

cobas[®] **CMV**

Kvantitativt nukleinsyratest

för användning på cobas[®] **4800-systemet**

För *in vitro*-diagnostisk användning

| | | |
|---|------------------------|--------------------------------------|
| cobas [®] CMV | 120 Tests | P/N: 07865970190 |
| cobas [®] CMV Control Kit | 10 Sets | P/N: 07865988190 |
| cobas [®] 4800 System Sample Preparation Kit 2 | 240 Tests 960 Tests | P/N: 06979513190 P/N: 06979521190 |
| cobas [®] 4800 System Wash Buffer Kit | 240 Tests 960 Tests | P/N: 05235863190 P/N: 05235871190 |
| cobas [®] 4800 System Lysis Kit 2 | 240 Tests 960 Tests | P/N 06979530190 P/N 06979548190 |

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Avsedd användning

Sammanfattning och förklaring av testet

| | |
|------------------------------------|---|
| Bakgrund | 4 |
| Princip för CMV NAT-testning | 5 |
| Förklaring av testet | 5 |
| Användningsprinciper | 5 |

Material och reagens

| | |
|--|----|
| Reagens | 6 |
| Förvaring och hantering av reagens | 11 |
| Extramaterial som behövs | 11 |
| Instrument och programvara som behövs men som inte medföljer | 11 |
| Provrör som stöds | 12 |

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

| | |
|---------------------------------------|----|
| Varningar och säkerhetsåtgärder | 12 |
| God laboratoriesed | 13 |
| Reagenshantering | 13 |
| Kontamination | 14 |
| Integritet | 14 |
| Avfallshantering | 14 |
| Spill och rengöring | 14 |

Provtagning, transport och förvaring av prover

| | |
|---|----|
| Provtagning | 15 |
| Förvaring och hållbarhet för prover under transport | 15 |

Bruksanvisning

| | |
|-------------------------|----|
| Körning av testet | 15 |
| Körningsstorlek | 16 |
| Arbetsflöde | 16 |

Resultat

| | |
|--|----|
| Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten | 18 |
| Tolkning av kontrollresultat | 18 |
| Tolkning av resultat | 19 |
| Lista med flaggor | 20 |
| Testets begränsningar | 21 |

Utvärdering av icke-kliniska egenskaper

| | |
|--|----|
| Viktiga egenskaper | 22 |
| Detektionsgräns (LoD) | 22 |
| WHO:s internationella standard | 22 |
| Linjärt intervall | 22 |
| Precision – inom laboratoriet | 24 |
| Verifiering av genotyp | 24 |
| Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4 | 24 |
| Verifiering av linjärt intervall för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4 | 25 |
| Verifiering av läkemedelsresistenta CMV-prover | 25 |
| Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot foskarnet eller ganciclovir, valganciclovir och cidofovir) | 25 |
| Verifiering av linjärt intervall för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot foskarnet eller ganciclovir, valganciclovir och cidofovir) | 25 |
| Analytisk specificitet | 26 |
| Analytisk specificitet – interfererande substanser | 26 |
| Systemfelskvot | 27 |
| Korskontamination | 27 |

Utvärdering av klinisk prestanda

| | |
|------------------------|----|
| Metodkorrelation | 28 |
| Specificitet | 28 |

Ytterligare information

| | |
|--------------------------------|----|
| Viktiga analysegenskaper | 29 |
| Symboler | 30 |
| Teknisk support | 31 |
| Tillverkare och importör | 31 |
| Varumärken och patent | 31 |
| Copyright | 31 |
| Referenser | 32 |
| Revidering av dokumentet | 34 |

Avsedd användning

cobas® CMV är ett *in vitro*-test för nukleinsyraamplifiering för kvantifiering av cytomegalovirus (CMV) DNA i human EDTA-plasma. **cobas**® CMV är avsett som hjälpmedel vid diagnos och hantering av CMV hos patienter som mottagit fasta organ via transplantation och hos patienter som mottagit hematopoetiska stamceller via transplantation. Testet kan användas i dessa populationer för att bedöma behovet av att påbörja antiviral behandling. Hos patienter som får anti-CMV-behandling kan seriella DNA-mätningar användas för att bedöma virologiskt svar på behandlingen. Resultaten från **cobas**® CMV måste tolkas med hänsyn till alla relevanta kliniska fynd och laboratoriefynd.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund

Humant cytomegalovirus (CMV) är en human viruspatogen som tillhör familjen herpesvirus och som är vanligt förekommande i befolkningar i hela världen.^{1,2} Hos immunkompetenta värdar är infektioner med CMV ofta asymptomatiske, men primär infektion kan förekomma som ett akut mononukleosliknande syndrom. När CMV har förvärvats består det oftast som en livslång latent infektion som kan reaktiveras intermittent. Perifera mononukleära blodceller av myeloid härkomst (men inte lymfocyter) och endotelceller framstår som de huvudsakliga ställena för CMV-infektion.³ CMV förblir i en latent fas i monocyter/makrofager hos människor.² Latent infekterade personer kan ha viruset i sina kroppsvätskor (t.ex. urin och saliv) och vara asymptomatiske, och kan på så sätt smitta andra. Personer med nedsatt immunförsvar, bland annat spädbarn, mottagare av transplanterade organ och AIDS-patienter, löper stor risk att utveckla allvarliga primära CMV-infektioner eller reaktiveringar av latent CMV som innebär höga sjuk- och dödsfall.⁴ Allvarliga manifestationer av CMV-sjukdom innefattar retinit, polyradikulit, gastroenterit, hepatit, encefalit, esofagit, enterokolit, pankreatit, nefrit, bortstötning av organ, pneumoni och CMV-virusyndrom.^{2,5,6}

Vår nuvarande kunskap om kliniskt relevanta trösklar för utveckling av CMV-sjukdom kommer från ett antal studier där olika tekniker, studiepopulationer och slutpunkter har använts.⁷⁻¹⁴ Generellt sett är en högre virusmängd associerad med större risk för att utveckla CMV-sjukdom. Förhållandet mellan viremi och sjukdom är sigmoidalt, vilket innebär att risken för CMV-sjukdom ökar avsevärt efter att CMV-virusmängden når ett "kritiskt tröskelvärde". Exempelvis när en laborietutvecklad helblods-CMV-DNA-analys användes för att testa mottagare av transplanterad lever var det kritiska tröskelvärdet $\geq 5 \log_{10}$ kopior/ml CMV-DNA.¹² Hos patienter med HIV/AIDS har CMV-DNA-nivåerna korrelerat med risk för CMV-sjukdom och generell dödlighet.¹³⁻¹⁸

De aktuella laborietutvecklade metoderna för CMV-DNA-kvantifiering är dock begränsade på grund av brist på standardiserade resultat, vilket kan leda till en högre nivå av variabilitet mellan laborier och mellan analyser.¹⁷ Validering av reproducerbarheten för CMV-DNA-virusmängden är av avgörande betydelse för att säkerställa konsekventa resultat vid behandling av patienter med CMV-sjukdom. De aktuella riktlinjerna som är baserade på precisionen för PCR-tester anger att förändringarna av virusmängden vid seriella mätningar ska vara minst 3-dubbla ($0,5 \log_{10}$ kopior/ml) för att få representera biologiskt viktiga förändringar. Eftersom variabiliteten är störst vid låga koncentrationer kan förändringarna av virusmängden behöva vara större än 5-dubbla ($0,7 \log_{10}$ kopior/ml) när titervärdena ligger nära analysens nedre kvantifieringsgräns för att anses vara signifikanta.^{9,19}

Det råder fortfarande oenighet om det exakta tröskelvärdet på grund av variabilitet mellan analyser, men konceptet med kritiskt tröskelvärde verkar vara giltigt och har rapporterats i studier av naturlig historik som visade att högre virusmängder korrelerar med ökad risk för att utveckla CMV-sjukdom.⁷⁻¹² I en studie där testet COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR användes fastställdes ett gränsvärde för att förutse sjukdom mellan 2 000 och 5 000 kopior/ml hos CMV-seropositiva mottagare av transplanterad lever.⁸

Princip för CMV NAT-testning

Laboratoriemetoderna för diagnos av utbredd infektion och aktiv invärtes sjukdom för mänskligt CMV omfattar isolering av virus genom cellodling från perifera vita blodkroppar (PBL), histologi av biopsier, serologiska metoder, mätning av pp65-antigen samt detektion av CMV-DNA med polymeraskedjereaktion (PCR).¹⁸ Serologi är endast av värde för att bestämma om en patient har varit infekterad med CMV tidigare och riskerar reaktivering. Metoder med odling har dåligt prediktivt värde, kräver mer än 48 timmar för resultat och har begränsad nytta för patienter med nedsatt immunförsvar. Antigenemi-analysen pp65 är arbetskrävande och fordrar att blodet bearbetas inom 6 timmar efter provtagning på grund av minskad antigenemi vid förvaring.²⁰ Dessutom är pp65-analysen komplicerad att utföra på neutropena patienter. Direkt detektion av CMV DNA genom t.ex. realtids-PCR-metoder ger potentiellt ett brett dynamiskt intervall, precision och hög sensitivitet.

Förklaring av testet

cobas® CMV är ett kvantitativt test som körs på **cobas® 4800**-systemet. **cobas® CMV** möjliggör detektion och kvantifiering av CMV DNA i EDTA-plasma hos infekterade patienter som är spårbar till WHO:s första internationella HCMV-standard. Virusmängden kvantifieras mot en icke-CMV DNA-kvantifieringsstandard (DNA QS) som tillsätts i varje prov under provbearbetningen. DNA QS är även avsedd för övervakning av hela provberednings- och PCR-amplifieringsprocessen. Dessutom används tre externa kontroller i testet: en positiv med hög titer, en positiv med låg titer och en negativ kontroll. De högpositiva och lågpositiva externa kontrollerna tillverkas av spädning från stammaterial med en titer som är spårbar till WHO:s internationella standard för CMV. Varje amplifierings-/detektionskit-lot är kalibrerad spårbart till WHO:s internationella standard för CMV.

Användningsprinciper

cobas® CMV är baserat på helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. **cobas® 4800**-systemet består av instrumentet **cobas® x 480** och analysinstrumentet **cobas® z 480**. Automatisk datahantering utförs av **cobas® 4800**-programmet som tilldelar testresultat för alla tester enligt följande, < LLoQ (under nedre kvantifieringsgräns), > ULoQ (över övre kvantifieringsgräns) eller CMV DNA detekterat, ett värde i det linjära intervallet $LLoQ \leq x \leq ULoQ$. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret, exporteras eller skrivas ut som en rapport. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret, exporteras eller skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyror från patientprover, externa kontroller och tillsatta lambda DNA QS-molekyler extraheras samtidigt. Sammanfattningsvis frisätts virala nukleinsyror genom tillsats av proteinas och lyseringsreagens i provet. De frisatta nukleinsyrorna binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerade proteiner, cellrester och potentiella PCR-hämmare, tas bort med efterföljande tvättbuffertsteg, och renade nukleinsyror elueras från de magnetiska glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av mål-nukleinsyra från provet uppnås genom användning av mål-virus-specifika forward- och reverse-primers som väljs från maximalt konserverade regioner i CMV-DNA-polymerasgenen (UL54). Selektiv amplifiering av DNA QS uppnås genom användning av sekvensspecifika forward- och reverse-primers som väljs för att inte ha någon homologi med CMV-genomet. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för amplifieringen. Mål- och DNA QS-sekvenserna amplifieras samtidigt med hjälp av en universell PCR-amplifieringsprofil med fördefinierade temperatursteg och antal cykler. I master-mixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon). Eventuella kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar elimineras med hjälp av AmpErase-enzymet (ingår i PCR-mixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget.²¹⁻²³ Nybildade amplikon elimineras dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® CMV-master-mixen innehåller en detektionsprob som är specifik för CMV-målsekvenser och en som är specifik för DNA QS. Proberna är märkta med målspecifika fluorescerande reporterfluorokromer som möjliggör samtidig detektion av CMV-mål och DNA QS i två olika kanaler.^{24,25} Fluorescenssignalerna för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom när de inte är bundna till målsekvensen. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna

08124272001-03SV


specifikt till respektive mål på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med proben genom 5'-till-3'-nukleas-aktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prober, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Realtidsdetektion och urskiljning av PCR-produkter uppnås genom att mäta fluorescensen i de frisläppta reporterfluorokromerna för de virala målen och DNA QS.

Material och reagens

Reagens



Alla öppnade reagens och kontroller ska förvaras enligt rekommendationerna i tabellen Förvaring och hantering av reagens.

| Kit | Ingredienser i komponenter och reagens | Kvantitet per kit | Säkerhetssymbol och varning |
|--|--|-------------------|-----------------------------|
| cobas® CMV 120 test (P/N: 07865970190) | MMX R1 (cobas® master mix-reagens 1) Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid | 10 × 1,75 ml | N/A |
| | CMV MMX R2 (cobas® CMV master mix-reagens 2) Tricinbuffert, kaliumacetat, 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % forward- och reverse-primers för CMV, < 0,01 % forward- och reverse-primers för kvantifieringsstandard, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotid-prober specifika för CMV och kvantifieringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras (mikrobiellt), < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid | 10 × 0,5 ml | N/A |
| | DNA QS (cobas® DNA-kvantifieringsstandard) Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke-CMV DNA-konstrukt som inte binder CMV-DNA men har en unik probbindningsregion (ej infektiöst DNA), 0,002 % Poly rA RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid | 10 × 1,75 ml | N/A |



| Kit | Ingredienser i komponenter och reagens | Kvantitet per kit | Säkerhetsymbol och varning ^a |
|--|--|-------------------|--|
| cobas® CMV Control Kit 10 set (P/N: 07865988190) | <p>CMV L(+)C (lågpositiv kontroll för cobas® CMV) < 0,001 % syntetiskt (plasmid) CMV DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade test för antikropp mot HCV, antikropp mot HIV-1/2, HBsAg, antikropp mot HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HEV RNA, WNV RNA och CMV DNA som inte PCR-metoder kan detektera. 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel</p> | 10 × 0,75 ml |  <p>VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P272: Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen. P280: Använd skyddshandskar. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen. P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning.</p> |
| | <p>CMV H(+)C (högpositiv kontroll för cobas® CMV) < 0,001 % syntetiskt (plasmid) CMV DNA med hög titer inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade test för antikropp mot HCV, antikropp mot HIV-1/2, HBsAg, antikropp mot HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HEV RNA, WNV RNA och CMV DNA som inte PCR-metoder kan detektera. 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel</p> | 10 × 0,75 ml | |
| | <p>(-)C2 (cobas® negativ kontroll 2) Normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade test för antikropp mot HCV, antikropp mot HIV-1/2, HBsAg, antikropp mot HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HEV RNA, WNV RNA och CMV DNA som inte PCR-metoder kan detektera. < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel</p> | 10 × 0,75 ml | |

^a Produktsäkerhetsmärknigen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

| Kit | Ingredienser i komponenter och reagens | Kvantitet per kit | Säkerhetssymbol och varning |
|---|---|-------------------|-----------------------------|
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 test (P/N: 06979513190) | MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagens 2) Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid | 10 × 8 ml | N/A |
| | EB 2 (elueringsbuffert 2 för cobas® 4800) Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat | 10 × 17 ml | |
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 test (P/N: 06979521190) | MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagens 2) Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid | 10 × 16 ml | N/A |
| | EB 2 (elueringsbuffert 2 för cobas® 4800) Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat | 10 × 17 ml | |
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 test (P/N: 05235863190) | WB Natriumcitrat-dihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl | 10 × 55 ml | N/A |
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 test (P/N: 05235871190) | WB Natriumcitrat-dihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl | 10 × 200 ml | N/A |

| Kit | Ingredienser i komponenter och reagens | Kvantitet per kit | Säkerhetssymbol och varning ^a |
|--|---|-------------------|---|
| | <p>P 2 (Proteas 2 för cobas® 4800) Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % (vikt/volym) proteinas</p> | 10 × 1,0 ml |  <p>FARA H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H334: Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning. P261: Undvik att inandas dimma eller ångor. P280: Använd skyddshandskar. P284: Använd andningsskydd. P304 + P340: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P342 + P311: Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> serin</p> |
| <p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 test (P/N: 06979530190)</p> | <p>LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffert 2) 43 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat, 5 % (vikt/volym) polydokanol, 2 % (vikt/volym) ditiotritol, natriumdivätecitrat</p> | 10 × 27 ml |  <p>FARA H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol</p> |

^a Produktsäkerhetsmärkningsen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

| Kit | Ingredienser i komponenter och reagens | Mängd per test | Säkerhetssymbol och varning ^a |
|--|--|----------------|---|
| | <p>P 2 (Proteas 2 för cobas® 4800) Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % (vikt/volym) proteinas</p> | 10 × 1,0 ml |  <p>FARA H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H334: Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning. P261: Undvik att inandas dimma eller ångor. P280: Använd skyddshandskar. P284: Använd andningsskydd. P304 + P340: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P342 + P311: Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> serin</p> |
| <p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 test (P/N: 06979548190)</p> | <p>LYS 2 (cobas® 4800 Lysis Buffer 2) 43 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat, 5 % (vikt/volym) polydokanol, 2 % (vikt/volym) ditiotritol, natriumdivätecitrat</p> | 10 × 84 ml |  <p>FARA H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol</p> |

^a Produktsäkerhetsmärkningsen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

Förvaring och hantering av reagens

| Reagens | Förvaringstemperatur | Förvaringstid |
|---|----------------------|---|
| cobas® CMV | 2–8 °C | Hållbart till det angivna utgångsdatumet. |
| cobas® CMV Control Kit* | 2–8 °C | Hållbart till det angivna utgångsdatumet. |
| cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 | 2–8 °C | Hållbart till det angivna utgångsdatumet. |
| cobas® 4800 System Wash Buffer Kit | 15–25 °C | Hållbart till det angivna utgångsdatumet. |
| cobas® 4800 System Lysis Kit 2 | 2–8 °C | Hållbart till det angivna utgångsdatumet. |

* Förvara Control Kit-lådan stående

Frys inte reagens.

Extramaterial som behövs

| Material | P/N |
|--|--|
| Extraktionsplatta (djupbrunn) 2,0 ml till cobas® 4800-systemet | 06884008001 |
| AD-platta (mikrotiter) 0,3 ml till cobas® 4800-systemet | 05232724001 |
| Skyddsfilmapplicator | 04900383001 |
| CORE-spetsar, 1000 µl, rack med 96 | 04639642001 |
| 200 ml-reagensbehållare | 05232759001 |
| 50 ml-reagensbehållare | 05232732001 |
| Rack med 24 positioner | 04639502001 |
| Rack med 32 positioner | 04639529001 |
| Påse för fast avfall | 05530873001 (liten) eller 04691989001 (stor) |
| Hamilton STAR avfallsnedkast | 04639669001 |
| Engångshandskar, puderfria | Alla puderfria engångshandskar är godkända. |
| Vortexmixer (ett rör) | Alla typer av vortexmixer är godkända. |
| Centrifug försedd med en swing bucket-rotor med RCF på minst 1 500 | Alla lämpliga centrifuger är godkända. |

Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information om material som säljs separat.

Instrument och programvara som behövs men som inte medföljer

| Instrument och programvara som behövs men som inte medföljer |
|---|
| cobas® 4800-systemet Instrumentet cobas® x 480 Analysinstrumentet cobas® z 480 Kontrollenhet |
| Applikationsprogrammet (Core) version 2.2 eller högre till cobas® 4800-systemet |
| cobas® 4800-systemet cobas® CMV AP v1.2.0 eller högre |

Obs! Kontakta Roche kundsupport om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, spetsrack, reagensrack och plattrack som kan användas på instrumenten.

Provrör som stöds

Vanliga primär- och sekundärprovror kan användas med testet.

Följande provror stöds:

Primärrör (bearbetningsvolym 400 µl)

| Nominell diameter (mm) | Provolym – bearbetat (centrifugerat) helblod | EDTA-plasmarör |
|------------------------|--|--------------------|
| 11–14 | 1 800 µl eller mer | Med eller utan gel |
| 14,5–16 | Mer än 4 000 µl | Med eller utan gel |

Kontakta Roche kundsupport om du vill ha beställningsinformation om specifika provror och om minimiprovolym för specifika primärrör.

Sekundärrör (bearbetningsvolym 400 µl)

| Nominell diameter (mm) | Provolym |
|------------------------|--|
| 11–16 | 1 000 µl eller mer (specifika sekundärrör har en minimiprovolym på mindre än 1 000 µl) |

Kontakta Roche kundsupport om du vill ha beställningsinformation om specifika provror och om minimiprovolym för specifika sekundärrör.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratorieled för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga analytiska sensitivitet är noggrannhet nödvändig så att reagens-, prov- och amplifieringsblandningarna hålls rena.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- **cobas® CMV** har inte utvärderats för användning som ett screeningtest för förekomst av CMV i blod eller blodprodukter.
- Alla patientprover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.^{26, 27} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® CMV** och **cobas® 4800**-systemet får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. **cobas® CMV Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats med licensierade antikroppstester och befunnits icke-reaktivt för antikropp mot HCV, antikropp mot HIV-1/2, HBsAg och antikropp mot HBc. Testning av normal human plasma med PCR-metoder visade inte något detekterbart HIV-1 (grupperna M och O) RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HEV RNA, WNV RNA eller CMV DNA. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- Se till att MGP inte exponeras för magnetiska fält.
- **Frys inte helblod eller prover som sparas i primärrör.**
- Använd endast de förbrukningsartiklar som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från Roche kundsupport.

- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Förvara lådan med **cobas**® CMV Control Kit stående.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Ytterligare varningar, försiktighetsåtgärder och procedurer för att minska kontaminationsrisken för instrumentet **cobas**® x 480 eller analysinstrumentet **cobas**® z 480 finns i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet (kallades tidigare systemhandboken). Om du misstänker att kontamination förekommer ska du utföra rengöring och åtgärder för veckovis underhåll enligt beskrivningen i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.
- Informera berörd lokal myndighet om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Obs! Utförliga instruktioner finns i ”Provtagning, transport och förvaring av prover”.

God labororiesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Använd engångshandskar, laboratorierock och skyddsglasögon vid hantering av reagens. Undvik att dessa material kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med stora mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Om spill förekommer, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,5 % natriumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten (hushållsblekmedel utspätt 1:10). Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Se till att temperaturen i laboratoriet hålls på en konstant nivå enligt kraven för omgivande miljö som anges i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god labororiesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagensflaska och -behållare före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte material om det finns tecken på läckage.
- **cobas**® 4800-lyseringsbuffert 2 innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- **cobas**® CMV, **cobas**® 4800 Sample Preparation Kit 2 innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Låt inte **cobas**® 4800-lyseringsbuffert 2, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natriumhypokloritlösning (blekmedel). Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.

Kontamination

- Handskar ska användas och måste bytas mellan hantering av prover och **cobas®** CMV-reagens för att undvika kontamination. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller. Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och kitets reagens.
- Undvik mikrobiell kontamination och ribonukleaskontamination av reagens.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om carryover mellan prover inte förhindras vid provhantering.

Integritet

- Använd inte kit efter utgångsdatum.
- Blanda inte reagens.
- Använd inte engångsartiklar efter utgångsdatum.
- Alla engångsartiklar är avsedda att användas en gång. Återanvänd dem inte.
- All utrustning ska hanteras enligt tillverkarens instruktioner.

Avfallshantering

- **cobas®** CMV och **cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit 2 innehåller natriumazid som konserveringsmedel (se ”**Varningar och försiktighetsåtgärder**”). Natriumazid kan reagera med bly- eller kopparrör och bilda mycket explosiva metallazider. Förhindra aziduppbyggnad genom att spola med mycket kallt vatten om lösningar som innehåller natriumazid hålls ut i avloppet.
- Kassera oanvända reagens och avfall enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

Obs! Information om hantering av vätskeavfall finns i användarassistansen till **cobas® 4800-systemet.**

Spill och rengöring

- **cobas®** 4800 Lysis Buffer 2 innehåller guanidintiocyanat. Utspilld vätska som innehåller guanidintiocyanat torkas upp med lämplig laboratedetergent och vatten. Om den utspillda vätskan innehåller potentiellt smittbärande agenser ska det aktuella området FÖRST rengöras med laboratedetergent och vatten, och därefter med 0,5 % natriumhypoklorit.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas®** x 480 ska anvisningarna i användarassistansen till **cobas®** 4800-systemet följas vid rengöringen.
- Använd inte natriumhypokloritlösning (blekmedel) vid rengöring av instrumentet **cobas®** x 480 eller analysinstrumentet **cobas®** z 480. Rengör instrumentet **cobas®** x 480 eller analysinstrumentet **cobas®** z 480 enligt anvisningarna i användarassistansen till **cobas®** 4800-systemet.

Provtagning, transport och förvaring av prover

- Förvara alla prover vid de angivna temperaturerna.
- Provernas hållbarhet påverkas vid förhöjda temperaturer.
- Om du använder frusna prover i sekundärrör placerar du proverna i rumstemperatur (15–30 °C) tills de är helt tinade, och sedan blandar du dem en kort stund (t.ex. genom att vortexa 3–5 sekunder) och centrifugerar dem för att samla hela provvolymen i botten av röret.

Obs! Hantera alla prover som potentiellt smittbärande.

Provtagning

Blod ska samlas upp i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör eller i rör med lila kork för molekyldiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant.

Obs! Användaren måste följa provrörstillverkarens instruktioner vid plasmapreparation.

Förvaring och hållbarhet för prover under transport

- Helblod som samlats in i BD Vacutainer® PPT™-plasmapreparationsrör eller i rör med lila kork eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant för molekyldiagnostiska testmetoder kan förvaras och/eller transporteras i upp till 36 timmar i 2 °C till 25 °C innan centrifugering och efterföljande testning.
- Alternativt kan plasmaprover förvaras i primärrör i upp till 36 timmar i 2 °C till 25 °C eller i 6 dagar i 2 °C till 8 °C.
- Plasmaprover kan förvaras i sekundärrör i upp till 36 timmar i 2 °C till 30 °C, upp till 6 dagar i 2 °C till 8 °C eller upp till 6 veckor i -15 °C till -25 °C. Separerade plasmaprover i sekundärrör är hållbara i upp till tre frys/tiningscykler om de fryses i -15 °C till -25 °C.
- Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av prover och etiologiska agens.

Bruksanvisning

Körning av testet

Provbearbetningsvolymen för cobas® CMV är 400 µl.

Bild 1: Arbetsflöde för cobas® CMV

| | |
|----|--|
| 1 | Starta systemet |
| 2 | Utför underhåll av instrumentet |
| 3 | Ta ut prover och reagens från förvaringen |
| 4 | Starta körningen |
| 5 | Läs in parameterkortet |
| 6 | Ladda prover |
| 7 | Med LIS: bekräfta arbetsbeställning Utan LIS: skapa arbetsbeställning |
| 8 | Ladda förbrukningsartiklarna (djupbrunnsplatta, mikrotiterplatta, spetsrack) |
| 9 | Ladda reagens |
| 10 | Starta provpreparationen |
| 11 | Mata ut och försluta mikrotiterplattan |
| 12 | Ladda mikrotiterplattan i analysinstrumentet |
| 13 | Ta bort prover, använd reagens och djupbrunnsplattan |
| 14 | Granska resultat |
| 15 | Med LIS: skicka resultaten till LIS |
| 16 | Utföra utmatning från analysinstrumentet |

Obs! Mer information om användning finns i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.

Körningsstorlek

De generiska provpreparationsreagensen (**cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2 och **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit) finns i två kitstorlekar, som var och en räcker till 10 körningar med upp till antingen 24 eller 96 prover (inklusive kontrollerna och proverna för alla analyser som ska köras). **cobas**® CMV finns i en kitstorlek som räcker för att testa upp till 120 (10×12) prover, inklusive kontroller och prover. **cobas**® CMV Control Kit finns i en kitstorlek som kan användas med alla körningskonfigurationer. En lågpositiv kontroll för CMV, en högpositiv kontroll för CMV och en negativ kontroll måste användas för varje testomgång. Maximalt 93 prover och 3 kontroller är tillåtna i en och samma testkörning.

Proceduren sammanfattas i Bild 1.

Obs! För optimal användning av reagens kan de generiska provpreparationsreagensen användas för en körning som innehåller 1–21 prover (storlek på testkit 10×24) eller 1–93 prover (storlek på testkit 10×96). Olika kitstorlekar på cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 och cobas® 4800 System Lysis Kit 2 kan dock inte kombineras. Om till exempel en reagensflaska med tvättbuffert för 96 test skannas när körningen startar måste reagens med storlek för 96 tester från de andra provpreparationskiten också användas.

Arbetsflöde

cobas® CMV utförs med det fullständiga arbetsflödet i **cobas**® 4800-programmet. Det består av provpreparation i instrumentet **cobas**® x 480 följt av amplifiering/detektion i analysinstrumentet **cobas**® z 480. **cobas**® CMV kan utföras separat eller i ett fleranalisformat med tester som har samma process för automatisk provextraktion och samma PCR-profil för amplifiering och detektion. Vid steget för val av test visar programmet tester som är kompatibla för fleranalis körningar med **cobas**® CMV. Mer information finns i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.

1. Utför systemstart genom att följa anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.
2. Utför underhåll genom att följa anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.
3. Ta fram alla reagens och förbrukningsartiklar som behövs. Alla reagens utom CMV MMX R2 och MMX R1 ska ha rumstemperatur innan de laddas i instrumentet **cobas**® x 480. Reagensen CMV MMX R2 och MMX R1 kan tas direkt från förvaring i 2–8 °C eftersom de hinner ekvilibreras till rumstemperatur i instrumentet **cobas**® x 480 innan de används i processen.

Obs! Alla reagens och reagensbehållare har streckkod och är avsedda för engångsbruk. cobas® 4800-programmet registrerar användningen av reagens och reagensbehållare och matar ut tidigare använda reagens eller reagensbehållare.

4. Starta en ny körning och välj arbetsflödestypen CMV. Om du ska utföra en fleranalis körning väljer du fler tillämpliga arbetsflödestyper (dvs. HIV-1, HCV eller HCV GT) tillsammans med CMV.
5. Följ programguiden och skanna streckkoden på parameterkorten med kontrollintervallen och kalibreringskoefficienterna.

Obs! Skanna parameterkorten för reagens som inte har passerat utgångsdatum. Programmet kontrollerar inte utgångsdatum för reagens på parameterkorten. Kontrollera utgångsdatumet som är tryckt på parameterkortet eller i reagenskitet innan du skannar motsvarande streckkods-id.

6. Ladda proverna. Du kan ladda primär- eller sekundärrör, och minimiprovvolymer beror på rörtypen och -storleken.
7. Skapa arbetsbeställningen. En arbetsbeställning kan skapas på tre sätt:
 - Genom att använda provredigeraren innan ett provrack laddas i instrumentet **cobas**® x 480 (knappen "Editor" till höger i huvudmenyn). Arbetsbeställningar kan sparas, redigeras och matas in igen om det behövs. Välj "CMV" när du väljer de begärda resultaten.

- Genom att följa programguiden för den nya körningen och ladda proverna på instrumentet **cobas® x 480** vid uppmaning. Provernas streckkoder skannas automatiskt och de begärda resultaten för varje prov måste definieras.
Välj ”CMV” när du väljer de begärda resultaten.
- Genom att använda LIS-systemet på din arbetsplats.

Mer information finns i användarassistansen till **cobas® 4800**-systemet. Ladda proverna och definiera/välj arbetsbeställning eller använd LIS.

8. Ladda förbrukningsartiklarna enligt anvisningarna i programguiden. Ladda inte och ta inte heller bort enskilda spetsar i ett delvis använt spetsrack, eftersom programmet registrerar antalet kvarvarande spetsar. Om det inte finns tillräckligt många spetsar för att körningen ska kunna genomföras kommer programmet att varna användaren om detta.

9. Ladda reagensen.

Ladda provpreparationsreagensen i de streckkodsmärkta reagensbehållarna. Reagensbehållarna finns i två storlekar: 200 ml och 50 ml. Följ programguiden och välj rätt storlek på reagensbehållarna. Reagensbehållarnas streckkoder måste vara vända åt höger i carriern. Använd ”scan-scan-pour-place”-metoden för att ladda provpreparationsreagensen:

- Skanna reagensflaskans streckkod.
- Skanna reagensbehållarens streckkod.
- Håll reagenset i behållaren.
- Placera den fyllda reagensbehållaren på avsedd plats i reagensracket.

Obs! cobas® 4800-systemet har en intern klocka som övervakar den tid som reagensen finns i instrumentet. Efter att LYS 2 eller WB har skannats har man 1 timme på sig att utföra laddningen och klicka på ”Start”-knappen. Ett tidur visas som räknar ned tiden på fliken ”Workplace”. Systemet tillåter inte att körningen startar om tiden som reagensen finns i instrumentet har gått ut.

Obs! Säkerställ noggrann överföring av MGP genom att vortexa eller kraftigt skaka MGP-flaskan omedelbart före dispenserering i reagensbehållaren.

10. Ladda rör med amplifierings-/detektionsreagens (CMV MMX R2, MMX R1 och DNA QS), kontrollrör [CMV L(+)C, CMV H(+)C och (-) C] och rör med generiskt reagens (P2 efter behov) direkt i reagensracket.

Obs! För att förhindra onödiga avbrott i körningen samt kontamination måste du försiktigt knacka reagensröret mot bordet för att undvika vätskedroppar/vätskefilm på kanten. Kontrollerna ska öppnas med start från den som är närmast dig (från position 24 till 1). Byt handskar efter hantering av positiva kontroller.

11. Starta provpreparationskörningen. Efter att provpreparationskörningen slutförts blir knapparna ”Sample Preparation results” och ”Unload” tillgängliga. Välj knappen ”Sample Preparation results” om du vill granska resultaten och välj sedan ”Unload” för att mata ut plattracken. Alternativt kan du välja ”Unload” för att mata ut plattracket utan att granska resultaten. Se användarassistansen till **cobas® 4800**-systemet.
12. När du har matat ut mikrotiterplattan följer du anvisningarna i användarassistansen till **cobas® 4800**-systemet om förslutning av plattan och överföring av den till analysinstrumentet **cobas® z 480**.
13. Ladda mikrotiterplattan i analysinstrumentet och starta amplifierings- och detektionskörningen enligt anvisningarna i användarassistansen till **cobas® 4800**-systemet.

Obs! cobas® 4800-systemet har en intern klocka som övervakar tiden efter tillsats av de preparerade proverna till aktiverad master mix. Amplifiering och detektion ska startas så snart som möjligt men senast 40 minuter efter att körningen i instrumentet cobas® x 480 avslutats. Ett tidur visas som räknar ned tiden på fliken ”Workplace”. Systemet avbryter körningen om tiden har gått ut.

14. Ta bort prover, använda reagens och djupbrunnsplattan enligt anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.
15. När amplifierings- och detektionskörningen är klar följer du anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet för att granska och godkänna resultaten.
16. Om du använder LIS skickar du resultaten till LIS.
17. Mata ut mikrotiterplattan från analysinstrumentet **cobas**® z 480 enligt anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.

Resultat

cobas® 4800-systemet fastställer automatiskt CMV DNA-koncentrationen för proverna och kontrollerna. CMV DNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter per milliliter (IU/ml).

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten

- En negativ kontroll (-)C2 och två positiva kontroller, en lågpositiv kontroll CMV L(+)C och en högpositiv kontroll CMV H(+)C bearbetas i varje provomgång.
- Kontrollera giltigheten för provomgången i **cobas**® 4800-programmet och/eller i rapporten.
- Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av **cobas**® 4800-programmet baserat på misslyckade negativa och positiva kontroller.

Tolkning av kontrollresultat

Tabell 1: Tolkning av kontrollresultat för negativa och positiva kontroller

| Negativ kontroll | Resultat | Betydelse |
|------------------|---------------------|---|
| (-)C2 | Target Not Detected | Kontrollen är giltig. CMV DNA inte detekterat. |
| | Invalid | Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den negativa kontrollen är inte negativt. |
| Positiv kontroll | Resultat | Betydelse |
| CMV L(+)C | Titer | Kontrollen är giltig. Den beräknade titern är inom kontrollintervallet. |
| | Invalid | Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den lågpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet. |
| CMV H(+)C | Titer | Kontrollen är giltig. Den beräknade titern är inom kontrollintervallet. |
| | Invalid | Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet. |

Tolkning av resultat

Obs! All analys- och omgångsvalidering bestäms av cobas® 4800-programmet.

Obs! En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga provresultat.

Om omgången är giltig tolkas provresultaten enligt Tabell 2.

Tabell 2: Tolkning av resultat för enskilda mål

| cobas® CMV | Resultatrapport och tolkning |
|--------------------------|---|
| Target Not Detected | CMV DNA inte detekterat. Rapportera resultat som "CMV not detected". |
| < Titer Min | Beräknad titer ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLoQ). Rapportera resultat som "CMV detected, less than (Titer Min)". Titer min = 3,45E+01 IU/ml |
| Titer | Beräknad titer ligger inom analysens linjära intervall – större än eller lika stor som Titer Min och mindre än eller lika stor som Titer Max. Rapportera resultat som "(Titer) of CMV detected". |
| > Titer Max ^a | Beräknad titer ligger över analysens övre kvantifieringsgräns (ULoQ). Rapportera resultat som "CMV detected, greater than (Titer Max)". Titer max = 1,00E+07 IU/ml |

^a Provresultat > Titer Max hänvisar till CMV-positiva prover som detekterats med titrar över analysens övre kvantifieringsgräns (ULoQ). Om ett kvantitativt resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med CMV-negativ EDTA-plasma, beroende på det ursprungliga provets typ, och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn.

Lista med flaggor

I följande tabell visas alla flaggor som är relevanta för tolkning av resultat.

Tabell 3: Lista med flaggor

| Flaggkod | Beskrivning | Rekommenderad åtgärd |
|----------|--|---|
| R4800 | Målet är ogiltigt på grund av ett beräkningsfel. | Målet är ogiltigt på grund av ett beräkningsfel. 1. Kör om provet. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår. |
| R4801 | Kvantifieringsstandarden är ogiltig. | Kvantifieringsstandarden är ogiltig för ett prov. 1. Kör om provet. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår. |
| R4802 | En extern kontroll är ogiltig. | En extern kontroll är ogiltig. ^a 1. Upprepa hela körningen med nya reagens. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår. |
| R4803 | Kvantifieringsstandarden är ogiltig. | Kvantifieringsstandarden är ogiltig för en extern kontroll. 1. Upprepa hela körningen med nya reagens. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår. |
| R4804 | Den externa kontrollen är utanför intervallet. | Den externa kontrollen är utanför intervallet. ^b 1. Upprepa hela körningen med nya reagens. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår. |
| X3 | Fel: Koagel detekterades. Provet bearbetades inte. | Säkerställ att proverna har hanterats enligt anvisningarna för arbetsflödet. 1. Kontrollera att det inte finns koagel i provet. 2. Kör om provet. |
| X4 | Fel: Ett pipetteringsfel uppstod. Provet bearbetades inte. | Otillräcklig provvolym eller mekaniskt fel under pipetteringen är den troligaste orsaken. 1. Säkerställ att provvolymen är tillräcklig. 2. Kontrollera att spetsutmatningsplattan är korrekt placerad. 3. Kör om provet. |

^a Det här är en provflagga som visas när en extern kontroll i körningen anges som ogiltig.

^b I den här flaggan ingår alla fall då den externa kontrollen är ogiltig (bestämning av målsekvens eller titer).

Obs! Beskrivningar av de återstående systemflaggorna finns i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.

Testets begränsningar

1. **cobas**® CMV har endast validerats för användning tillsammans med **cobas**® CMV Control Kit, **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2 och **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit.
2. Resultatens tillförlitlighet förutsätter rätt provtagning, transport, förvaring och behandling av prover. Följ procedurerna i bruksanvisningen (kallas även bipacksedel) och i användarassistenten till **cobas**® 4800-systemet.
3. Detta test har endast validerats för användning med EDTA-plasma. Testning av andra provtyper kan resultera i felaktiga resultat.
4. Kvantifiering av CMV DNA är beroende av antalet viruspartiklar i provet och kan påverkas av provtagningsmetoder, patientfaktorer (dvs. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
5. I sällsynta fall kan mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på ett virusgenom som täcks in av **cobas**® CMV påverka primer- och/eller proppbindning, vilket resulterar i för låg kvantifiering av virus eller misslyckad detektering av förekomst av virus.
6. Det prediktiva värdet för en analys beror på sjukdomens prevalens i en viss population.
7. Tillsats av AmpErase-enzym i **cobas**® CMV-master mix möjliggör selektiv amplifiering av mål-nukleinsyra. Kontamination av reagens och av amplifieringsblandningarna kan dock endast undvikas om god laboratoriesed tillämpas och om de procedurer som beskrivs i den här bruksanvisningen följs noga.
8. Produkten får endast användas av personal med erfarenhet av PCR-teknik och användning av **cobas**® 4800-systemet.
9. Endast instrumentet **cobas**® x 480 och analysinstrumentet **cobas**® z 480 har validerats för att användas tillsammans med denna produkt. Inga andra provpreparationsinstrument eller PCR-system kan användas med denna produkt.
10. På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Användarna ska följa sina egna specifika regler och procedurer.
11. Korskontamination kan orsaka falskt positiva resultat. Procenttalet för korskontamination mellan prover för **cobas**® CMV har fastställts till 0,0 % i en icke-klinisk studie. Korskontamination mellan körningar har inte observerats.
12. **cobas**® CMV är inte avsett att användas som screeningtest för förekomst av CMV i blod eller blodprodukter eller som ett diagnostiskt test för att bekräfta förekomst av CMV-infektion.

Utvärdering av icke-kliniska egenskaper

Viktiga egenskaper

Detektionsgräns (LoD)

Detektionsgränsen (LoD) för **cobas**® CMV fastställdes genom analys av seriella spädningar av WHO:s internationella standard (Merlin-stammen, glykoprotein B-genotyp 1) och verifierades för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 till gB-4 samt för läkemedelsresistenta CMV-prover. LoD för EDTA-plasma är 34,5 IU/ml.

WHO:s internationella standard

Detektionsgränsen för **cobas**® CMV fastställdes genom analys av seriella spädningar av WHO:s första internationella standard för humant cytomegalovirus-DNA (WHO:s första internationella HCMV-standard²⁸) för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology) erhållet från NIBSC, i CMV-negativ human EDTA-plasma. Paneler med sju koncentrationnivåer plus ett blankprov testades med tre loter av **cobas**® CMV-testreagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument.

Resultaten visas i Tabell 4. Studien visar att **cobas**® CMV detekterade CMV DNA vid en koncentration på 20,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 % med PROBIT.

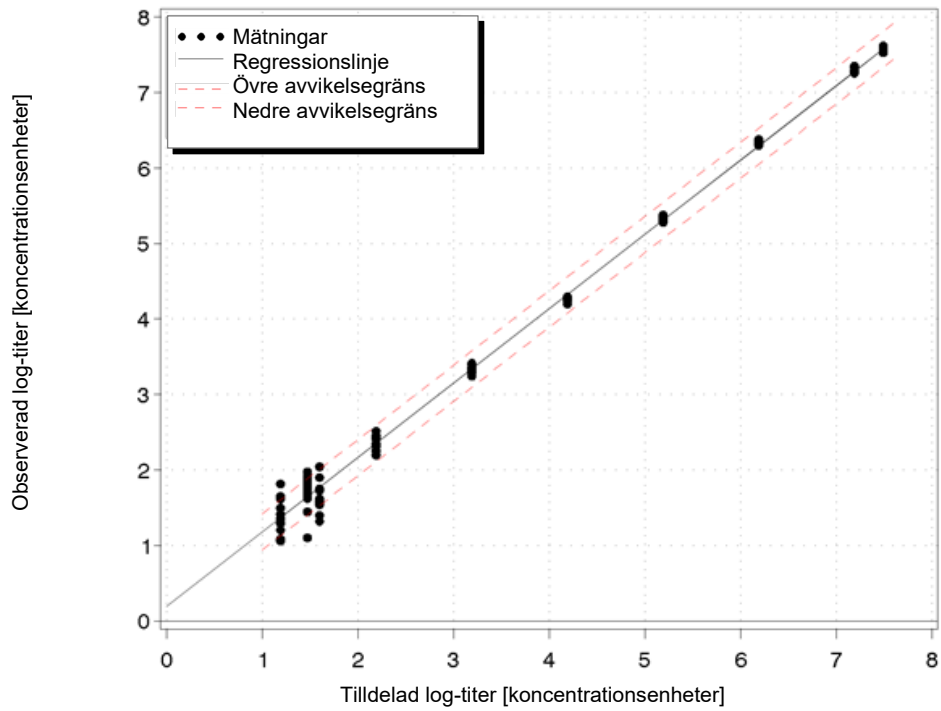
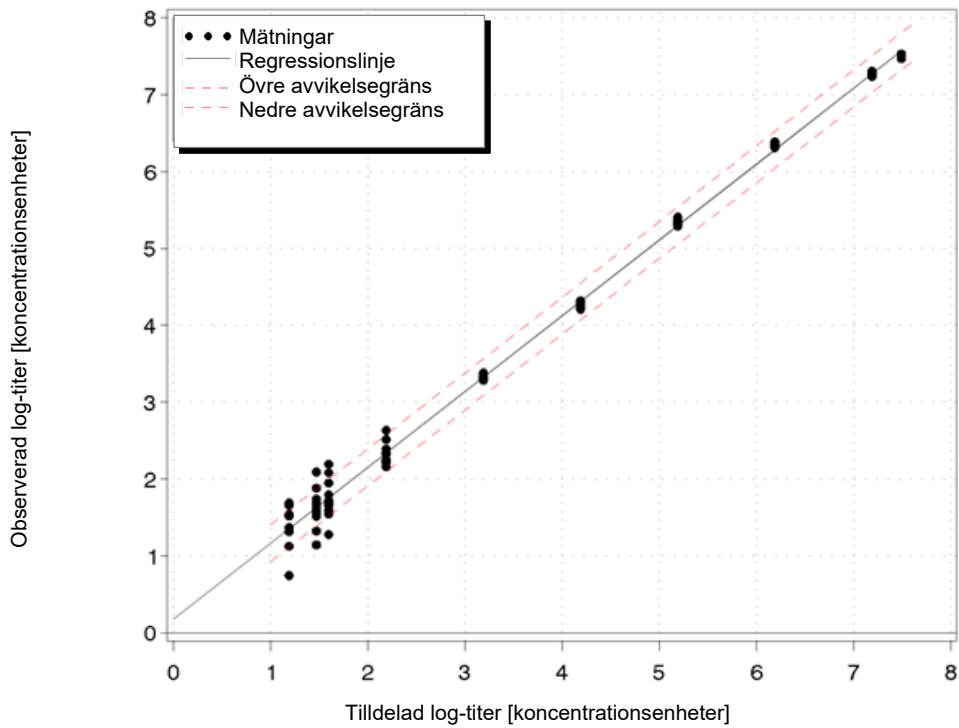
Tabell 4: Detektionsgräns

| Input-koncentration för titer (CMV DNA IU/ml) | Antal giltiga replikat | Antal positiva | Träffsannolikhet i % |
|---|--|----------------|----------------------|
| 60,0 | 126 | 126 | 100,0 |
| 46,0 | 126 | 126 | 100,0 |
| 34,5 | 124 | 124 | 100,0 |
| 23,0 | 126 | 122 | 96,8 |
| 15,0 | 126 | 111 | 88,1 |
| 10,0 | 126 | 97 | 77,0 |
| 5,0 | 126 | 63 | 50,0 |
| 0,0 | 72 | 0 | 0,0 |
| Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet | 20,5 IU/ml (95 % KI: 16,9–23,3 IU/ml) | | |

Linjärt intervall

Linjäriteten för **cobas**® CMV utvärderades med hjälp av en spädningsserie som bestod av 10 panelprover med DNA-koncentrationer av CMV-genotypen gB-1 som täckte in analysens linjära intervall (1,55E+01 till 3,11E+07 IU/ml). Två loter av **cobas**® CMV-testreagens användes och varje panelprov testades i 12 replikat per lot. I Bild 2 och Bild 3 visas representativa resultat från studien.

Resultaten visade ett linjärt förlopp från 1,55E+01 till 3,11E+07 IU/ml. Det fastställda linjära intervallet för **cobas**® CMV är 34,5 till 1,0E+07 IU/ml.

Bild 2: Linjäritet för lot 1**Bild 3:** Linjäritet för lot 2

Precision – inom laboratoriet

Precisionen för cobas® CMV bestämdes genom analys av seriella spädningar av DNA från CMV-genotypen gB-1. Sex spädningsnivåer testades i 90 replikat för varje nivå över tre loter av cobas® CMV-reagens med två instrument och fyra användare under 15 dagar. Varje prov genomgick hela cobas® CMV-proceduren på cobas® 4800-systemet. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 5.

cobas® CMV visade hög precision för tre reagensloter som testades i ett koncentrationsintervall från 3,90E+01 IU/ml till 1,52E+06 IU/ml.

Tabell 5: Precision inom laboratoriet för cobas® CMV*

| Nominell koncentration (IU/ml) | Tilldelad koncentration (IU/ml) | Lot 1 | Lot 2 | Lot 3 | Alla loter |
|--------------------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|------------|
| | | SD | SD | SD | Poolad SD |
| 1,80E+06 | 1,55E+06 | 0,04 | 0,04 | 0,04 | 0,04 |
| 1,80E+05 | 1,55E+05 | 0,05 | 0,03 | 0,05 | 0,04 |
| 1,80E+04 | 1,55E+04 | 0,06 | 0,04 | 0,06 | 0,05 |
| 1,80E+03 | 1,55E+03 | 0,06 | 0,05 | 0,04 | 0,05 |
| 1,80E+02 | 1,55E+02 | 0,13 | 0,10 | 0,13 | 0,12 |
| 4,60E+01 | 3,97E+01 | 0,17 | 0,15 | 0,24 | 0,19 |

* Titerdata anses ha fördelats log-normalt och analyseras efter omvandling enligt log₁₀. I kolumnerna för standardavvikelse (SD) visas totalvärdet för den log-omvandlade titern för var och en av de tre reagensloterna.

Verifiering av genotyp

Prestandan för cobas® CMV på CMV-genotyper utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna 2 till 4
- Verifiering av det linjära intervallet för genotyperna 2 till 4

Verifiering av detektionsgränsen för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

CMV-celldlingssupernatanter för två olika glykoprotein B-genotyper (gB-2 och gB-3) och CMV DNA-plasmid för glykoprotein B-genotyp 4 (gB-4) späddes i CMV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 42 replikat vid en koncentrationsnivå. Testningen utfördes med en lot av cobas® CMV-reagens. Resultaten visas i Tabell 6. De här resultaten bekräftar att cobas® CMV detekterade CMV DNA för tre olika genotyper vid en koncentration på 34,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 6: LoD-verifiering av CMV-glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

| Glykoprotein B-genotyp | Träffsannolikhet vid 34,5 IU/ml |
|------------------------|---------------------------------|
| gB-2 | 100,0 % |
| gB-3 | 100,0 % |
| gB-4 | 100,0 % |

Verifiering av linjärt intervall för glykoprotein B-genotyperna gB-2, gB-3 och gB-4

Spädningsserierna som användes för att verifiera det linjära intervallet (fastställt med CMV-glykoprotein B-genotyp 1) för alla aktuella CMV-glykoprotein B-genotyper (gB2, gB3 och gB4) består av sju panelprover som täckte in det avsedda linjära intervallet. Testningen utfördes med en lot av **cobas**® CMV-reagens; 12 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för **cobas**® CMV verifierades för alla tre genotyperna (gB-2, gB-3 och gB-4). Den maximala avvikelser mellan den linjära regressionen och den bättre passande icke-linjära regressionen var lika stor som eller mindre än 0,06 log₁₀.

Verifiering av läkemedelsresistenta CMV-prover

Prestandan för **cobas**® CMV på läkemedelsresistenta CMV-prover utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot ganciclovir, valganciclovir, cidofovir eller foskarnet)
- Verifiering av det linjära intervallet för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot ganciclovir, valganciclovir, cidofovir eller foskarnet)

Verifiering av detektionsgränsen för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot foskarnet eller ganciclovir, valganciclovir och cidofovir)

Cellodlingssupernatanter för två olika läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot foskarnet eller ganciclovir, valganciclovir och cidofovir) späddes i CMV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 42 replikat vid en koncentrationsnivå. Testningen utfördes med en lot av **cobas**® CMV-reagens. Resultaten visas i Tabell 7. De här resultaten bekräftar att **cobas**® CMV detekterade CMV DNA för alla testade prover som var resistenta mot vanliga CMV-läkemedel vid en koncentration på 34,5 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Tabell 7: LoD-verifiering av CMV för läkemedelsresistenta prover

| Resistensfenotyp | Träffsannolikhet vid 34,5 IU/ml |
|--|---------------------------------|
| foskarnet | 100,0 % |
| ganciclovir, valganciclovir, cidofovir | 100,0 % |

Verifiering av linjärt intervall för läkemedelsresistenta CMV-prover (resistenta mot foskarnet eller ganciclovir, valganciclovir och cidofovir)

Spädningsserierna som användes för att verifiera det linjära intervallet (fastställt med CMV-glykoprotein B-genotyp 1) på prover som var resistenta mot vanliga CMV-läkemedel består av sju panelprover som täckte in det avsedda linjära intervallet. Testningen utfördes med en lot av **cobas**® CMV-reagens; 12 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för **cobas**® CMV verifierades för alla testade prover som var resistenta mot vanliga CMV-läkemedel. Den linjära regressionen var den modell som passade bäst för båda de testade läkemedelsresistenta proverna.

Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för cobas® CMV utvärderades genom att späda en panel med patogener (Tabell 8) med CMV DNA-positiv- och CMV DNA-negativ EDTA-plasma. Patogenerna tillsattes i negativ EDTA-plasma och testades med och utan CMV DNA. Negativa resultat erhöles med cobas® CMV för alla patogena prover utan CMV-mål och positiva resultat erhöles för alla patogena prover med CMV-mål. Dessutom var den genomsnittliga log₁₀-titern för vart och ett av de positiva CMV-proverna som innehöll potentiellt korsreagerande organismer inom ± 0,10 log₁₀ för den genomsnittliga log₁₀-titern för den respektive positiva spikade kontrollen.

Tabell 8: Patogener som testades för korsreaktivitet

| Virus | Bakterier | Svampar |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Epstein-Barr-virus (EBV) | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Candida albicans</i> |
| Hepatit B-virus (HBV) | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Cryptococcus neoformans</i> |
| Hepatit C-virus (HCV) | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Aspergillus niger</i> |
| Humant immunbristvirus typ 1 (HIV-1) | <i>Streptococcus pyogenes</i> | |
| Humant immunbristvirus typ 2 (HIV-2) | <i>Enterococcus faecalis</i> | |
| Herpes simplex-virus typ 1 (HSV-1) | <i>Escherichia coli</i> | |
| Herpes simplex-virus typ 2 (HSV-2) | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | |
| Humant herpesvirus typ 6 (HHV-6) | <i>Salmonella typhimurium</i> | |
| Humant herpesvirus typ 7 (HHV-7) | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | |
| Humant herpesvirus typ 8 (HHV-8) | <i>Chlamydia trachomatis</i> | |
| Adenovirus typ 5 | <i>Listeria monocytogenes</i> | |
| JC-virus | <i>Propionibacterium acnes</i> | |
| Parvovirus B19 | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | |
| BK polyomavirus | <i>Mycobacterium avium</i> | |
| Varicella-zoster-virus (VZV) | <i>Clostridium perfringens</i> | |
| Humant papillomavirus (HPV) | | |

Analytisk specificitet – interfererande substanser

Förhöjda nivåer av triglycerider (33,0 g/l), konjugerat bilirubin (0,2 g/l), okonjugerat bilirubin (0,2 g/l), albumin (60,0 g/l), hemoglobin (2,0 g/l) och humant DNA (2 mg/l) i proverna testades vid förekomst och avsaknad av CMV DNA. De testade substanserna visades inte interferera med testprestandan för cobas® CMV. Dessutom testades förekomst av markörer för de autoimmuna sjukdomarna systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit (RA) och antinukleära antikroppar (ANA).

Dessutom testades läkemedelsföreningarna som listas i Tabell 9 vid tre gånger C_{max} vid förekomst och avsaknad av CMV DNA.

Alla potentiellt interfererande substanser har visats inte interferera med testets prestanda. Negativa resultat erhöles med cobas® CMV för alla prover utan CMV-mål och positiva resultat erhöles för alla prover med CMV-mål. Dessutom var den genomsnittliga log₁₀-titern för vart och ett av de positiva CMV-proverna som innehöll potentiellt interfererande substanser inom ± 0,36 log₁₀ för den genomsnittliga log₁₀-titern för den respektive positiva spikade kontrollen.

Tabell 9: Läkemedelsföreningar testade för interferens med kvantifiering av CMV DNA med cobas® CMV

| Läkemedelsgrupp | Generiskt läkemedelsnamn | |
|--|--------------------------|----------------------|
| Antimikrobiella | Cefotetan | Sulfametoxazol |
| | Kaliumklavulanat | Ticarcillin disodium |
| | Flukonazol | Trimetoprim |
| | Piperacillin | Vankomycin |
| | Tazobactam sodium | |
| Föreningar för behandling av herpesvirus | Ganciklovir | Cidofovir |
| | Valganciclovir | Foskarnet |
| Immunosuppressiva | Azatioprin | Mykofenolsyra |
| | Cyklosporin | Prednison |
| | Everolimus | Sirolimus |
| | Mykofenolat mofetil | Tacrolimus |

Systemfelskvot

Felfrekvensen inom hela systemet för cobas® CMV bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikat med CMV-mål. De här proverna testades vid en målkoncentration på ungefär $3 \times \text{LLOQ}$ (104 IU/ml).

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för CMV, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0,0 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0,0 % för den nedre gränsen och 3,6 % för den övre gränsen [0,0 %: 3,6 %].

Korskontamination

Nivån för korskontamination för cobas® CMV bestämdes genom testning av 230 replikat av CMV-negativa EDTA-plasmaprover och 233 replikat av CMV-prover med hög titer vid $1,55\text{E}+07$ IU/ml. Sammanlagt fem körningar utfördes med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration.

Samtliga 230 replikat av de negativa proverna var giltiga och detekterat negativa, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0,0 % med ett ensidigt 95-procentigt konfidensintervall på 1,3 %.

Utvärdering av klinisk prestanda

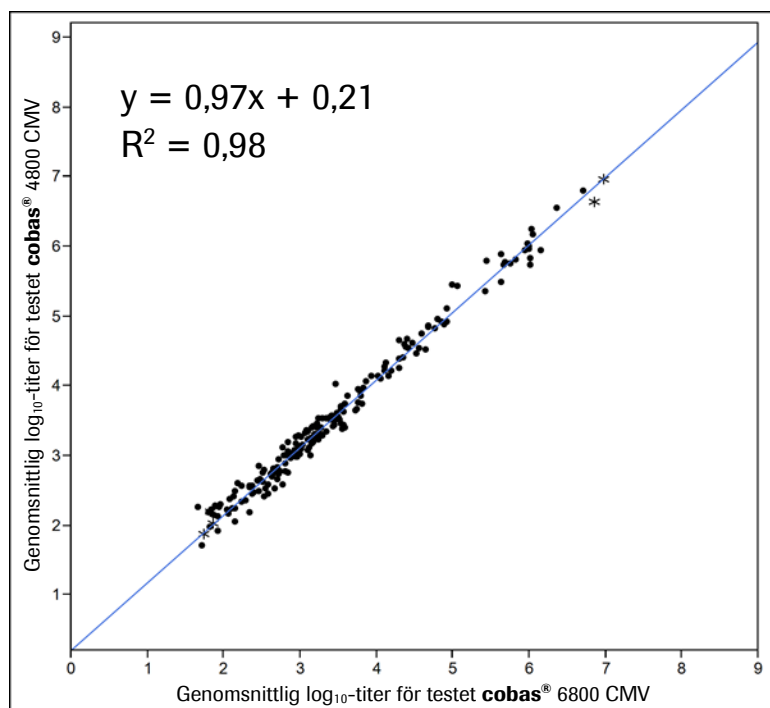
Metodkorrelation

Utvärdering av prestanda för testet cobas® CMV för användning på cobas® 4800-systemet jämfört med testet cobas® CMV för användning på cobas® 6800/8800 Systems

Prestandan för testet cobas® CMV för användning på cobas® 4800-systemet och för testet cobas® CMV för användning på cobas® 6800/8800 Systems jämfördes genom analys av EDTA-plasmaprover från CMV-smittade patienter. Totalt 197 EDTA-plasmaprover för alla CMV-genotyper som analyserades i duplikat var giltiga och låg inom kvantifieringsintervallet för båda testen. Demings regressionsanalys utfördes. Medeltiteravvikelsen för proverna som testades med de två testen var 0,11 log₁₀ (95-procentigt konfidensintervall: 0,09; 0,13).

Resultaten för Deming-regressionen visas i Bild 4. Symbolen * i bilderna visar den separata bestämningen.

Bild 4: Regressionsanalys för cobas® CMV för användning på cobas® 4800 jämfört med cobas® CMV för användning på cobas® 6800/8800



Specificitet

Specificiteten för cobas® CMV bestämdes genom analys av CMV-negativa EDTA-plasmaprover från individuella blodgivare. Här testades 611 enskilda EDTA-plasmaprover med tre loter av cobas® CMV-reagens. Alla 611 prover testades som negativa för CMV DNA. I testpanelen var specificiteten för cobas® CMV 100 % (nedre ensidig 95-procentig konfidensgräns: 99,5%).

Ytterligare information





















































Viktiga analyssegenskaper

| | |
|--|--|
| Provtyp | EDTA-plasma |
| Provbearbetningsvolym | 400 µl |
| Analytisk sensitivitet | 34,5 IU/ml |
| Linjärt intervall | 34,5 IU/ml – 1,0E+07 IU/ml |
| Specificitet | 100 % |
| Detekterade genotyper | CMV-glykoprotein B-genotyp 1–4 |
| Detekterade läkemedelsresistenta CMV-prover | CMV-prover resistenta mot ganciclovir, valganciclovir, cidofovir och foscarnet |

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 10: Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

| | | |
|---|---|---|
|  Age/DOB Ålder eller födelsedatum |  Produkt ej avsedd för patientnära testning |  QS IU/PCR QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten. |
|  SW Stödprogramvara |  Produkt ej avsedd för självtestning |  SN Serienummer |
|  Assigned Range [copies/mL] Tilldelat intervall (kopior/ml) |  Distributör (Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.) |  Site Plats |
|  Assigned Range [IU/mL] Tilldelat intervall (IU/ml) |  Får ej återanvändas |  Procedure Standard Standardprocedur |
|  EC REP Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen |  Kvinna |  STERILE EO Steriliserad med etylenoxid |
|  BARCODE Strekkodsdatablad |  Endast för IVD-prestandautvärdering |  Förvaras mörkt |
|  LOT Lotnummer |  GTIN GTIN-nummer |  Temperaturgräns |
|  Biologisk risk |  Importör |  TDF Testdefinitionsfil |
|  REF Katalognummer |  IVD Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik |  Denna sida upp |
|  CE CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik |  LLR Lägre gräns för tilldelat intervall |  Procedure UltraSensitive Ultrasensitiv procedur |
|  Collect Date Provtagningsdatum |  Man |  UDI Unikt enhets-ID |
|  Se bruksanvisningen |  Tillverkare |  ULR Övre gräns för tilldelat intervall |
|  Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser |  CONTROL - Negativ kontroll |  Urine Fill Line Urinfillnadsnivå |
|  CONTENT Utrustningen innehåller |  NON STERILE Icke-steril |  Rx Only Endast USA: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten. |
|  CONTROL Kontroll |  Patientens namn |  Utgångsdatum |
|  Tillverkningsdatum |  Patientnummer | |
|  Produkt för patientnära testning |  Öppna här | |
|  Produkt för självtestning |  CONTROL + Positiv kontroll | |
| |  QS copies / PCR QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten. | |

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du Roche kundsupport via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.html

Tillverkare och importör

Tabell 11: Tillverkare och importör



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

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 6th Edition. London: John Wiley and Sons; 2009. pp. 161-197.
2. Mocarski ES, Shenk T, Griffiths P, Pass RF. Cytomegalovirus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' Virology*. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. pp.1960-2014.
3. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. In: Shenk TE, Stinski MF, editors. *Human Cytomegalovirus*. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2008. pp. 2976-314.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. *Rev Infect Dis*. 1983;5:205-15.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. *Immunol Ser*. 1989;44:507-34.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5:204-10.
7. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*. 2002;186:829-33.
8. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1305-11.
9. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900-31.
10. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis*. 1997;176:1484-90.
11. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:703-27.
12. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol*. 2008;41:237-41.
13. Salmon-Ceron D, Mazon MC, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:1041-9.
14. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, et al. Quantitative effects of valgacyclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis*. 1999;180:695-701.
15. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS*. 1997;11:889-93.
16. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS*. 2002;16:877-87.
17. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant*. 2009;9:258-68.

18. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clin Appl Immunol Rev.* 2002;2:155-67.
19. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1793-7.
20. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant.* 2005;5:218-27.
21. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-8.
22. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-93.
23. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-78.
24. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y).* 1992;10:413-7.
25. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-94.
26. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Revised Dec 2009; Accessed 10 July 2023. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. M29-A4: Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; approved guideline-Fourth Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Accessed 10 July 2023. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf.
28. Fryer JF, Heath AB, Minor PD, Collaborative Study G. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification technology. *Biologicals.* 2016;44:242-51.

Revidering av dokumentet

| Information om revidering av dokumentet | |
|---|---|
| Doc Rev. 3.0 07/2023 | Reviderad för att uppfylla IVDR-kraven. Avsnittet Utvärdering av klinisk prestanda har lagts till. Symbolen för Rx Only har lagts till på första sidan. Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats. Adresser till tillverkaren har uppdaterats. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor. |
| Doc Rev. 4.0 02/2024 | Lysis Kit 2 riskinformationen har uppdaterats. Varumärket cobas® har uppdaterats. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor. |

Sammanfattningen av säkerhets- och prestandarapporten finns på följande länk: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>