard (Infectious Diseases, Canadian Blood Services, 1800 Alta Vista, Ottawa, Ontario, K1G 4J5)
- WNV-gren 2-isolat ISS0513 fra National Centre for Immunobiologicals Research and Evaluation, Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, Italia⁴¹

For Roches sekundære standard ble tre uavhengige fortyningsserier av WNV-gren 1 preparert med normalt, virusnegativt (WNV) humant EDTA-plasma. Hver fortyningsserie ble testet med tre forskjellige loter av cobas® WNV-testsett med 21 replikater per lot, totalt ca. 189 replikater per konsentrasjon.

For WNV-gren 2-isolat ble panelene fremstilt ved fortyning av stamløsning i normalt, virusnegativt (WNV) humant EDTA-plasma. Hver fortyningsserie ble testet med tre forskjellige loter av cobas® WNV-testsett med åtte replikater per lot, totalt ca. 72 replikater per konsentrasjon.

For virus i WNV-gren 1 og 2 ble 95 % PROBIT-analyse (Tabell 15) og 50 % PROBIT-analyse (Tabell 16) brukt på data kombinert på tvers av fortyningsserier og reagensloter for å estimere LoD, sammen med nedre og øvre grenseverdi for 95 % konfidensintervaller. Reaktivitetsratene som er observert i LoD-studiene for gren 1 og 2, er oppsummert i hhv. Tabell 17 og Tabell 18.

Tabell 15 Resultater etter 95 % PROBIT-analyse på LoD-data innsamlet med virusstandarder i EDTA-plasma og serum

Analytt	Måleenheter	LoD	Nedre 95 % konfidensgrense	Øvre 95 % konfidensgrense
WNV-gren 1	kopier/ml	12,9	10,8	16,3
WNV-gren 2	kopier/ml	6,2	4,8	8,9

Tabell 16 Resultater etter 50 % PROBIT-analyse på LoD-data innsamlet med virusstandarder i EDTA-plasma og serum

Analytt	Måleenheter	LoD	Nedre 95 % konfidensgrense	Øvre 95 % konfidensgrense
WNV-gren 1	kopier/ml	2,1	1,9	2,4
WNV-gren 2	kopier/ml	1,1	0,8	1,3

Omregningsfaktoren, som kan spores til WHO's første internasjonale standard for vestnilvirus (WNV)-RNA, NIBSC-kode 18/206, er 0,47 IU/kopi. Omregningsfaktoren ble etablert med Roche sekundær standard og kan brukes på gren 1 og gren 2.

Tabell 17 Sammendrag av reaktivitetsrater for WNV-gren 1 i EDTA-plasma

WNV-RNA-konsentrasjon (kopier/ml)	Antall reaktive	Antall gyldige replikater	% reaktive	Nedre grenseverdi for 95 % konfidensintervall (ensidig)
18,0	187	188	99,5 %	97,5 %
9,0	173	188	92,0 %	88,0 %
4,5	139	188	73,9 %	68,1 %
2,7	93	189	49,2 %	43,0 %
0,9	53	189	28,0 %	22,7 %

Tabell 18 Sammendrag av reaktivitetsrater for WNV-gren 2 i EDTA-plasma

WNV-RNA-konsentrasjon (kopier/ml)	Antall reaktive	Antall gyldige replikater	% reaktive	Nedre grenseverdi for 95 % konfidensintervall (ensidig)
22,8	72	72	100,0 %	95,9 %
15,2	72	72	100,0 %	95,9 %
7,6	69	72	95,8 %	89,6 %
3,8	64	72	88,9 %	80,8 %
2,3	53	72	73,6 %	63,7 %
0,8	30	72	41,7 %	31,8 %

Reproduserbarhet

Reproduserbarheten for cobas® WNV-testen på cobas® 6800/8800-systemene ble bestemt ved hjelp av Roche sekundær standard for WNV-gren 1. Denne studien besto av testing av tre paneler med WNV i konsentrasjoner på ca. 18, 9 og 4,5 kopier/ml. Testing ble utført for følgende variabilitetskomponenter:

- variabilitet fra dag til dag over tre dager
- variabilitet fra lot til lot ved bruk av tre forskjellige reagensloter av cobas® WNV-testen
- variabilitet fra instrument til instrument ved bruk av tre forskjellige cobas® 8800-systemer

Tjueén replikater ble testet med hvert av de tre panelene, totalt 189 replikater med hver reagenslot. Alle gyldige reproduserbarhetsdata ble evaluert ved å beregne prosentandelen reaktive testresultater for hvert konsentrasjonsnivå på tvers av alle variable komponenter.

Grensene for de tosidige 95 % konfidensintervallene for hver reaktive rate ble beregnet for hvert av de tre WNV-nivåene som ble testet over tre dager, tre reagensloter og tre cobas® 8800-systemer. cobas® WNV-testen er reproduserbar over flere dager, reagensloter og flere instrumenter. Resultatene for variabilitet fra reagenslot til reagenslot er oppsummert i Tabell 19.

Tabell 19 cobas® WNV-testreagenser – sammendrag av reproduserbarhet fra lot til lot

Analytt	Konsentrasjon (kopier/ml)	Reagenslot	% reaktive (reaktive/gyldige replikater)	Nedre grense for 95 % konfidensintervall	Øvre grense for 95 % konfidensintervall
WNV	18,0	1	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		2	100 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100 % (63/63)	94,2 %	100,0 %
	9,0	1	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	85,5 % (53/62)	74,2 %	93,1 %
	4,5	1	64,5 % (40/62)	51,3 %	76,3 %
		2	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %
		3	79,3 % (50/63)	67,3 %	88,5 %

Inklusivitet

Ytelsen til cobas® WNV-test for å påvise flavivirusvarianter av WNV ble bestemt ved å teste unikt dyrkede isolater for hver variant. Totalt 10 individuelle WNV-gren 1-positiv dyrkningsisolater ble testet etter fortytning med normalt, virusnegativt (WNV) humant EDTA-plasma i en konsentrasjon på ca. 36 kopier/ml. Alle de 10 dyrkningsprøvene ble påvist (Tabell 20).

For relaterte genus *Flavivirus*-virus ble totalt 2 positive dyrkningsisolater av japansk encefalittvirus (JEV) testet med 4 replikater etter fortytning med normalt, virusnegativt (WNV) humant EDTA-plasma. Totalt ett positivt dyrkningsisolat av Saint Louis encefalittvirus (SLEV), Murray Valley encefalittvirus (MVEV) og Kunjin-virus (KUNV) ble testet ved hjelp av fire replikater av hvert isolat etter at logfortynninger var blitt preparert med normalt, virusnegativt (WNV) sitratplasma. Alle dyrkningsisolater ble påvist (Tabell 21).

Tabell 20 Dyrkningsisolater for WNV-gren 1

Flavivirusvarianter	Konsentrasjon (kopier/ml)	% reaktive (reaktive/prøver testet)
WNV 1	36	100,0 % (10/10)

Tabell 21 Dyrkningsisolater for relaterte genus *Flavivirus*-virus

Prøvefortynning	% reaktive (reaktive/gyldige replikater testet)			
	JEV	SLEV	MVEV	KUNV
1:1,00E+02	100 % (8/8)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)
1:1,00E+03	100 % (8/8)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)
1:1,00E+04	100 % (8/8)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)
1:1,00E+05	100 % (8/8)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)
1:1,00E+06	100 % (8/8)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)
1:1,00E+07	100 % (8/8)	100 % (4/4)	100 % (4/4)	100 % (4/4)

Et dyrket isolat av Usutu-virus ble også testet med 3 replikater etter fortykning med normalt, virusnegativt (WNV) humant EDTA-plasma til en konsentrasjon på 1,0E+06 kopier/ml. Alle tre replikater ble påvist.

Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten til **cobas**® WNV-testen ble evaluert for kryssreaktivitet med 27 mikroorganismer ved 10⁶ partikler, kopier eller PFU/ml, som inkluderte 19 virusisolater, seks bakteriestammer og ett gjærisolat (Tabell 22). Mikroorganismene ble tilsatt normalt, virusnegativt (WNV) humant EDTA-plasma og testet uten WNV og med WNV tilsatt i en konsentrasjon på ca. 3 × LoD av **cobas**® WNV-test. De testede mikroorganismene kryssreagerer ikke med og interferer ikke med **cobas**® WNV-testen.

Tabell 22 Mikroorganismer som ble testet for analytisk spesifisitet

Virus	Flavivirus	Bakterier	Gjærsopp
Adenovirus 5	Dengue-virus type 1	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	-	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Epstein-Barr-virus	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Herpes simplex-virus type 1	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Herpes simplex-virus type 2	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Hepatitt A-virus Hepatitt B-virus Hepatitt C-virus	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Hepatitt E-virus	-	-	-
Hepatitt G-virus Humant immunsviktivirus (HIV-1, gruppe M) Humant immunsviktivirus (HIV-2)	-	-	-
Humant T-celle lymfotrop virus type I	-	-	-
Humant T-celle lymfotrop virus type II	-	-	-
Humant herpesvirus 6 B Influenza A-virus	-	-	-
Chikungunya-virus	-	-	-
Varicella-Zoster-virus	-	-	-

Plasmaprøver fra hver av sykdomstilstandene (Tabell 23) ble testet uten WNV og med WNV tilsatt en konsentrasjon på ca. 3 × LoD av **cobas**® WNV-testen. Disse sykdomstilstandene kryssreagerer eller interfererer ikke med **cobas**® WNV-testen.

Tabell 23 Sykdomsstatusprøver testet for analytisk spesifisitet

Sykdomsstatus		
Adenovirus type 5	Hepatitt A-virus	Humant T-celle lymfotrop virus type II
Cytomegalovirus	Hepatitt B-virus	Herpes simplex-virus type 1
Dengue-virus	Hepatitt C-virus	Herpes simplex-virus type 2
Epstein-Barr-virus	Humant T-celle lymfotrop virus type I	Humant immunsviktivirus (HIV-1)

Analytisk spesifisitet – interfererende substanser

Endogene interfererende substanser

Plasmaprøver med unormalt høye nivåer av triglyserider (opptil 35,3 g/l), hemoglobin (opptil 4,7 g/l), ukonjugert bilirubin (opptil 0,21 g/l), albumin (opptil 61,3 g/l) og humant DNA (opptil 0,004 g/l) ble testet med og uten WNV tilsatt en konsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$ for cobas® WNV-testen. Prøver som inneholdt disse endogene stoffene, interfererte ikke med sensitiviteten eller spesifisiteten til cobas® WNV-testen.

Eksogene interfererende substanser

Normale virusnegative (WNV) humane EDTA-plasmaprøver som inneholdt unormalt høye konsentrasjoner av legemidler (Tabell 24), ble testet uten og med WNV tilsatt en konsentrasjon på $3 \times \text{LoD}$ av cobas® WNV-testen. Disse eksogene substansene interfererte ikke med sensitiviteten eller spesifisiteten til cobas® WNV-testen.

Tabell 24 Kliniske prøver testet med legemidler

Navn på testet legemiddel	Konsentrasjon
Paracetamol	1324 µmol/l
Acetylsalisylsyre	3620 µmol/l
Askorbinsyre	342 µmol/l
Atorvastatin	600 µg tilsv./l
Fluoxetin	11,2 µmol/l
Ibuprofen	2425 µmol/l
Loratadin	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproksen	2170 µmol/l
Paroxetin	3,04 µmol/l
Fenylefrin HCL	491 µmol/l
Sertralin	1,96 µmol/l

Korrelasjon

Ytelseevaluering av cobas® WNV-testen sammenlignet med cobas® TaqScreen WNV-testen

Ytelsen til cobas® WNV-testen og cobas® TaqScreen WNV-testen ble sammenlignet ved hjelp av 100 individuelle NAT-positive EDTA-plasmaprøver, som ble testet uforynnet og fortynnet i forholdet 1:6. I tillegg ble 100 WNV-negative EDTA-plasmaprøver testet uforynnet med begge metodene.

De WNV-negative prøvene viste 100 % spesifisitet ved å generere 100 av 100 ikke-reaktive resultater med begge metodene.

For positive prøver var begge metodene i samsvar basert på McNemars test, noe som viser at resultatene av cobas® WNV-test og cobas® TaqScreen WNV-test er likeverdige (Tabell 25).

Tabell 25 Korrelasjon for positive prøver

Metoder		WNV-resultater	
cobas® TaqScreen WNV-test	cobas® WNV	Ufortynnet	Fortynnet 1:6
Ikke-reaktive	Ikke-reaktive	0	0
Reaktive	Ikke-reaktive	0	1*
Ikke-reaktive	Reaktive	0	1*
Reaktive	Reaktive	100	98
Totalt		100	100
McNemars test, p-verdi (tosidig, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0

* Samme prøve testet uforynnet (< 100 kopier/ml av National Genetic Institute ved bruk av WNV RNA SuperQuant Assay) var reaktiv for begge testene.

Systemfeil

Systemfeilfrekvensen for cobas® WNV ble bestemt ved å teste 100 replikater av EDTA-plasma tilsatt WNV. Disse prøvene ble testet ved en målkonsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$ og ble kjørt i pooler på 1 (uforynnet). Studien ble utført ved hjelp av cobas® 8800-systemet med cobas® p 680-instrumentet (pipettering og pooling).

Resultatene av denne studien fastslo at alle replikater var reaktive for WNV, noe som gav en systemfeilfrekvens på 0 %.

Det tosidige, eksakte 95 % konfidensintervallet var 0 % for nedre grense og 3,62 % for øvre grense [0 %: 3,62 %].

Viktige ytelseskarakteristika – kadaverprøver

Sensitivitet

Den kliniske sensitiviteten til **cobas**® WNV-testen for WNV-RNA ble evaluert ved å teste totalt 60 individuelle virus-negative kadaverprøver, hvorav 35 individuelle prøver ble klassifisert som moderat hemolyserte (gul- til rosafarget) og 25 individuelle prøver ble klassifisert som sterkt hemolyserte (rød- til brunfarget). I tillegg ble til sammen 60 individuelle virusnegative prøver fra levende donorer testet. Alle prøver fra avdøde og levende donorer ble fordelt jevnt på tre reagensloter, fem spiking-grupper for kliniske prøver (for WNV) med 12 prøver per gruppe. Hver prøve fra avdøde og levende donorer ble tilsatt en unik klinisk prøve (WNV) med ca. $5 \times \text{LoD}$ av den respektive prøven. Hver prøve fra avdød ble fortynnet 1:5,6 med **cobas**® **omni** Specimen Diluent på instrumentet og testet ved hjelp av testprosedyren for prøver fra avdøde.

Alle prøvene fra avdøde og fra levende donor hadde en reaktivitetsrate på 100 % (95 % konfidensintervall: 94,0–100 %). Den kliniske sensitiviteten som ble observert i prøver fra avdøde, tilsvarte sensitiviteten som ble observert i prøver fra levende donorer, som fastslått ved hjelp av Fishers eksakte test og oppsummert i Tabell 26.

Tabell 26 Sammendrag av reaktivitetsraten for prøver fra avdøde og fra levende donorer i EDTA-plasma

Analytt	Prøve fra avdøde	Prøve fra levende donorer
	% reaktiv (antall reaktive / antall prøver testet)	% reaktiv (antall reaktive / antall prøver testet)
WNV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
Fishers eksakte test, p-verdi ($\alpha = 0,05$)	Ingen signifikante forskjeller i reaktivitetsraten ($p = 1,000$)	

Spesifisitet

Spesifisiteten til **cobas**® WNV-testen i EDTA-plasmaprøver og serumprøver fra avdøde ble evaluert og sammenlignet med spesifisiteten for prøver fra levende donorer ved å teste enkeltreplikater av 64 individuelle EDTA-plasmaprøver fra avdøde, hvorav 40 individuelle donorprøver ble klassifisert som moderat hemolyserte (gul- til rosafarget) og 24 individuelle prøver ble klassifisert som svært hemolyserte (rød- til brunfarget), 62 individuelle serumprøver fra avdøde, hvorav 42 individuelle prøver ble klassifisert som moderat hemolyserte og 20 individuelle donorprøver ble klassifisert som sterkt hemolyserte, 60 individuelle seronegative plasmaprøver og 60 individuelle serumprøver fra levende donorer. Studien ble utført med tre uavhengige **cobas**® WNV-reagensloter. Hver prøve fra avdød ble fortynnet 1:5,6 med **cobas**® **omni** Specimen Diluent på instrumentet og testet ved hjelp av testprosedyren for prøver fra avdøde. Alle EDTA-plasmaprøver og serumprøver fra avdøde og levende donorer var ikke-reaktive, noe som gir 100 % spesifisitet. Spesifisiteten som ble observert for prøver fra avdøde, var lik spesifisiteten som ble observert for prøver fra levende donorer, som bestemt ved Fishers eksakte test ($\alpha = 0,05$), som oppsummert i Tabell 27.

Tabell 27 Sammendrag av spesifisitet i prøver fra avdøde og levende donorer i EDTA-plasma og serum

Matriser	Prøvetype	Antall ikke-reaktive	Antall gyldige prøver	% ikke-reaktive	Tosidig 95 % konfidensintervall
EDTA-plasma	Avdød donor	64	64	100 %	94,4–100 %
	Levende donor	60	60	100 %	94,0–100 %
Serum	Avdød donor	62	62	100 %	94,2–100 %
	Levende donor	60	60	100 %	94,0–100 %
Samlede resultater ved hjelp av Fishers eksakte test ($\alpha = 0,05$)		Spesifisiteten for prøver fra avdøde og prøver fra levende donorer er ekvivalent: Fishers eksakte test, $p = 1,000$			

Reproduserbarhet

Reproduserbarheten for **cobas**® WNV-testen på **cobas**® 6800/8800-systemene ble bestemt ved bruk av 20 EDTA-plasma-prøver fra avdøde (moderat og sterkt hemolyserte) tilsatt Roche sekundær standard for WNV-RNA til ca. $5 \times \text{LoD}$ for **cobas**® WNV-testen. Resultatene ble sammenlignet med reproduserbarheten som ble oppnådd med 20 EDTA-plasma-prøver fra levende donorer tilsatt Roches sekundær standard til ca. $5 \times \text{LoD}$ for **cobas**® WNV-testen.

Testing ble utført for følgende variable komponenter:

- variabilitet fra dag til dag over 6 dager
- variabilitet fra lot til lot ved bruk av tre forskjellige reagensloter av **cobas**® WNV-testen

Ett replikat ble testet med hver av de 3 reagenslotene over 6 dager for totalt 18 replikater per prøve fra avdøde og levende donorer. Hver prøve fra avdød ble fortynnet 1:5,6 med **cobas**® omni Specimen Diluent på instrumentet og testet ved hjelp av testprosedyren for prøver fra avdøde. Alle gyldige reproduserbarhetsdata ble evaluert ved å sammenligne reaksjonsratene for prøver fra levende donorer og prøver fra avdøde (tosidige 95 % konfidensintervaller) på tvers av alle variabelkomponenter. Fishers eksakte p-verdi ble beregnet for å teste den statistiske signifikansen for differansen mellom andelen av reaktive som ble observert med prøver fra avdøde og levende donorer. Ingen signifikante forskjeller ble observert.

cobas® WNV-testen er reproduserbar over flere dager og reagensloter for prøver fra avdøde og levende donorer. Resultatene for variabilitet fra reagenslot til reagenslot er oppsummert i Tabell 28.

Tabell 28 **cobas**® WNV-testreagens – sammendrag av reproduserbarhet fra lot til lot for prøver fra avdøde og levende donorer

Analytt	Reagenslot	Prøvetype	% reaktive (reaktive/gyldige replikater)	Nedre grense for 95 % konfidensintervall	Øvre grense for 95 % konfidensintervall	Signifikant forskjell ved hjelp av Fishers eksakte test ($\alpha = 0,05$)
WNV	1	Avdød	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-verdi = 1,0000
		Levende donor	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Avdød	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-verdi = 1,0000
		Levende donor	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Avdød	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-verdi = 1,0000
		Levende donor	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	

Evaluering av klinisk ytelse

Klinisk sensitivitet – testing av kjente prøver som er positive for vestnilfebervirus

Den kliniske sensitiviteten til **cobas**® WNV-testen ble evaluert ved hjelp av 530 individuelle kliniske prøver som var kjent positive basert på NAT-testing. Studien ble utført ved fire testlaboratorier, der hvert sted testet ca. 135 prøver, både ufortynnet og fortynnet i forholdet 1:6, med tre forskjellige loter av **cobas**® WNV-testsett. Sytten av de 530 individuelle kliniske prøvene ble ekskludert fra statistiske analyser, i henhold til protokollen, fordi de ikke oppfylte inklusjonskriteriene for WNV-virusmengde. Dermed ble 513 prøver inkludert i analysen, men for to av de ufortynnede prøvene ble det ikke oppnådd gyldige resultater, slik at bare resultater fra 511 ufortynnede prøver ble inkludert i analysen. Alle de 513 fortynnede prøvene ga gyldige resultater.

Sensitiviteten til **cobas**® WNV-testen med ufortynnede prøver i denne studien var 100 % (95 % konfidensintervall: 99,3–100 %) og med fortynnede (1:6) prøver 98,8 % (95 % konfidensintervall: 97,5–99,5 %) (Tabell 29). De seks ikke-reaktive fortynnede prøvene ble avledet fra rene prøver med lave virusititre.

Tabell 29 Klinisk sensitivitet for kjente vestnilvirus-positive prøver

-	Antall prøver testet	Antall reaktive prøver	Antall ikke-reaktive prøver	Sensitivitet (%)	Sensitivitet (95 % konfidensintervall)	
					Nedre grense	Øvre grense
Ufortynnet	511*	511	0	100	99,3	100
1:6	513	507	6	98,8	97,5	99,5

* For to av de ufortynnede prøvene ble det ikke oppnådd noe gyldig resultat.

Klinisk spesifisitet

Den kliniske spesifisiteten til **cobas**® WNV-testen ble evaluert ved å teste tilfeldig utvalgte bloddonasjoner ved fire eksterne laboratorier. Enkeltprøver og pooler med seks prøver ble testet. Tre ulike **cobas**® WNV-reagensloter ble brukt i studien. Klinisk spesifisitet av **cobas**® WNV-testen ble beregnet som prosentandel (95 % to-sidig konfidensintervall) for donorer med negativ WNV-status som hadde ikke-reaktive **cobas**® WNV-resultater. Det var 63 243 evaluerbare donasjoner fra poollet testing og 10 823 evaluerbare donasjoner fra individuell testing.

Resultater av poollet testing

Tabell 30 viser beregningen av den kliniske spesifisiteten til **cobas**® WNV-test for 63 243 evaluerbare donorer fra poollet testing. Den kliniske spesifisiteten til **cobas**® WNV-testen fra poollet testing var 100,000 % (63 243 / 63 243; 95 % konfidensintervall: 99,994–100,000 %) i denne studien.

Tabell 30 Klinisk spesifisitet for **cobas**® WNV-test – poollet testing

cobas® WNV-resultat	WNV-donasjonstatus*		Totalt
	Positiv	Negativ	
WNV-reaktiv	0	0	0
Ikke-reaktiv WNV	0	63 243	63 243
Totalt	0	63 243	63 243
Klinisk spesifisitet (95 % konfidensintervall)	-	100,000 % (99,994 %, 100,000 %)	-

* WNV-donorstatus ble tildelt programmatisk basert på testreaktivitetsmønstre på indeksdonasjonen og eventuell(e) oppfølgingsdonasjon(er).

cobas® WNV-poolspesifisitet for indeksdonasjoner var 100,000 % (10 573 / 10 573; 95 % konfidensintervall: 99,964–100,000 %). Ingen av de 10 573 poolene på seks prøver var cobas® WNV-reaktive. Det ble observert en ugyldighetsrate på 1,6 % på grunn av internkontroll eller instrumentfeil for poolede prøveresultater.

Resultater av individuell testing

Tabell 31 viser beregningen av den kliniske spesifisiteten til cobas® WNV for 10 823 evaluerbare donorer fra individuell testing. Den kliniske spesifisiteten til cobas® WNV-testen fra individuell testing var 100,000 % (10 823 / 10 823; 95 % konfidensintervall: 99,965–100,000 %) i denne studien. Det ble observert en ugyldighetsrate på 0,3 % på grunn av internkontroll, instrumentfeil, protokollavvik eller andre hendelser for individuelle prøveresultater.

Tabell 31 Klinisk spesifisitet for cobas® WNV – individuell testing

cobas® WNV-resultat	WNV-donasjonstatus*		Totalt
	Positiv	Negativ	
WNV-reaktiv	0	0	0
Ikke-reaktiv WNV	0	10 823	10 823
Totalt	0	10 823	10 823
Klinisk spesifisitet (95 % konfidensintervall)	-	100,000 % (99,965 %, 100,000 %)	-

* WNV-donorstatus ble tildelt programmatisk basert på testreaktivitetsmønstre på indeksdonasjonen og eventuell(e) oppfølgingsdonasjon(er).

Reproduserbarhet

Reproduserbarheten for cobas® WNV for bruk på cobas® 6800/8800-systemer ble etablert ved å teste et panel med åtte prøver bestående av to negative plasmaprøver og to prøver som var positive for WNV ved tre ulike konsentrasjoner (ca. 0,5 ×, 1,0 × og 3,0 × LoD for cobas® WNV).

Operatørene på hvert av de tre stedene med cobas® 8800 utførte fem dager med testing for hver av de tre lotene cobas® WNV-reagens, og to gyldige panelkjøringer (dvs. to analyseserier, analyseserie = ett panel + to kontroller) per dag ble fullført for å gi opptil 180 tester per panelprøve av virustypen ved hver av de tre konsentrasjonene.

Alle gyldige analyseserier og testresultater ble analysert ved å beregne prosentandelen av reaktive testresultater for hver panelprøve (Tabell 32). Denne studien viste at cobas® WNV for bruk på cobas® 6800/8800-systemene viser reproduserbar ytelse på tvers av de vurderte variablene (lot, sted/instrument, dag, analyseserie og innenfor serie) for å påvise WNV.

Tabell 32 Testresultater oppsummert etter sted, lot, dag og analyseserie (positive panelprøver)

-		Sted		Lot		Dag		Serie	
Virusmål	Virusmengde-konsentrasjon	ID	% positive resultater	ID	% positive resultater	ID	% positive resultater	ID	% positive resultater
WNV	0,5 × LoD	1	86,7 % (52/60)	1	85,0 % (51/60)	1	94,4 % (34/36)	1	81,1 % (73/90)
		2	90,0 % (54/60)	2	91,7 % (55/60)	2	72,2 % (26/36)	2	91,1 % (82/90)
		3	81,7 % (49/60)	3	81,7 % (49/60)	3	88,9 % (32/36)	-	-
		-	-	-	-	4	86,1 % (31/36)	-	-
		-	-	-	-	5	88,9 % (32/36)	-	-
	1,0 × LoD	1	95,0 % (57/60)	1	96,7 % (58/60)	1	86,1 % (31/36)	1	93,3 % (83/89)
		2	100,0 % (59/59)	2	88,3 % (53/60)	2	94,4 % (34/36)	2	92,2 % (83/90)
		3	83,3 % (50/60)	3	93,2 % (55/59)	3	94,3 % (33/35)	-	-
		-	-	-	-	4	94,4 % (34/36)	-	-
		-	-	-	-	5	94,4 % (34/36)	-	-
	3,0 × LoD	1	98,3 % (59/60)	1	98,3 % (59/60)	1	100,0 % (36/36)	1	98,9 % (89/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	97,2 % (35/36)	-	-
		-	-	-	-	4	100,0 % (36/36)	-	-
		-	-	-	-	5	100,0 % (36/36)	-	-

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner












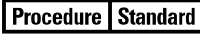








































Prøvetype	Plasma, plasma fra avdøde og serum fra avdøde
Minimum prøvemengde som kreves	1000 µl*
Mengde prosessert prøve	850 µl
Minste prøvevolum som kreves ved bruk av fortynningsarbeidsflyt	300 µl*
Prøvevolum prosessert ved bruk av fortynningsarbeidsflyt	150 µl
Minste prøvevolum som kreves for avdød donor	300 µl*
Prøvevolum prosessert for avdød donor	150 µl

* Rør som brukes til testing, kan ha andre dødvolume og kreve mer eller mindre minste volum.
Kontakt den lokale servicerepresentanten fra Roche for å få mer informasjon.

Symboler

Følgende symboler brukes ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabell 33 Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

 Alder eller fødselsdato	 Utstyr ikke for pasientnær testing	 QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
 Tilleggsprogramvare	 Utstyr ikke til selvtesting	 Serienummer
 Angitt område (kopier/ml)	 Distributør <i>(Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)</i>	 Sted
 Angitt område (IU/ml)	 Skal ikke brukes om igjen	 Standardprosedyre
 Autorisert representant i EU	 Kvinne	 Sterilisert med etylenoksid
 Strekkodedataark	 Kun for evaluering av IVD-ytelse	 Oppbevares på et mørkt sted
 Partikode	 Globalt handelsnummer	 Temperaturbegrensning
 Biologisk risiko	 Importør	 Testdefinisjonsfil
 Katalognummer	 <i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Denne siden opp
 CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Nedre grense for akseptområdet	 UltraSensitive-prosedyre
 Prøvetakingsdato	 Mann	 Unik utstyrs-ID
 Vennligst se brukerhjelpen	 Produsent	 Øvre grense for akseptområdet
 Inneholder tilstrekkelig til <n> tester	 Negativ kontroll	 Fyllestrek for urin
 Innhold i kitet	 Ikke-steril	 For USA: Forsiktig: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
 Kontroll	 Pasientnavn	 Utløpsdato
 Produksjonsdato	 Pasientnummer	
 Utstyr for pasientnær testing	 Riv av her	
 Utstyr til selvtesting	 Positiv kontroll	
	 QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.	

Teknisk støtte

For teknisk brukerstøtte (hjelp), kontakt din lokale representant fra Roche:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent og importør

Tabell 34 Produsent og importør



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

Laget i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemerker og patenter

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

Opphavsrett

©2025 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanser

1. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA*. 2013;310:308-315.
2. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Intl J Gen Med*. 2014;7:193-203.
3. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol*. 1998;72:73-83.
4. Burke DS, Monath TP. *Flaviviruses*. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. editors, *Fields' Virology*, vol. 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:pp. 1043-1126.
5. Mackenzie JS, Gubler DJ, Petersen LR. Emerging flaviviruses: the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile, and dengue viruses. *Nat Med*. 2004;10 Suppl 12:S98-S109.
6. Beasley DW, Davis CT, Whiteman M, Granwehr B, Kinney RM, Barrett AD. Molecular determinants of virulence of West Nile virus in North America. *Arch Virol Suppl*. 2004;18:35-41.
7. Papa A, Xanthopoulou K, Gewehr S, Mourelatos S. Detection of West Nile virus lineage 2 in mosquitoes during a human outbreak in Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1176-1180.
8. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:699-704.
9. Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang*. 2010;98:495-503.
10. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, et al. West Nile Virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Zoonoses Public Health*. 2009;56:357-369.
11. May FJ, Davis CT, Tesh RB, Barrett AD. Phylogeography of West Nile virus: from cradle of evolution in Africa to Eurasia, Australia, and the Americas. *J Virol*. 2011;85:2964-2974.
12. Petersen LR, Hayes EB. West Nile virus in the Americas. *Med Clin North Am*. 2008;92:1307-1322.
13. Nash D, Mostashari F, Fine A, et al.;1999 West Nile Outbreak Response Working Group. The outbreak of West Nile virus infection in the New York area 1999. *N Engl J Med*. 2001;344:1807-1814.
14. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al and the West Nile Virus Transmission Investigation Team. Transmission of West Nile Virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236-1245.
15. Harrington T, Kuehnert MJ, Kamel H, et al. West Nile virus infection transmitted by blood transfusion. *Transfusion*. 2003;43:1018-1022.
16. Nett RJ, Kuehnert MJ, Ison MG, Orlowski JP, Fischer JM, Staples JE. Current practices and evaluation of screening solid organ donors for West Nile virus. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:268-277.
17. Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion*. 2002;42:1019-1026.
18. Custer B, Kamel H, Kiely NE, et al. Associations between West Nile virus infection and symptoms reported by blood donors identified through nucleic acid test screening. *Transfusion*. 2009;49:278-288.
19. Busch MP, Wright DJ, Custer B, et al. West Nile virus infections projected from blood donor screening data, United States, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:395-402.
20. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA*. 2003;290:511-515.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal West Nile Virus infection after probable transfusion-associated transmission-Colorado, 2012. *MMWR*. 2013;62(31):622-624.

22. Kamar N, Bendell R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-2488.
23. AABB website; West Nile Virus Vigilance Network (for West Nile virus 2006-2010). Data compiled by Susan L. Stramer, American Red Cross, available at <http://www.aabb.org/research/hemovigilance/Pages/wnv.aspx>.
24. Zou S, Foster GA, Dodd RY, Petersen LR, Stramer SL. West Nile fever characteristics among viremic persons identified through blood donor screening. *J Infect Dis*. 2010;202:1354-1361.
25. Mostashari F, Bunning ML, Kitsutani PT, et al. Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *Lancet*. 2001;358:261-264.
26. Sejvar JJ, Curns AT, Welburg L, et al. Neurocognitive and functional outcomes in person recovering from West Nile virus illness. *J Neuropsychol*. 2008;2(pt.2):477-499.
27. Burton JM, Kern RZ, Halliday W, et al. Neurological manifestations of West Nile virus infection. *Can J Neurol Sci*. 2004;31:185-193.
28. Robinson RL, Shahida S, Madan N, Rao S, Khardori N. Transient parkinsonism in West Nile virus encephalitis. *Am J Med*. 2003;115:252-253.
29. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1021-1027.
30. Leis AA, Stokic DS. Neuromuscular manifestations of west nile virus infection. *Front Neurol*. 2012;3:37.
31. Emig M, Apple DJ. Severe West Nile virus disease in healthy adults. *Clin Infect Dis*. 2004;38:289-292.
32. Sadek JR, Pergam SA, Harrington JA, et al. Persistent neuropsychological impairment associated with West Nile virus infection. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32:81-87.
33. Lindsey NP, Staples JE, Lehman JA, Fischer M; Center for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for human West Nile virus disease. *MMWR Surveill Summ*. 2010;59:1-17.
34. 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.
35. 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.
36. 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;80:869-878.
37. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
38. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
39. 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.
40. 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.
41. Pisani G, Pupella S, Cristiano K, et al. Detection of West Nile virus RNA (lineages 1 and 2) in an external quality assessment programme for laboratories screening blood and blood components for West Nile virus by nucleic acid amplification testing. *Blood Transfus*. 2012;10: 515-520.

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 2.0 01/2025	<p>Gjennomgående tillegg av cobas® 5800-instrument.</p> <p>Fjernet Rx Only fra forsiden.</p> <p>Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden.</p> <p>Gjennomgående oppdatering av informasjon om merkevare og registrering.</p> <p>Oppdatert delen Testprinsipper.</p> <p>Lagt til delen Krav til håndtering av reagenser for cobas® 5800-system.</p> <p>Lagt til delen Ytterligere materiell som kreves for cobas® 5800-system.</p> <p>Oppdatert informasjon i delen Instrumentering og programvare som kreves.</p> <p>Oppdatert delen Forholdsregler og krav til håndtering.</p> <p>Oppdatert delen Bruksanvisning.</p> <p>Oppdatert delen Resultater og lagt til delen Systemekvivalens/systemsammenligning.</p> <p>Lagt til symbol "IVD".</p> <p>Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.</p>
Doc Rev. 3.0 04/2025	<p>Oppdatert delen Tiltenkt bruk.</p> <p>Oppdatert delen Testprinsipper.</p> <p>Oppdatert delen Reagenser og materialer.</p> <p>Oppdatert delen Advarsler og forholdsregler.</p> <p>Oppdatert delen Prøvetaking, transport, oppbevaring og pooling.</p> <p>Lagt til informasjon om systemets programvareversjon 2.0 for cobas® 6800/8800-systemene.</p> <p>Fjernet delenumre (P/N) på forbruksvarer, detaljert informasjon om forbruksvarer finnes i brukerstøtten til cobas® 5800- og cobas® 6800/8800-systemene.</p> <p>Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.</p>

Sammendraget av sikkerhets- og ytelsesrapporten finner du på følgende lenke: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>