

cobas[®] DPX

Duplextest för HAV- och parvovirus B19-nukleinsyra

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] DPX – 192	P/N: 09171126190
cobas[®] DPX Control Kit	P/N: 09040749190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 09051953190
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

Innehållsförteckning

Användningsområde	4
Sammanfattning och förklaring av testet	4
Reagens och material	7
cobas® DPX-reagens och -kontroller	7
cobas® omni-reagens för provberedning	9
Förvaring och hantering av reagens	10
Reagenshantering för systemet cobas® 5800	10
Reagenshantering för systemen cobas® 6800/8800	11
Extramaterial som behövs för systemet cobas® 5800	11
Extramaterial som behövs för systemen cobas® 6800/8800	12
Instrument och programvara som behövs	12
Försiktighetsåtgärder och information om hantering	13
Varningar och säkerhetsåtgärder	13
Reagenshantering	13
God laboratoriesed	14
Provtagning, transport, förvaring och pooling	15
Prover från levande blodgivare	15
Bruksanvisning	18
Automatisk provpipettering och -pooling (tillval)	18
Inställning av gränsvärde för parvovirus B19	18
Systemet cobas® 5800	18
Systemen cobas® 6800/8800	18
Anmärkningar om testet	18
Köra cobas® DPX på systemet cobas® 5800	19
Köra cobas® DPX på systemen cobas® 6800/8800	20
Resultat	21
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet cobas® 5800	21
Kontrollresultat på systemet cobas® 5800	21
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen cobas® 6800/8800	22
Tolkning av resultat	23

Tolkning av resultat för systemet cobas® 5800	24
Tolkning av resultat för systemen cobas® 6800/8800	24
Upprepa testning av individuella prover.....	24
Testets begränsningar	25
Systemekvivalens/systemjämförelse	25
Utvärdering av icke-klinisk prestanda på systemen cobas® 6800/8800	26
Viktiga egenskaper för prover från levande blodgivare	26
Detektionsgräns (LoD)	26
Linjärt intervall för kvantifiering av parvovirus B19	27
Reproducerbarhet	28
Precision.....	28
Inklusivitet för genotyper – HAV.....	29
Verifiering av genotyp för parvovirus B19	29
Analytisk specificitet.....	30
Analytisk specificitet – interfererande substanser.....	31
Korrelation.....	32
Felfrekvens inom hela systemet	33
Korskontamination	33
Klinisk prestanda	34
Reproducerbarhet.....	34
Ytterligare information.....	36
Viktiga testegenskaper	36
Symboler	37
Teknisk support.....	38
Tillverkare och importör	38
Varumärken och patent.....	38
Copyright.....	38
Referenser	39
Revidering av dokumentet	43

Användningsområde

Testet cobas® DPX för användning på systemen cobas® 5800/6800/8800 är ett *in vitro*-test för direkt kvantifiering av DNA från parvovirus B19, genotyperna 1, 2 och 3, och direkt kvalitativ detektion av RNA från hepatit A-virus (HAV), genotyperna I, II och III, i human plasma.

Det här testet är avsett för användning som ett *in vitro*-test för att kvantifiera enbart parvovirus B19-DNA eller för att samtidigt kvantifiera parvovirus B19-DNA och detektera HAV-RNA i plasma som är avsett för vidare tillverkning och som har samlats in från donatorer av helblod, blodkomponenter eller plasma. Plasma från samtliga donatorer kan testas som individuella prover eller i pooler som består av aliquoter av individuella prover.

Testet är inte avsett att användas med prover från navelsträngsblod.

Detta test är inte avsett att användas som ett hjälpmedel vid diagnos av parvovirus B19 eller HAV.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund: Screening av blod för förekomst av virusinfektioner som överförs genom transfusion

Humant parvovirus B19 är ett litet, enkelsträngt DNA-virus utan hölje som tillhör släktet erythrovirus inom familjen *Parvoviridae*.¹ Humana erythrovirus grupperas i tre distinkta genotyper: genotyp 1 (B19-stammar), genotyp 2 (A6-stammar) och genotyp 3 (V9/D91/1-stammar).^{2,3} Nästan alla virusprover är av genotyp 1.¹ Genotyp 2 förekommer sporadiskt i USA, Europa och Sydamerika, oftast hos patienter som är födda innan 1940.¹ Genotyp 3 förekommer primärt i Nord- och Västafrika, men den har även identifierats i Frankrike.¹

Parvovirus B19 (B19V) är en patogen som är vanligt förekommande i hela världen. Prevalensen av cirkulerande B19 IgG-antikroppar indikerar en tidigare infektion, och den ökar med åldern och går från ca 20 % hos 1- till 4-åringar till mer än 60 % hos vuxna och ända upp till 85 % hos äldre personer.⁴⁻⁶ Antikroppar är vanliga i den allmänna populationen, men viremi eller förekomst av viralt DNA är ändå sällsynt.⁴ Tecken på klinisk sjukdom och dess allvarlighetsgrad beror på den immunologiska och hematologiska statusen hos den infekterade personen.^{1,7,8} Hos immunkompetenta personer är infektionen ofta asymptomatisk eller kan orsaka mild, självbegränsande sjukdom, inklusive erythema infectiosum ("femte sjukan") hos barn eller artropati hos vuxna.^{1,7,9,10} Parvovirus B19 kan dock orsaka allvarlig sjukdom, till exempel transient aplastisk anemi hos patienter med hematologiska sjukdomar, eller helkroppssödem, kongenital anemi och fosterförlust hos gravida kvinnor.^{1,7,11-13} Prevalensen för parvovirus B19 hos blod- och plasmadonatorer ligger mellan 0,16 % och 0,9 %, oftast med mycket låga nivåer av viralt DNA.¹⁴⁻¹⁸ I studier utförda av plasmatilverkare rapporteras en lägre prevalens.¹⁹

Parvovirus B19 överförs normalt via luftvägarna, men det kan även överföras via plasmaprodukter samt vid transfusion av röda blodkroppar.^{1,20} Detektion av parvovirus B19-DNA i plasmaprodukter (samt överföring till mottagare av dessa), till exempel Factor VIII-koncentrat, andra koaguleringsfaktorer och poolad plasma som behandlats med lösningsmedel/detergent har beskrivits utförligt i litteraturen.²⁰⁻³⁰ Överföring via plasmaprodukter har förknippats med storleken på plasmapoolerna, incidensen av akuta, otydliga parvovirus B19-infektioner, höga nivåer av viralt DNA (upp till 10¹² IU/ml) i viremiska donationer och resistens hos parvovirus B19 mot de flesta vanliga åtgärderna för inaktivering eller borttagning av viruset, till exempel behandling med lösningsmedel/detergent (S/D) eller pastörisering.^{20,21,27-30} Mycket få kliniska fall av överföring av parvovirus B19 vid transfusion av röda blodkroppar har rapporterats.²⁰ Dessutom är överföring till mottagare av komponenter med låga till medelhöga nivåer av parvovirus B19-DNA (< 10⁶ IU/ml) extremt ovanligt.²⁰

HAV är ett litet RNA-virus utan hölje som tillhör gruppen hepatovirus i familjen *Picornaviridae*.³¹ HAV finns i hela världen och överförs fekalt-oralt, framför allt genom nära personlig kontakt.³²⁻³⁴ Flera genotyper och subtyper har identifierats.³⁴ Epidemier är vanliga i utvecklingsländer där sanitetsstandarden är låg, och infektionen förvärras normalt tidigt i livet vilket gör att en stor del av populationen har skyddande antikroppar mot HAV.³¹⁻³⁴ I industriländer har den minskade incidensen av viruset och tillgängligheten av vaccin gjort att infektion har blivit vanligare hos vuxna.^{31, 34} I Nordeuropa, Japan, Kanada och USA är virusets prevalens mycket låg i den allmänna populationen (~0,01 %), och utbrott är främst förknippade med riskgrupper såsom resenärer till endemiska områden.^{32, 33}

HAV-infektionernas stadier hos människor går från asymptomatisk infektion (vilket framför allt observeras hos yngre barn) till fulminant hepatit, vilket i vissa fall kan leda till döden.^{31, 32} HAV orsakar en akut infektion som läker ut och inte orsakar kronisk sjukdom. Det innebär att HAV sällan är en transfusionsrelaterad infektion och att blodbanker därför inte testar förekomst av HAV i donationer, utan istället använder donatorernas medicinska bakgrund för att utesluta donatorer med en historik av hepatit.³⁵ Endast ett fåtal fall av HAV-infektion som har överförts via transfusioner och som har orsakat lindrig leversjukdom har rapporterats.^{36, 37} Även om infektiös HAV kan hittas i blod under tidsperioden för serologisk testning är risken för överföring av HAV via transfusion mycket låg.^{35, 38} Överföring av HAV från donatorer med asymptomatisk infektion har också rapporterats.³⁵⁻³⁸ HAV har inget lipidhölje och kan därför inte inaktiveras enkelt via S/D-behandling eller pastörisering, till exempel vid plasmabaserad tillverkning.³⁵ Ett resultat av detta är att överföring av HAV genom plasmaprodukter, framför allt koaguleringsfaktorer, har rapporterats.^{36, 39, 40}

Fastän en enskild donation kan innehålla både parvovirus B19-DNA och HAV-RNA så har prevalensen för parvovirus B19/HAV-coinfektion hos donatorpopulationen inte studerats eller dokumenterats i litteraturen i någon större omfattning.⁴¹⁻⁴³ Det finns sällsynta rapporterade fall av human parvovirus B19/HAV-coinfektion hos spädbarn och barn som inte ingår i donatorpopulationen.⁴¹⁻⁴³ Risken för coinfektion kan beräknas med hjälp av prevalensen för varje virus. Prevalensen för HAV är inte välkaraktiserad i donatorpopulationen, men prevalensen i den allmänna populationen är ~0,01 % och lägre i källpopulationen av plasmadonatorer (~0,0004 %).^{32, 33, 44, 45} Vid användning av en prevalens för parvovirus B19 på ~0,9 %¹⁴⁻¹⁸ är den beräknade risken för parvovirus B19/HAV-coinfektion ~0,0000036 % (0,0004 % × 0,9 %) eller 1 av ~28 000 000 donationer.

Princip för NAT-testning

NAT-testning kan användas för att detektera kontaminering av HAV och parvovirus B19. Under tidigt 2000-tal började vissa plasmattillverkare med screening av plasma för vidare tillverkning. Man utförde då NAT-testning för förekomst av HAV-RNA och parvovirus B19-DNA efter rapporter om överföring av båda virusen via plasmaprodukter.⁴⁶ NAT-testningen utfördes inom processer och hade som syfte att eliminera eventuella HAV-kontaminerade enheter och minska belastningen av parvovirus B19 i plasmapooler.⁴⁷ År 2004 kom krav från den europeiska farmakopén om att alla tillverkare skulle säkerställa att nivåerna av parvovirus B19-DNA måste vara under 10⁴ IU/ml i pooler som används för tillverkning av humant anti-D-immunoglobulin och poolad human plasma som behandlats för virusinaktivering.⁴⁸ I en riktlinje från FDA 2009 kom en liknande rekommendation om att tillverkare av plasmaprodukter ska utföra NAT-testning för parvovirus B19 på plasmabaserade produkter för att säkerställa att mängden parvovirus B19-DNA i tillverkningspoolen inte överskrider 10⁴ IU/ml.⁴⁷ De reglerande myndigheterna i USA och Europa kräver för närvarande inte HAV NAT-testning på plasmapooler som ska användas för vidare tillverkning. Om HAV NAT-testerna ska användas på tillverkningspoolen som en del av testningen inom processer så kräver dock de reglerande myndigheterna i Europa att testet har kapacitet att detektera en kontroll som innehåller 100 IU/ml HAV-RNA.⁴⁹

Förklaring av testet

Testet **cobas® DPX** är ett duplex-test som körs på systemen **cobas® 5800/6800/8800**. Testet **cobas® DPX** möjliggör samtidig kvantifiering av DNA från parvovirus B19, genotyperna 1, 2 och 3, och kvalitativ detektion av RNA från hepatit A-virus (HAV), genotyperna I, II och III, i human plasma.

Användningsprinciper

Testet **cobas® DPX** är baserat på realtids-PCR-teknik på ett system som använder helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion.

Systemet **cobas® 5800** består av ett enskilt, integrerat instrument. Systemen **cobas® 6800/8800** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av programvaran i **cobas® 5800** eller **6800/8800** som tilldelar testresultat för ett kvantitativt värde (i IU/ml) för parvovirus B19 genom användning av en kvantifieringsstandard (QS) som är direkt spårbar till WHO:s internationella standard för B19.⁴⁷ Programvaran i **cobas® 5800/6800/8800** tilldelar även testresultat för förekomst av hepatit A-virus som icke-reaktiva, reaktiva eller ogiltiga. Vid användning av systemen **cobas® 5800/6800/8800** kan resultat visas direkt i systemfönstret, skrivas ut som en rapport eller skickas till ett Laboratory Information Management System (LIMS) eller ett annat system för resultathantering.

Proverna kan antingen testas individuellt eller testas i pooler som består av flera prover. Om pooling ska utföras kan instrumentet **cobas® p 680** eller programvaran **cobas® Synergy** med Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD användas i ett preanalytiskt steg.

Nukleinsyra från provet och tillsatt intern kontroll (IC) för armored RNA (som fungerar som en fullständig processkontroll från provberedning till amplifiering/detektion) extraheras samtidigt. IC kontrollerar eventuell interferens som kan orsaka negativa resultat. Potentiellt berörda prover blir ogiltiga. DNA QS-molekylerna fungerar också som processkontroll för provberedning och amplifiering/detektion, och extraheras samtidigt. Virala nukleinsyror frisätts genom tillsats av proteinas och lyseringsreagens i provet. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare (t.ex. hemoglobin) tas bort med efterföljande tvättreagenssteg, och renad nukleinsyra elueras från de magnetiska glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av target-nukleinsyra från blodgivarprovet uppnås genom användning av virus-specifika forward- och reverse-primers som väljs från maximalt konserverade regioner i den virala nukleinsyran. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för både reverse transcription och amplifiering. I mastermixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon).⁵⁰⁻⁵² Eventuellt kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar förstörs med hjälp av AmpErase-enzymet (uracil-N-glykosylas, ingår i PCR-mastermixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikoner förstörs dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® DPX-mastermixen innehåller detektionsprober som är specifika för B19- och HAV-nukleinsyra samt för QS- och IC-nukleinsyra. De enskilda B19-, HAV-, IC- och QS-detektionsproberna är märkta med en av fyra unika fluorokromer som fungerar som reporterfluorokrom. Varje prob har även en femte fluorokrom som fungerar som quencher. De fyra reporterfluorokromerna mäts vid definierade våglängder, vilket möjliggör samtidig detektion och urskiljning av amplifierade B19- och HAV-targets, IC och QS.^{53,54} Fluorescenssignalen för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive target på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med 5'-till-3'-nukleasaktiviteten 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. Eftersom de fyra specifika reporterfluorokromerna mäts vid definierade våglängder är samtidig detektion och urskiljning av amplifierade B19- och HAV-targets samt QS och IC möjlig.

Reagens och material

cobas® DPX-reagens och -kontroller

Alla öppnade reagens och kontroller ska förvaras enligt rekommendationerna i Tabell 1 till Tabell 4.

Tabell 1 Testet cobas® DPX

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09171126190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
Proteinaslösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml
DPX-internkontroll och -kvantifieringsstandard (DPX IC/QS)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,01 % konstrukt av armored RNA (ej infektiöst RNA inkapslat i MS2-bakteriofag) som fungerar som internkontroll, < 0,01 % icke infektiöst, syntetiskt QS B19-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, < 0,002 % Poly rA RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml
Mastermix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
DPX-mastermix-reagens 2 (DPX MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, glycerol, 18 % dimetylsulfoxid, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % uppströms- och nedströms-primers för parvovirus B19, HAV, internkontroll och kvantifieringsstandard, < 0,01 % fluorescensmärkta parvovirus B19- och HAV-prober, < 0,01 % fluorescensmärkta parvovirus B19 QS- och HAV IC-prober, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras, < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas, mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

Tabell 2 cobas® DPX Control Kit

Förvaras i 2–8 °C
(P/N 09040749190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
DPX dubbelpositiv kontroll (DPX D(+))	< 0,001 % syntetiskt (armored) HAV-RNA inkapslat i MS2-bakteriofagens skalprotein, < 0,001 % syntetiskt (plasmid) parvovirus B19-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade tester för antikropp mot B19, HAV-RNA icke detekterbart med PCR-metoder, B19-DNA icke detekterbart med PCR-metoder eller under nivån som påverkar kontrollens funktionalitet (≤ 5 IU/ml) 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	8 ml (8 × 1 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas dimma eller ångor. P273: Undvik utsläpp till miljön. 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. 55965-84-9 Reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isothiazol-3-on och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).
DPX-högpositiv kontroll (DPX H(+))	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) parvovirus B19-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade tester för antikropp mot B19, HAV-RNA icke detekterbart med PCR-metoder, B19-DNA icke detekterbart med PCR-metoder eller under nivån som påverkar kontrollens funktionalitet (≤ 5 IU/ml) 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	8 ml (8 × 1 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas dimma eller ångor. P273: Undvik utsläpp till miljön. 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. 55965-84-9 Reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isothiazol-3-on och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans.

Tabell 3 cobas® Buffer Negative Control Kit

Förvaras i 2–8 °C
(P/N 09051953190)

Kitkomponent	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning
Buffer Negative Control (Buffer-NC)	Trisbuffert, EDTA, 0,002 % poly rA-RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	16 ml (16 × 1 ml)	Ej tillämpligt

cobas® omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas® omni-reagens för provberedning*

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat**, 5 % (vikt/volym) polydokanol**, 2 % (vikt/volym) ditiotreitol**, natriumdivätecitrat	4 × 875 ml	 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
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Dessa reagens ingår inte i cobas® DPX-testkitet. Se lista med ytterligare material som behövs (Tabell 8 och Tabell 9).

** Produktsäkerhetsmärkning följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

*** Farlig substans.

Förvaring och hantering av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 5, Tabell 6 och Tabell 7.

När reagensen inte är laddade i systemen **cobas®** 5800/6800/8800 ska de förvaras i den temperatur som anges i Tabell 5.

Tabell 5 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

Reagens	Förvaringstemperatur
cobas® DPX – 192	2–8 °C
cobas® DPX Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer 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

Reagenshantering för systemet **cobas®** 5800

Reagens som laddas i systemet **cobas®** 5800 förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet.

Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 6 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 6 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av systemet **cobas®** 5800.

Tabell 6 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av systemet **cobas®** 5800

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp)
cobas® DPX – 192	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 36 dagar**
cobas® DPX Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 36 dagar**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 36 dagar**
cobas® omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

* Reagens för engångsbruk.

** Tiden mäts från första gången reagenset laddas i systemet **cobas®** 5800.

Reagenshantering för systemen cobas® 6800/8800

Reagens som laddas i systemen **cobas® 6800/8800** förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 7 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 7 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av systemen **cobas® 6800/8800**.

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av systemen **cobas® 6800/8800**

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp)
cobas® DPX – 192	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 40 timmar**
cobas® DPX Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 8 timmar**
cobas® Buffer Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 10 timmar**
cobas® omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

* Reagens för engångsbruk.

** Tiden mäts från första gången reagenset laddas i systemen **cobas® 6800/8800**.

Extramaterial som behövs för systemet cobas® 5800

Tabell 8 Material och förbrukningsartiklar för användning i systemet **cobas® 5800**

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
CORE TIPS med filter, 1 ml	04639642001
CORE TIPS med filter, 300 µl	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats	07435967001 eller 08030073001

Extramaterial som behövs för systemen cobas® 6800/8800

Tabell 9 Material och förbrukningsartiklar för användning i systemen **cobas® 6800/8800**

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall	07435967001
Påse för fast avfall med insats	08030073001

Instrument och programvara som behövs

cobas® DPX-analyspaketet för systemet **cobas® 5800** ska installeras på systemet **cobas® 5800**. Programvaran **x800 Data Manager** för systemet **cobas® 5800** medföljer systemet. Programvaran **cobas® Synergy** ska installeras om tillämpligt.

cobas® 6800/8800-programvaran och **cobas® DPX**-analyspaketet måste installeras på instrumentet/instrumenten. IG-servern (Instrument Gateway) medföljer systemet. Programvaran **cobas® Synergy** ska installeras om tillämpligt.

Tabell 10 Instrument

Utrustning	P/N
Systemet cobas® 5800	08707464001
Systemet cobas® 6800 (flyttbar plattform)	05524245001 och 06379672001
Systemet cobas® 6800 (fast plattform)	05524245001 och 06379664001
Systemet cobas® 8800	05412722001
Provinmatningsmodul för systemen cobas® 6800/8800	06301037001
Alternativ för pipettering och pooling	P/N
Elektronisk licens för programvaran cobas® Synergy (endast för systemet cobas® 5800)	09311246001
Instrumentet cobas® p 680	06570577001
Elektronisk licens för programvaran cobas® Synergy (endast för systemen cobas® 6800/8800) (tillval)	09311238001
Hamilton Microlab® STAR IVD	04640535001
Hamilton Microlab® STARlet IVD	04872649001

Mer information finns i användarassistansen till systemet **cobas® 5800** eller användarassistansen till systemen **cobas® 6800/8800**.

I användarassistansen till instrumentet **cobas® p 680** och i användarassistansen till programvaran **cobas® Synergy** finns mer information om primär- och sekundärrör som kan användas på instrumenten.

Obs! Kontakta din representant från Roche om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för igensatta spetsar och rackbrickor som kan användas på instrumenten.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratoriesed för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna inte kontamineras.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Alla prover 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.^{55, 56} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda testet **cobas® DPX**, systemen **cobas® 5800/6800/8800**, instrumentet **cobas® p 680** (för systemen **cobas® 6800/8800**) eller Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD med programvaran **cobas® Synergy** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill sker, desinficera omedelbart med en nyberedd lösning bestående av natriumhypoklorit 0,6 % i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- **cobas® DPX Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats med ett licensierat antikroppstest och befunnits icke-reaktivt för förekomst av antikropp mot B19 IgG och IgM. Testning av normal human plasma med PCR-metoder visade inte något detekterbart HAV-RNA och nivåer av B19-DNA som är antingen inte detekterbara eller så låga att de inte påverkar funktionen hos de positiva DPX-kontrollerna. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- Frys inte helblod.
- Användning av sterila engångspipetter och nukleasfria pipettspetsar rekommenderas. Använd endast förbrukningsmaterial som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från din representant från Roche.
- 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.
- Om cell-plasmalagren blandas eller material diffunderas efter centrifugering kan högre andel ogiltiga resultat erhållas.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Informera berörd lokal myndighet och tillverkaren om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte materialet om det finns tecken på läckage.
- **cobas® omni Lysis Reagent** 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® DPX**-testkit, **cobas® omni** MGP Reagent och **cobas® omni** Specimen Diluent 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® omni** Lysis Reagent, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natriumhypoklorit-lösning (blekmedel). Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God laboratiesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Laboratoriehandskar ska bytas mellan hantering av prover och **cobas® DPX**-kit och **cobas® omni**-reagens för att förhindra kontaminering. Undvik att förorena laboratoriehandskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig laboratoriehandskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,6 % natriumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med etanol 70 %.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas® 6800/8800** ska anvisningarna i användarhandboken till systemen **cobas® 6800/8800** följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumentet på rätt sätt.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas® 5800** ska anvisningarna i användarassistansen till systemet **cobas® 5800** följas för att rengöra och dekontaminera ytorna på instrumentet på rätt sätt.

Provtagning, transport, förvaring och pooling

Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

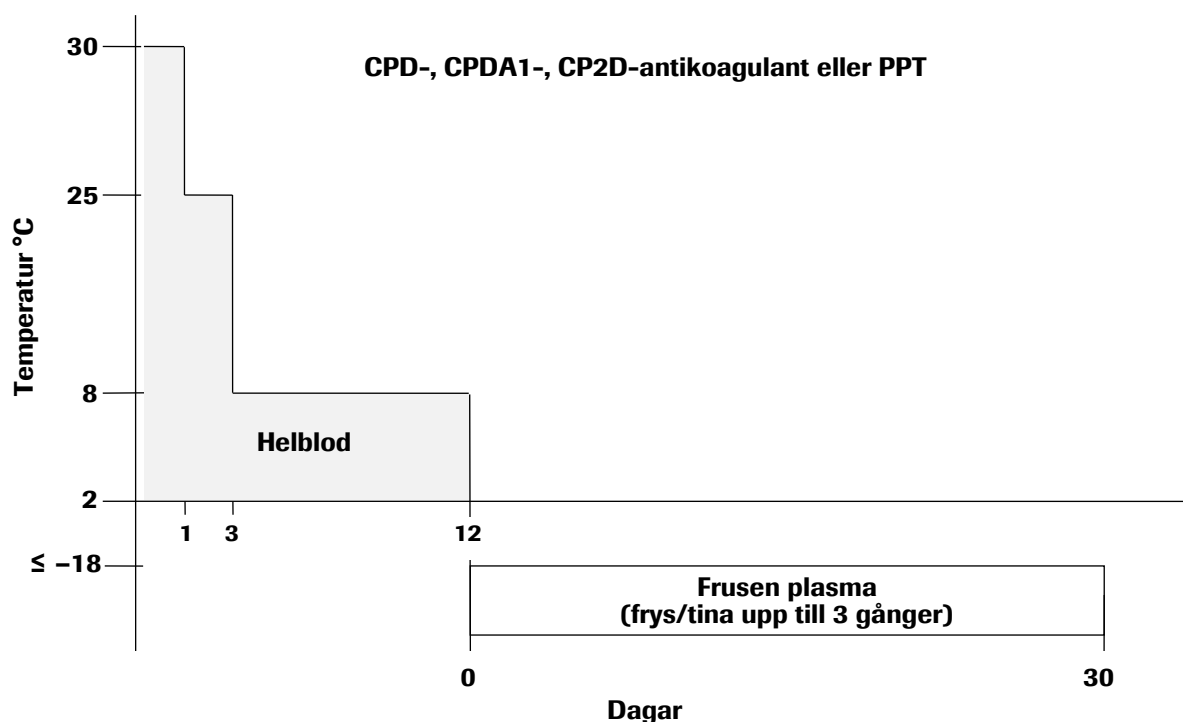
Förvara alla donatorprover vid de angivna temperaturerna.

Provernas hållbarhet påverkas vid förhöjda temperaturer.

Prover från levande blodgivare

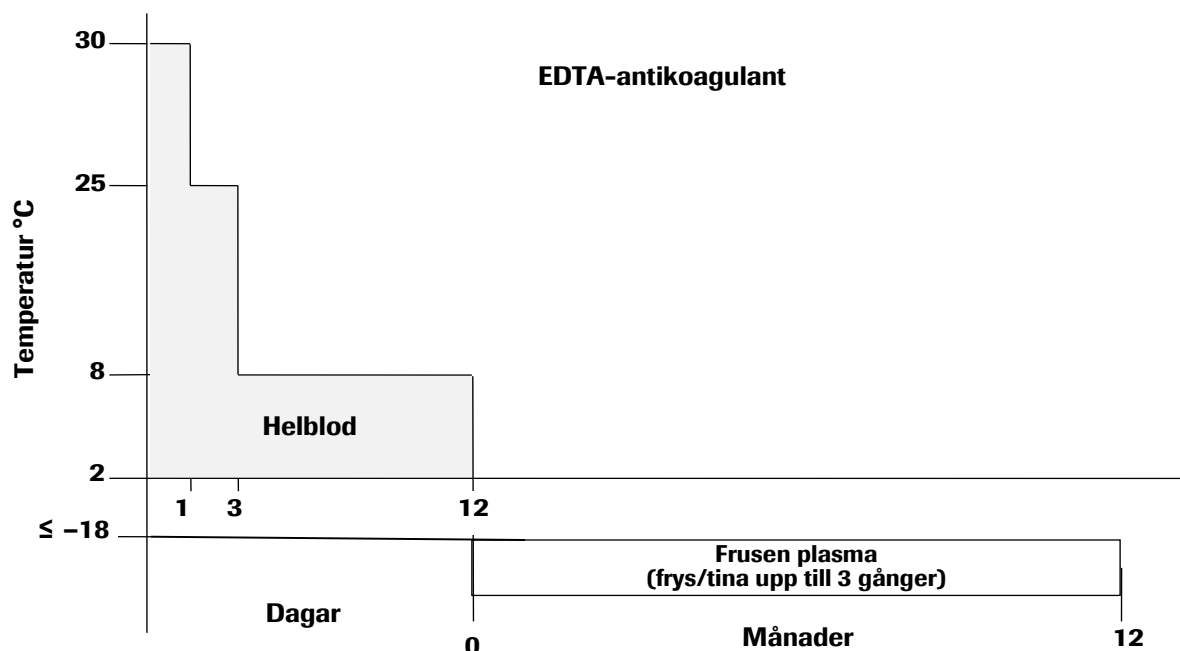
- Plasma som samlats i EDTA, CPD, CPDA1, CP2D och 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant kan användas med testet **cobas® DPX**. Följ instruktionerna från tillverkaren av provrör/provtagningspåsar för hantering och centrifugering.
- Blod som samlats i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) kan genomgå ytterligare centrifugering vid $600 \times g$ i 5 minuter innan laddning, eventuell pooling eller omtestning.
- Blod som samlats i CPD-, CPDA1- eller CP2D-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) kan förvaras i upp till 12 dagar under följande villkor:
 - Proverna måste centrifugeras inom 72 timmar från provtagningstillfället.
 - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.
 - Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 30 dagar vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 1.

Bild 1 Villkor för förvaring av donatorprov



- Blod som samlats i EDTA-antikoagulant kan förvaras i upp till 12 dagar under följande villkor:
 - Proverna måste centrifugeras inom 72 timmar från provtagningstillfället.
 - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.
 - Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 12 månader vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 2.

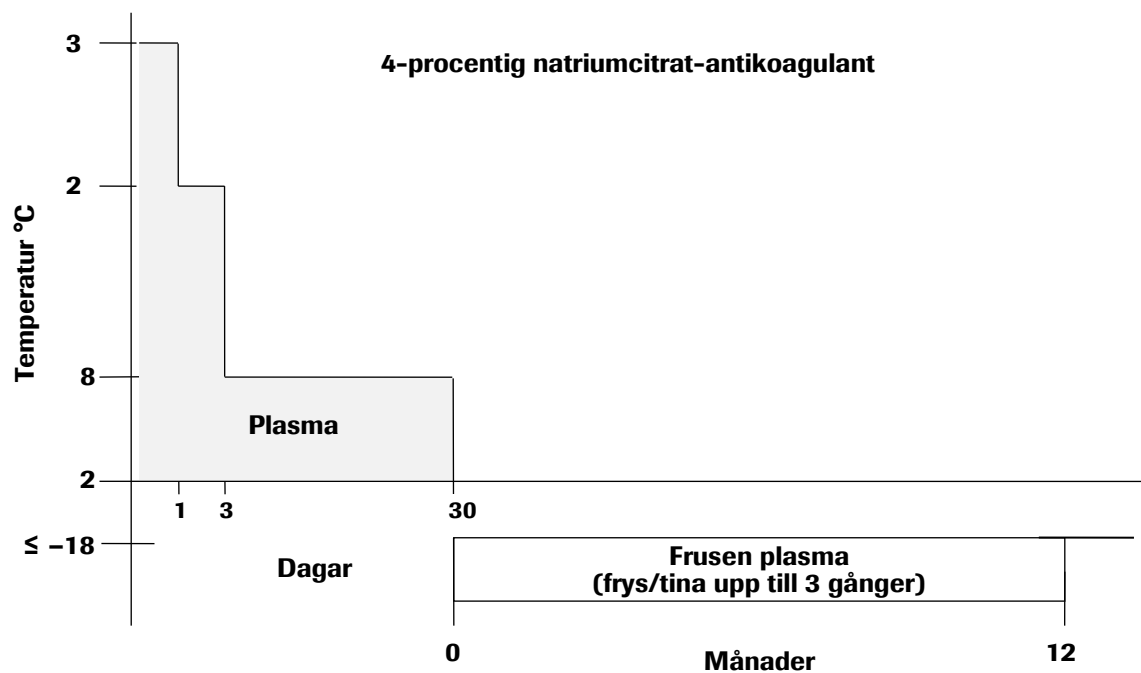
Bild 2 Villkor för förvaring av donatorprov



- Plasma i 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant kan förvaras i upp till 30 dagar i 2–8 °C.
 - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.
 - Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 12 månader vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler (se Bild 3).

- Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av prover och etiologiska agens.

Bild 3 Villkor för provförvaring i 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant



Bruksanvisning

Automatisk provpipettering och -pooling (tillval)

Antingen instrumentet **cobas®** p 680 eller programvaran **cobas® Synergy** med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD kan användas som en alternativ komponent till systemen **cobas®** 6800/8800 för automatisk pipettering och pooling av alikvoter av flera primärprover till ett poolat prov.

Programvaran **cobas® Synergy** med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD kan användas som ett tillbehör till systemet **cobas®** 5800 för automatisk pipettering och pooling av alikvoter av flera primärprover till ett poolat prov.

Mer information finns i användarassistansen till instrumentet **cobas®** p 680 eller i användarassistansen till programvaran **cobas® Synergy**.

Inställning av gränsvärde för parvovirus B19

Systemet **cobas®** 5800

Systemet **cobas®** 5800 visar B19V-titern i användargränssnittet i **cobas®** 5800-programvaran. Gränsvärdet för att skapa motsvarande kvalitativt resultat kan dock endast ställas in i programvaran **cobas® Synergy**. Mer information finns i användarassistansen till programvaran **cobas® Synergy**.

Systemen **cobas®** 6800/8800

Laboratorieansvarig person fastställer gränsvärdet för B19V-titern genom att ställa in gränsvärdet för pooler med 1 prov. Värdet som anges här används av programvaran för att tilldela ett resultat för "B19V < gränsvärde" eller "B19V ≥ gränsvärde" (Tabell 13). Programvaran beräknar automatiskt resultatet baserat på det angivna gränsvärdet och poolstorleken.

Så här tilldelar du gränsvärdet för B19V-titern:

DPX-B19V-gränsvärdet anges i användargränssnittet (UI) under Administration → Settings → Processing settings → Roche tests. Under "Settings" för DPX ASAP och DPX-B19 ASAP kan gränsvärdet ställas in med knappen "Edit".

Vid användning av **cobas® Synergy**

I kombination med DPX-S och DPX-B19-S ASAPs är slutliga B19- och DPX-testresultat endast tillgängliga i programvaran **cobas® Synergy** och inte i systemen **cobas®** 6800/8800.

För att tilldela gränsvärden för B19V-titern (per poolstorlek i IU/ml) följer du beskrivningen i användarassistansen till programvaran **cobas® Synergy**. Vi rekommenderar att du ställer in gränsvärdet i **cobas®** 6800/8800-programvaran på 1.

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas®** DPX-testreagens, **cobas®** DPX Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit eller **cobas® omni**-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsmaterial. De är endast avsedda för engångsbruk.
- I användarassistansen till systemet **cobas®** 5800 finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.
- I användarassistansen till systemen **cobas®** 6800/8800 finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.

- I användarassistenten till programvaran **cobas® Synergy** finns information om alternativa poolingprocedurer och hur underhåll av instrumenten ska utföras.
- Ogiltiga resultat kan vara påverkade av ett antal bidragande faktorer, inklusive (men inte begränsat till) provets egenskaper, interfererande substanser och preanalytiska arbetsflöden.

Köra cobas® DPX på systemet cobas® 5800

En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistenten till systemet **cobas® 5800**. Bild 4 sammanfattar proceduren nedan. I användarassistenten till programvaran **cobas® Synergy** finns information om alternativa poolingprocedurer.

Bild 4 cobas® DPX-testprocedur på systemet **cobas® 5800**

1	Pipettering och pooling
2	Ladda provrack i systemet: • Ladda provrack i systemet • Beställ tester manuellt om det inte finns några tillgängliga LIS-beställningar
3	Fyll på reagens och förbrukningsmaterial vid uppmaning från systemet: • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontrollminirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringsspetsar • Ladda processplattor • Ladda vätskeavfallsplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på provspädningslösning • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på "Start"-knappen i användargränssnittet manuellt. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska resultat
6	Ta bort eventuella provrör Gör i ordning instrumentet: • Töm reagenskassetterna • Töm kontroll-miniracken • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Köra cobas® DPX på systemen cobas® 6800/8800

En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen till systemen **cobas®** 6800/8800. Information om den valfria pooling-proceduren finns i användarassistansen till instrumentet **cobas®** p 680 eller i användarassistansen till programvaran **cobas® Synergy**.

Bild 5 **cobas®** DPX-testprocedur på systemen **cobas®** 6800/8800

1	Pipettering och pooling
2	Skapa beställning
3	Fyll på reagens och förbrukningsmaterial vid uppmaning från systemet: • Fyll på tvättreagens, lyseringsreagens och spädningslösning • Fyll på processplattor och amplifieringsplattor • Fyll på magnetiska glaspartiklar • Fyll på testspecifika reagens • Fyll på kontrollkassetter • Fyll på spetsrack • Byt ut rack för igensatta spetsar
4	Starta körningen: • Ladda rack med prover • Välj "Start"-knappen i användargränssnittet
5	Granska och exportera resultat
6	Mata ut förbrukningsartiklar: • Ta ut amplifieringsplattor från analysmodulen • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm det fasta avfallet • Töm vätskeavfallet

Resultat

Systemen **cobas**® 5800 och **cobas**® 6800/8800 fastställer automatiskt parvovirus B19 DNA-koncentrationen för donator-prover och kontroller. Parvovirus B19 DNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter per milliliter (IU/ml). Systemen **cobas**® 5800 och **cobas**® 6800/8800 detekterar dessutom automatiskt HAV-RNA för proverna och kontrollerna.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemet **cobas**® 5800

Systemet **cobas**® 5800 levereras med standardinställningen för kontroller (positiva och negativa) schemalagd i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent kontrollschema (baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna) genom att du kontaktar servicepersonal från Roche Diagnostics eller Roches tekniska kundsupport.

- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i systemet **cobas**® 5800 och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för omgången.
- De associerade proverna är giltiga om ingen flagga visas för samtliga tre kontroller.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av systemet **cobas**® 5800 baserat på misslyckade negativa och positiva kontroller.

Kontrollresultat på systemet **cobas**® 5800

Resultaten för kontrollerna visas i **cobas**® 5800-programvaran i appen "Controls".

- Kontroller är markerade med "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat) om alla targets för kontrollen har rapporterats som giltiga. Kontroller är markerade med "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" om alla targets eller en target för kontrollen har rapporterats som ogiltig.
- Kontroller som är markerade med "Invalid" har en flagga i kolumnen "Flags" (Flaggor). Mer information om varför kontrollen har rapporterats som ogiltig (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.
- Om den positiva kontrollen är ogiltig upprepar du testningen av de positiva kontrollerna och alla associerade prover. Om den negativa kontrollen är ogiltig upprepar du testningen av alla kontroller och alla associerade prover.

Tabell 11 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller på systemet **cobas® 5800**

Negativ kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
(-) Ctrl	En flagga visas	Invalid	Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för (-) Ctrl är ogiltigt.
Positiv kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
DPX D (+) C	En flagga visas	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för parvovirus B19 ligger inte inom det tilldelade intervallet eller resultatet för HAV är icke-reaktivt. Endast B19: Ett ogiltigt resultat på grund av att motsvarande QS eller resultatet för den beräknade titern för parvovirus B19 inte ligger inom det tilldelade intervallet. Endast HAV: Ett ogiltigt resultat på grund av att motsvarande IC eller resultatet för HAV är icke-reaktivt. Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för DPX D (+) C är ogiltigt.
DPX H (+) C	En flagga visas	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet. Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för DPX H (+) C är ogiltigt.

Om en av kontrollerna är ogiltig upprepar du testningen av den motsvarande kontrollen och alla associerade prover.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på systemen **cobas® 6800/8800**

- En negativ kontroll [(-) Ctrl] och två positiva kontroller [DPX D(+)C och DPX H(+)C] bearbetas i varje omgång.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 6800/8800**-programvaran och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för omgången.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för samtliga tre kontroller.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av **cobas® 6800/8800**-programvaran baserat på misslyckade negativa och positiva kontroller.

Kontrollresultat på systemen **cobas® 6800/8800**

Tabell 12 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller

Negativ kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
(-) Ctrl	Q02	Invalid	Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för (-) Ctrl är ogiltigt.
Positiv kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
DPX D (+) C	Q02	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för parvovirus B19 ligger inte inom det tilldelade intervallet eller resultatet för HAV är icke-reaktivt. Endast B19: Ett ogiltigt resultat på grund av att motsvarande QS eller resultatet för den beräknade titern för parvovirus B19 inte ligger inom det tilldelade intervallet. Endast HAV: Ett ogiltigt resultat på grund av att motsvarande IC eller resultatet för HAV är icke-reaktivt. Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för DPX D (+) C är ogiltigt.
DPX H (+) C	Q02	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet. Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för DPX H (+) C är ogiltigt.

Om omgången är ogiltig måste du upprepa testningen av hela omgången inklusive prover och kontroller.

Tolkning av resultat

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran i systemen **cobas® 5800/6800/8800** och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga resultat för donatorproverna, beroende på om flaggor erhålls för de enskilda proverna.
- Provresultaten är endast giltiga om de respektive positiva kontrollerna och negativa kontrollerna för den motsvarande omgången är giltiga.

Fyra parametrar mäts samtidigt för varje prov: en för parvovirus B19, en för HAV, en för den kvantitativa standarden och en för internkontrollen. De slutgiltiga provresultaten för testet **cobas® DPX** rapporteras av programvaran. Donatorprover i en ogiltig pool måste testas om. Enskilda target-resultat visas i **cobas® 5800/6800/8800**-programvaran och tolkas på det sätt som beskrivs i Tabell 13. Dessutom kombineras resultatet av två targets och visas i **cobas® 6800/8800** i ett översiktligt resultat.

Tabell 13 Tolkning av enskilda target-resultat

Target-resultat	Betydelse
HAV Non-Reactive	Ingen target-signal detekterades för HAV, och IC-signalen detekterades.
HAV Reactive	Target-signalen detekterades för HAV, och IC-signalen detekterades eventuellt.
B19 Target Not Detected	Ingen target-signal detekterades för B19-DNA och QS-signal.
B19 < Titer Min	B19 detekteras och den beräknade titern ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLoQ).
B19 > Titer Max	B19 detekteras och den beräknade titern ligger över analysens övre kvantifieringsgräns (ULoQ). ^a
B19 Titer	Resultat för B19 titer: B19 detekteras och den beräknade titern ligger mellan analysens övre kvantifieringsgräns (ULoQ) och nedre kvantifieringsgräns (LLoQ).
B19 < gränsvärdet (förutom cobas® 5800 utan cobas® Synergy)	B19-titern är mindre än gränsvärdet som har definierats av användaren; titern anges. Obs! cobas® p 680 – B19-gränsvärdet visas i programvaran i systemen cobas® 6800/8800 . cobas® Synergy – B19-gränsvärdet visas i cobas® Synergy -programvaran.
B19 ≥ gränsvärdet (förutom cobas® 5800 utan cobas® Synergy)	B19-titern är större än gränsvärdet som har definierats av användaren; titern anges. Obs! cobas® p 680 – B19-gränsvärdet visas i programvaran i systemen cobas® 6800/8800 . cobas® Synergy – B19-gränsvärdet visas i cobas® Synergy -programvaran.
Invalid	HAV-target och/eller internkontroll uppfyller inte valideringskriterierna. Icke-reaktiva resultat för HAV kommer att rapporteras som Invalid om B19-titern är > 10 ⁶ IU/ml. B19 QS-signalen detekteras inte och B19-target detekterades eventuellt.

^a Om ett kvantitativt resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med parvovirus B19-negativ EDTA-plasma och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn. Vid användning av programvaran **cobas® Synergy** ska granskning av beräkningen av det slutliga resultatet göras med hjälp av programvaran **cobas® Synergy**.

Tolkning av resultat för systemet cobas® 5800

Resultaten för proverna visas i systemet **cobas® 5800**. Vi rekommenderar att resultat granskas i programvaran **cobas® Synergy**.

- Prover associerade med en giltig kontrollbatch (så som det definieras av kontrollkonfigurationen i ditt system) visas som "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat). Prover associerade med en misslyckad kontrollbatch visas som "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result".
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till provresultaten enligt följande:
 - Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll
 - Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll
- Värdena i kolumnen "Results" (Resultat) för enskilda prov-target-resultat ska tolkas enligt Tabell 13 ovan.
 - I systemet **cobas® 5800** visas enskilda target-resultat för HAV kvalitativt och B19 kvantitativt. Ett B19-resultat, baserat på ett användardefinierat gränsvärde, är inte tillgängligt i systemet **cobas® 5800**; det visas endast i resultatvyn i programvaran **cobas® Synergy**.
 - Ett översiktligt resultat är inte tillgängligt i användargränssnittet i systemet **cobas® 5800**. Det visas endast i resultatvyn i programvaran **cobas® Synergy**.
 - Detaljerad information om provresultat och flaggor finns i användarassistansen till systemet **cobas® 5800**.

Tolkning av resultat för systemen cobas® 6800/8800

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i programvaran i systemen **cobas® 6800/8800** och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover markeras med "Yes" i kolumnen "Valid" om alla begärda targetresultat rapporterade giltiga resultat. Prover som markeras med "No" i kolumnen "Valid" kan behöva tolkas och åtgärdas ytterligare.
- Värdena för enskilda provtargetresultat ska tolkas enligt Tabell 13 ovan.
- Detaljerad information om provresultat och flaggor finns i användarassistansen till systemen **cobas® 6800/8800**.

Upprepa testning av individuella prover

Provrör med det slutliga resultatet "Invalid" för en target måste testas om oavsett om resultaten för övriga targets är giltiga. Det upprepade resultatet för en HAV som är Invalid på grund av en hög B19-titer ($> 10^6$ IU/ml) kommer att fortsätta vara Invalid. En ytterligare centrifugering vid $600 \times g$ i 5 minuter kan göra att färre ogiltiga resultat erhålls vid upprepad testning av blod som samlats i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™).

Testets begränsningar

- **cobas® DPX** har endast validerats för användning tillsammans med **cobas® DPX Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** och **cobas® omni Wash Reagent** för användning på systemen **cobas® 5800/6800/8800**.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- Använd inte heparinplasma med det här testet eftersom heparin har visat sig hämma PCR.
- Detektion av parvovirus B19-DNA och HAV-RNA är beroende av antalet viruspartiklar i provet och kan påverkas av provtagningsmetoder, förvaring och hantering, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium samt poolstorlek.
- I sällsynta fall kan mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på ett virusgenom som täcks in av testet **cobas® DPX** påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i för låg kvantifiering av virus eller misslyckad detektering av förekomst av virus.
- 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.

Systemekvivalens/systemjämförelse

Systemekvivalensen för systemet **cobas® 5800** med systemen **cobas® 6800/8800** påvisades genom studier av ekvivalensen.

Resultaten som presenteras i bruksanvisningen baseras på motsvarande prestanda för alla system.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda på systemen cobas® 6800/8800

Viktiga egenskaper för prover från levande blodgivare

Detektionsgräns (LoD)

WHO:s internationella standarder

Detektionsgränserna (LoD) för testet cobas® DPX för HAV-RNA och parvovirus B19-DNA fastställdes med WHO:s internationella standard för HAV (NIBSC-kod 00/560) och parvovirus B19 (NIBSC 99/802).

Tre oberoende spädningsserier för varje virusstandard bereddes med poolad, virusnegativ human plasma som samlats i EDTA-antikoagulant. Varje spädningsserie testades med tre olika loter av cobas® DPX-reagenskit med 21 replikat per lot, vilket gav totalt 189 replikat per koncentration. För varje virus användes PROBIT-analys på insamlade data från alla testade replikat för att uppskatta LoD och tvåsidiga 95-procentiga fiduciella konfidensintervall. I Tabell 14 till Tabell 16 sammanfattas de totala resultaten för studien av detektionsgräns.

Tabell 14 Resultat för PROBIT-analys på LoD-data insamlade med virusstandarder i EDTA-plasma

Analyt	Mätenhet	LoD	Nedre 95-procentig konfidensgräns	Övre 95-procentig konfidensgräns
HAV	IU/ml	1,1	0,9	1,3
Parvovirus B19	IU/ml	13,9	11,7	17,4

Tabell 15 Sammanställning av reaktivitetstalen för HAV i EDTA-plasma

HAV RNA-koncentration (IU/ml)	Antal reaktiva	Antal giltiga replikat	% reaktiva	95-procentig nedre konfidensgräns (ensidig)
6	189	189	100 %	98,4 %
3	189	189	100 %	98,4 %
1,5	186	189	98,4 %	95,9 %
0,75	165	189	87,3 %	82,6 %
0,375	119	189	63,0 %	56,8 %

Tabell 16 Sammanställning av reaktivitetstalen för parvovirus B19 i EDTA-plasma

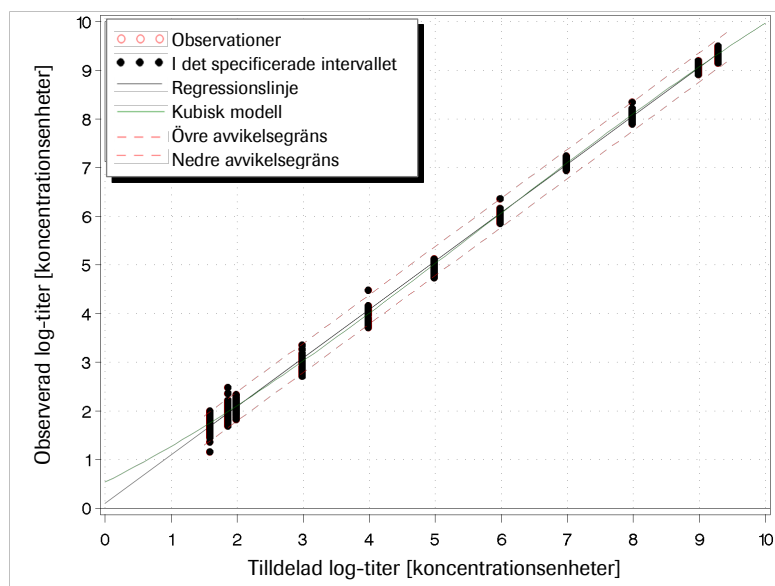
Parvovirus B19 DNA-koncentration (IU/ml)	Antal reaktiva	Antal giltiga replikat	% reaktiva	95-procentig nedre konfidensgräns (ensidig)
40	187	189	98,9 %	96,7 %
20	184	189	97,4 %	94,5 %
10	175	189	92,6 %	88,7 %
5	145	189	76,7 %	71,1 %
2,5	91	189	48,1 %	42,0 %

Linjärt intervall för kvantifiering av parvovirus B19

Studien av linjäritet för kvantifiering av parvovirus B19 med testet **cobas**® DPX utfördes med hjälp av en spädningsserie som bestod av 12 panelprover som omfattade det linjära intervallet för dominerande genotyp 1 av parvovirus B19. Utvärderingen utfördes enligt CLSI-riktlinjen EP6-A. Tre reagensloter analyserades på tre **cobas**® 6800/8800-system, med tre användare och totalt 16 replikat per panelprov och lot under 12 testdagar.

Studien genomfördes med tre reagensloter. Det linjära intervallet fastställdes till mellan 40 IU/ml och 1,00E+09 IU/ml (38,5–1,93E+09 IU/ml) och visar en absolut avvikelse från den bättre passande icke-linjära regressionen på mindre än $\pm 0,3 \log_{10}$ i human EDTA-plasma (se Tabell 6).

Bild 6 Bestämning av linjärt intervall för parvovirus B19 i EDTA-plasma



Reproducerbarhet

Reproducerbarheten för testet **cobas® DPX** utvärderades för tre reagensloter, tre olika dagar, fyra individuella system/användare och variabilitet mellan körningar. Resultaten för reagensloter visas i Tabell 17.

Tabell 17 Reproducerbarhet mellan reagensloter

Analyt	Koncentration	Reagenslot	% reaktiva (reaktiva/giltiga replikat)	Nedre gräns för 95-procentigt konfidensintervall	Övre gräns för 95-procentigt konfidensintervall
HAV	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		2	96,8 % (61/63)	89,0 %	99,6 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	79,4 % (50/63)	67,3 %	88,5 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %

Precision

Precisionen för parvovirus B19 med testet **cobas® DPX** fastställdes genom analys av seriespädningar av ett prov som var positivt för parvovirus B19 i negativ EDTA-plasma. Åtta spädningsnivåer testades i 48 replikat för varje nivå över tre loter av **cobas® DPX**-testreagens med tre instrument och tre användare under 12 dagar. Varje prov genomgick hela **cobas® DPX**-testproceduren på de helautomatiska systemen **cobas® 6800/8800**. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 18.

cobas® DPX för parvovirus B19 visade hög precision för tre reagensloter som testades i ett koncentrationsintervall från 1,00E+03 IU/ml till 2,0E+09 IU/ml.

Tabell 18 Precision inom laboratoriet för testet **cobas® DPX***

Nominell koncentration (IU/ml)	Tilldelad koncentration (IU/ml)	Källmaterial	EDTA-plasma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alla loter
			SD	SD	SD	Poolad SD
2,00E+09	1,93E+09	Kliniskt prov	0,08	0,05	0,04	0,06
1,00E+09	9,63E+08	Kliniskt prov	0,05	0,06	0,04	0,05
1,00E+08	9,63E+07	Kliniskt prov	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+07	9,63E+06	Kliniskt prov	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	9,63E+05	Kliniskt prov	0,12	0,04	0,04	0,08
1,00E+05	9,63E+04	Kliniskt prov	0,06	0,05	0,02	0,05
1,00E+04	9,63E+03	Kliniskt prov	0,06	0,12	0,04	0,08
1,00E+03	9,63E+02	Kliniskt prov	0,05	0,09	0,04	0,06

* 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.

Inklusivitet för genotyper – HAV

Prestandan för testet **cobas® DPX** för detektering av tre genotyper av HAV fastställdes genom att testa totalt 12 unika kliniska prover, WHO:s HAV-standard (NIBSC-kod 00/560) och åtta odlade HAV-isolat med kända genotyper. Alla kliniska prover och odlade isolat kvantifierades med testet **cobas® DPX** med hjälp av CBM-metoden (Calibrator Bracketing Method). Alla kliniska prover testades rena och efter spädning med normal, virusnegativ (HAV) human EDTA-plasma till $3,6 \times \text{LoD}$ för testet **cobas® DPX**. Alla åtta odlade isolat och WHO:s HAV-standard testades efter spädning med normal, virusnegativ (HAV) human EDTA-plasma till $3,6 \times \text{LoD}$ för testet **cobas® DPX**. Alla kliniska prover och odlade isolat detekterades som rena och/eller vid $3,6 \times \text{LoD}$ (Tabell 19).

Tabell 19 Kliniska HAV-prover och odlade isolat av HAV

Genotyp	Kliniska prover		Odlade isolat
	% reaktiva (reaktiva/testade prover) ospädda	% reaktiva (reaktiva/testade prover) spädda till $3,6 \times \text{LoD}$	% reaktiva (reaktiva/testade prover) spädda till $3,6 \times \text{LoD}$
I A	100,0 % (11/11)	100,0 % (12/12)**	Inte testat*
I B	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
II A	Inte testat*	Inte testat*	100,0 % (1/1)
II B	Inte testat*	Inte testat*	100,0 % (1/1)
III A	Inte testat*	Inte testat*	100,0 % (3/3)
III B	Inte testat*	Inte testat*	100,0 % (2/2)

* Otillräcklig volym för att testa rent/utspätt

** Inklusive WHO:s HAV-standard (NIBSC-kod 00/560)

Verifiering av genotyp för parvovirus B19

Prestandan för testet **cobas® DPX** på parvovirus B19-genotyper utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för genotyp 1, 2 och 3
- Verifiering av linjäriteten för genotyp 2 och 3.

Verifiering av detektionsgräns för genotyp 1 till 3

Kliniska parvovirus B19 DNA-prover för tre olika genotyper (1, 2, 3a) spädades till en koncentrationsnivå i EDTA-plasma. Parvovirus B19-plasmid för genotyp 3b spädades till en koncentrationsnivå i EDTA-plasma. Bestämning av andel reaktiva utfördes med 21 replikat. Testningen utfördes med en lot av **cobas® DPX**-reagens. Resultaten för EDTA-plasma visas i Tabell 20. De här resultaten bekräftar att testet **cobas® DPX** detekterade parvovirus B19-DNA för tre olika genotyper vid koncentrationer på 10,3–17,4 IU/ml med ett reaktivitetstal på 100 %.

Tabell 20 Inklusivitet för parvovirus B19-genotyper

Genotyp	Koncentration	% reaktiva (reaktiva/giltiga replikat)	Nedre gräns för 95- procentigt konfidensintervall	Övre gräns för 95-procentigt konfidensintervall
1	17,4 IU/ml	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
2	10,3 IU/ml	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3a	10,3 IU/ml	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3b	17,4 IU/ml	100 % (20/20)	83,2 %	100,0 %

Verifiering av det linjära intervallet för genotyperna 2 och 3a

Spädningsserierna som användes i studien för verifiering av linjäritet för genotyper i testet **cobas® DPX** bestod av sju panelprover som täckte in det avsedda linjära intervallet. Panelprover med hög titer bereddes från en plasmid-DNA-stam med hög titer, medan panelprover med låg titer bereddes från WHO:s första internationella referenspanel för parvovirus B19-genotyper (NIBSC 09/110). Linjäritetspanelen utformades så att den hade en ungefärlig överlappning om 2 log₁₀ titer mellan de två materialkällorna. Det linjära intervallet för testet **cobas® DPX** sträckte sig från LLoQ (40 IU/ml) till ULoQ (1,00E+09 IU/ml) och inkluderade en medicinsk beslutspunkt. Testningen utfördes med en lot av **cobas® DPX**-reagens; 11 replikat per nivå testades i EDTA-plasma. Det linjära intervallet för testet **cobas® DPX** verifierades för båda genotyperna (2 och 3a). Den maximala avvikelser mellan den linjära regressionen och den bättre passande icke-linjära regressionen var lika stor som eller mindre än 0,3 log₁₀.

Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för testet **cobas® DPX** utvärderades för korsreaktivitet med en panel bestående av 27 mikroorganismer vid 10⁶ partiklar, IU, kopior eller CFU/ml enligt Tabell 21. Mikroorganismerna tillsattes i normal, virusnegativ human poolad plasma och testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär 3 × LoD för HAV eller 5 × LLoQ för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. Icke-reaktiva resultat erhöles med testet **cobas® DPX** för alla mikroorganismprover utan tillsatt HAV eller parvovirus B19, och reaktiva resultat erhöles för alla mikroorganismprover med tillsatt HAV eller parvovirus B19. Dessutom var medelvärdet för log₁₀-titern för vart och ett av de positiva parvovirus B19-proverna som innehöll potentiellt korsreagerande organismer inom ±0,5 log₁₀ av medelvärdet för log₁₀-titern för den respektive spikade kontrollen. De testade mikroorganismerna korsreagerar inte med testet **cobas® DPX**.

De testade mikroorganismerna interfererar inte med testet **cobas® DPX**.

Tabell 21 Mikroorganismer som testats för analytisk specificitet

Virus	Flavivirus	Bakterier	Svamp
Adenovirus 5	West Nile-virus (WNV)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Chikungunyavirus	Dengue-virus typ 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Cytomegalovirus (CMV)	Usutuvirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Epstein-Barr-virus (EBV)	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Hepatit B-virus (HBV)	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Hepatit C-virus (HCV)	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Hepatit E-virus (HEV)	-	-	-
Hepatit G-virus (GBV C)	-	-	-
<i>Herpes simplex</i> -virus typ 1 (HSV-1)	-	-	-
<i>Herpes simplex</i> -virus typ 2 (HSV-2)	-	-	-
Humant herpesvirus 6A (HHV-6)	-	-	-
Humant immunbristvirus (subtyperna HIV-1M och HIV-2)	-	-	-
Humant T-cellymfotropvirus typ I (HTLV I)	-	-	-
Humant T-cellymfotropvirus typ II (HTLV II)	-	-	-
Influenza-virus A	-	-	-
Varicella-zoster-virus (VZV)	-	-	-

Plasmaprover från var och en av de andra sjukdomsstatusarna i listan i Tabell 22 testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för HAV och $5 \times \text{LLoQ}$ för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. Testet **cobas® DPX** gav icke-reaktiva resultat för samtliga prover från sjukdomsstatusar utan tillsatt HAV eller parvovirus B19. Testet **cobas® DPX** gav reaktiva resultat för samtliga prover från sjukdomsstatusar med tillsatt HAV eller parvovirus B19. Dessutom var medelvärdet för $\log_{10}$ -titern för vart och ett av de positiva parvovirus B19-proverna som innehöll potentiellt korsreagerande organismer inom $\pm 0,5 \log_{10}$ av medelvärdet för $\log_{10}$ -titern för den respektive spikade kontrollen. Dessa sjukdomsstatusar interfererade inte med testet **cobas® DPX**.

Tabell 22 Prover från sjukdomsstatusar som testats för analytisk specificitet

Sjukdomsstatus		
Adenovirus typ 5	Hepatit C-virus	Humant T-cellymfotropvirus typ I
Cytomegalovirus	Hepatit E-virus	Humant T-cellymfotropvirus typ II
Denguevirus	Herpes simplex-virus typ 1	West Nile-virus
Epstein-Barr-virus	Herpes simplex-virus typ 2	-
Hepatit B-virus	Humant immunbristvirus (HIV-1M)	-

Analytisk specificitet – interfererande substanser

Endogena interfererande ämnen

Plasmaprover som innehåller onormalt höga nivåer av triglycerider (upp till 33 g/l), hemoglobin (upp till 2 g/l), okonjugerat bilirubin (upp till 0,2 g/l), konjugerat bilirubin (upp till 0,2 g/l), albumin (upp till 60 g/l) eller humant DNA (upp till 1,8 mg/l) testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för HAV och $5 \times \text{LLoQ}$ för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. De prover som innehöll dessa endogena ämnen interfererade inte med sensitiviteten, kvantifieringen eller specificiteten för testet **cobas® DPX**.

Exogena interfererande ämnen

Normala, virusnegativa humana EDTA-plasmaprover som innehåller onormalt höga koncentrationer av läkemedel (Tabell 23) testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för HAV och $5 \times \text{LLoQ}$ för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. De här exogena ämnena interfererade inte med sensitiviteten, kvantifieringen eller specificiteten för testet **cobas® DPX**.

Tabell 23 Kliniska prover testade med läkemedel

Namn på testat läkemedel	Koncentration
Acetaminofen	1 324 $\mu\text{mol/l}$
Acetylsalicylsyra	3 620 $\mu\text{mol/l}$
Askorbinsyra	342 $\mu\text{mol/l}$
Atorvastatin	600 $\mu\text{g motsv./l}$
Fluoxetin	11,2 $\mu\text{mol/l}$
Ibuprofen	2425 $\mu\text{mol/l}$
Loratadin	0,78 $\mu\text{mol/l}$
Nadolol	3,88 $\mu\text{mol/l}$
Naproxen	2170 $\mu\text{mol/l}$
Paroxetin	3,04 $\mu\text{mol/l}$
Fenylefrin HCl	491 $\mu\text{mol/l}$
Sertralin	1,96 $\mu\text{mol/l}$

Korrelation

Utvärdering av prestanda för testet cobas® DPX jämfört med cobas® TaqScreen DPX Test

Prestandan för testet cobas® DPX och cobas® TaqScreen DPX Test jämfördes med hjälp av 84 HAV NAT-positiva plasmaprover, 100 parvovirus B19 NAT-positiva prover och 100 HAV- och parvovirus B19-negativa prover.

De negativa proverna visade 100 % specificitet genom att generera 100 av 100 icke-reaktiva resultat med båda metoderna.

För HAV-positiva prover överensstämde testet cobas® DPX och cobas® TaqScreen DPX Test för 84 av 84 prover (Tabell 24). Det ger en procentuell överensstämmelse för positiva resultat på 100 %.

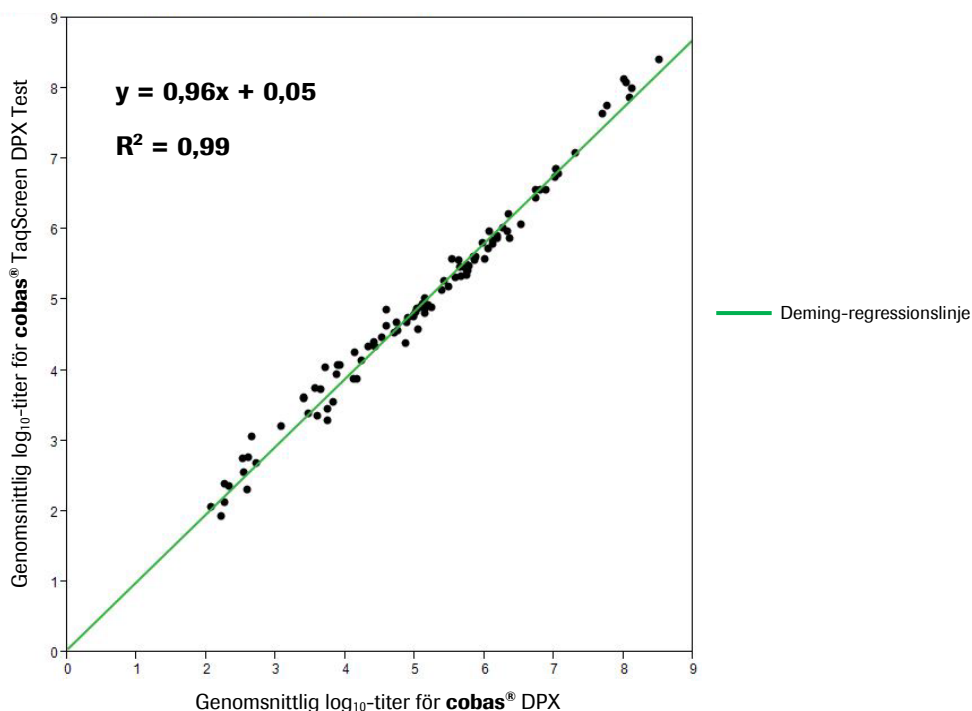
Tabell 24 Korrelation för HAV-positiva/-negativa prover

Metoder		HAV-resultat	
cobas® TaqScreen DPX	cobas® DPX	Positiva prover	Negativa prover
Icke-reaktiva	Icke-reaktiva	0	100
Reaktiva	Icke-reaktiva	0	0
Icke-reaktiva	Reaktiva	0	0
Reaktiva	Reaktiva	84	0
Totalt		84	100
McNemars test, p-värde (tvåsidigt, $\alpha = 0,05$)		1,00	1,00

De parvovirus B19-positiva proverna testades med testet cobas® DPX test och cobas® TaqScreen DPX Test i duplikat. Deming-regressionsanalys utfördes. Medeltiteravvikelsen för proverna som testades med de två testen var 0,15 log₁₀. Vidare var medeltiteravvikelsen med de två testerna 0,14 log₁₀ inom titerintervallet 1,0E+03–1,0E+06 IU/ml.

Resultaten för Deming-regressionen visas i Bild 7.

Bild 7 Regressionsanalys för cobas® DPX jämfört med cobas® TaqScreen DPX Test, 100 positiva parvovirus B19-prover



Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för testet **cobas**® DPX bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikad med HAV och parvovirus B19. De här proverna testades vid en target-koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ och kördes i pooler med ett prov (outspädd). Studien genomfördes på systemet **cobas**® 8800 med instrumentet **cobas**® p 680 (pipettering och pooling).

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var reaktiva för parvovirus B19, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 3,62 % för den övre gränsen [0 %: 3,62 %].

Resultaten i den här studien fastställde att 99 av 100 replikat var reaktiva för HAV, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 1 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 5,45 % för den övre gränsen [0 %: 5,45 %].

Korskontamination

Nivån för korskontamination för testet **cobas**® DPX bestämdes genom testning av 239 replikat av negativ kontrollbuffert och 223 replikat av ett parvovirus B19-prov med hög titer vid $1,00\text{E}+08$ IU/ml. Studien genomfördes på systemet **cobas**® 8800. Sammanlagt fem körningar utfördes med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration.

Samtliga 239 replikat av den negativa kontrollbufferten var icke-reaktiva, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 1,53 % för den övre gränsen [0 %: 1,53 %].

Klinisk prestanda

Reproducerbarhet

Reproducerbarheten för **cobas® DPX** fastställdes genom att testa en panel med 16 prover som bestod av två plasmaprover som var negativa för HAV och låg under den undre gränsen för kvantifiering (LLOQ) för parvovirus B19, och 14 positiva plasmaprover som utgjordes av två prover som var positiva för HAV vid var och av de 3 olika koncentrationerna (ungefär $0,5 \times$, $1,0 \times$ och $3,0 \times$ LoD för **cobas® DPX** för HAV) samt två prover med parvovirus B19 vid var och av de 4 olika koncentrationerna (med ett intervall från 10^3 till 10^6 IU/ml).

Användarna på de tre platserna för testning med **cobas® DPX** utförde tester under fem dagar med 3 loter av **cobas® DPX**-reagens och erhöll två giltiga omgångar per dag. Två replikat per koncentration testades och gav upp till 180 tester per panelprovsvirus vid var och en av de tre koncentrationerna av HAV och var och en av de fyra koncentrationerna av parvovirus B19.

För HAV analyserades alla giltiga omgångar och testresultat genom att beräkna procentandelen reaktiva testresultat för varje panelprov och procentandelen reaktiva testresultat för det negativa kontrollpanelprovet (Tabell 25). Studien visade att **cobas® DPX** hade reproducerbar prestanda för de bedömda variablerna (lot, plats/instrument, dag, omgång och inom omgång) vid var och en av de tre olika testade HAV-koncentrationerna.

Tabell 25 HAV-testresultat sammanfattade efter plats/instrument, lot, dag och omgång (positiva panelprover)

				Antal reaktiva tester/totalt antal giltiga resultat											
HAV-koncentration	Medel-Ct	Ct SD	Ct CV %	Lot			Laboratorium/instrument			Dag			Omgång		
				ID	Reaktiva/giltiga	%	ID	Reaktiva/giltiga	%	ID	Reaktiva/giltiga	%	ID	Reaktiva/giltiga	%
0,5 × LoD	37,50	0,799	2,1	1	53/60	88,3	1	48/60	80,0	1	30/36	83,3	1	76/90	84,4
				2	48/60	80,0	2	51/60	85,0	2	33/36	91,7	2	77/90	85,6
				3	52/60	86,7	3	54/60	90,0	3	31/36	86,1			
										4	26/36	72,2			
										5	33/36	91,7			
1,0 × LoD	37,04	0,763	2,1	1	57/59	96,6	1	55/60	91,7	1	34/36	94,4	1	88/89	98,9
				2	58/60	96,7	2	59/59	100,0	2	35/35	100,0	2	85/90	94,4
				3	58/60	96,7	3	59/60	98,3	3	36/36	100,0			
										4	34/36	94,4			
										5	34/36	94,4			
3,0 × LoD	35,95	0,725	2,0	1	60/60	100,0	1	60/60	100,0	1	36/36	100,0	1	90/90	100,0
				2	60/60	100,0	2	60/60	100,0	2	36/36	100,0	2	90/90	100,0
				3	60/60	100,0	3	60/60	100,0	3	36/36	100,0			
										4	36/36	100,0			
										5	36/36	100,0			

Obs! Ct = cykeltröskelvärde

För parvovirus B19 analyserades alla giltiga omgångar och testresultat genom att beräkna standardavvikelsen för var och en av variablerna (lot, plats/instrument, dag, omgång och inom omgång) och standardavvikelsen för den totala precisionen för varje B19-koncentration (Tabell 26). Studien visade att **cobas® DPX** hade reproducerbar prestanda för de bedömda variablerna (lot, plats/instrument, dag, omgång och inom omgång) vid var och en av de fyra olika testade parvovirus B19-koncentrationerna.

Tabell 26 Parvovirus B19-testresultat sammanfattade efter plats/instrument, lot, dag och omgång (positiva panelprover)

Förväntad B19-DNA-koncentration (log ₁₀ IU/ml)	Förväntad B19-DNA-koncentration (IU/ml)	Medelvärde för B19-DNA-koncentration (log ₁₀ IU/ml)	Lognormalt medelvärde för B19-DNA-koncentration (IU/ml) ^a	Antal tester ^b	Lot	Plats/inst.	Dag	Omgång	Inom omgång	Total standardavvikelse för log ₁₀ B19-DNA-koncentration
3,000	1 000	3,09	1 252	176	0,0444	0,0092	0,0000	0,0000	0,0559	0,072
4,000	10 000	4,04	11 008	178	0,0348	0,0141	0,0248	0,0135	0,0543	0,072
5,000	100 000	5,04	111 745	179	0,0305	0,0221	0,0000	0,0265	0,0663	0,081
6,000	1 000 000	6,08	1 216 471	179	0,0248	0,0181	0,0166	0,0141	0,0718	0,081

^a Lognormalt medelvärde = $10^{\hat{\mu} + \hat{\sigma}^2 \cdot 1.151}$ där medelvärdet och standardavvikelsen är uppskattningar från random effects-/varianskomponentmodellerna.

^b Antal tester med detekterbar virusmängd. Minst 180 tester/panelprov planerades. Ogiltiga tester upprepades inte.

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper

Provtyp	Plasma*
Mängd prov som krävs	1 000 µl
Mängd prov som bearbetats	850 µl

* Rör som används för testning kan ha olika dödvolum och kräva större eller mindre minimivolum. Kontakta servicepersonal från Roche Diagnostics om du vill ha mer information.

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 27 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.
 Stödprogramvara	 Produkt ej avsedd för självtestning	SN Serienummer
Assigned Range [copies/mL] Tilldelat intervall (kopior/mL)	 Distributör <i>(Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)</i>	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
 Strekkodsdatablad	 Endast för IVD-prestandautvärdering	 Förvaras mörkt
LOT Partikod	GTIN GTIN-nummer	 Temperaturgräns
 Biologisk risk	 Importör	 Testdefinitionsfil
REF Katalognummer	IVD Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik	 Denna sida upp
 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	 Icke-steril	Rx Only För USA: Försiktighet: 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 en representant från Roche via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tillverkare och importör

Tabell 28 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. Blümel J, Burger R, Drosten C, et al. Parvovirus B19-Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:339-50.
2. Molenaar-de Backer MW, Lukashov VV, van Binnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PloS One*. 2012;7:e43206.
3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-34.
4. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485-505.
5. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1354-62.
6. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1564-75.
7. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 2013;92:179-84.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-97.
9. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011;21:24-31.
10. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Intern Med*. 2007;46:1975-8.
11. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803-7.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118:175-86.
13. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jennum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG*. 2009;116:1492-8.
14. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47:1756-64.
15. Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84:300-7.
16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78:12169-78.
17. Plentz A, Hahn J, Knöll A, et al. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45:1811-5.

18. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, et al. Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion*. 2011;51:1896-908.
19. Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*. 2004;44:97-103.
20. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677-83.
21. Wu C-G, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45:1003-10.
22. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996;93:714-9.
23. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, et al. Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost*. 1996;76:1120.
24. Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-35.
25. Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983;2:482-4.
26. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39:228-30.
27. Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42:1473-81.
28. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40:1203-6.
29. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-22.
30. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, et al. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47:883-9.
31. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006;43:S164-72.
32. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012;86:1027-34.
33. Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:227-37.
34. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-43.

35. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-99.
36. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion*. 2004;44:1555-61.
37. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-40.
38. Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *J Med Virol*. 2004;72:10-6.
39. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*. 1998;38:573-9.
40. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol*. 1999;57:91-9.
41. Kishore J, Sen M. Parvovirus B19-induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfecting with hepatitis A and E viruses. *J Trop Pediatr*. 2009;55:335-7.
42. Ozçay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:148-50.
43. Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S, Tripathi G, Dhole TN. Coinfection of parvovirus b19 with other hepatitis viruses leading to fulminant hepatitis of unfavorable outcome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:649-50.
44. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion*. 2014;54:2202-6.
45. Jones S, Leighton K, Chapa J, et al. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and high-titer parvovirus B19 in recovered and source plasma donations. Poster SP395 presented at: ABB Annual Meeting and CTTXPO; 2013 October 12-15; Denver, CO. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 2):211A.
46. Müller MM, Fraile MI, Hourfar MK, et al. Evaluation of two, commercial, multi-dye, nucleic acid amplification technology tests, for HBV/HCV/HIV-1/HIV-2 and B19V/HAV, for screening blood and plasma for further manufacture. *Vox Sang*. 2013;104:19-29.
47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products. Updated July 2009; Accessed: 09 September 2022. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry---Nucleic-Acid-Testing--to-Reduce-the-Possible-Risk-of-Parvovirus-B19-Transmission-by-Plasma-Derived-Products.pdf>.
48. Council of Europe. Human anti-D immunoglobulin (monograph 0557) (since 1/1/2004); Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (monograph 1527) (since 1/1/2004); Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/7/2004). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.

49. Council of Europe. Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/2011). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Supplement 6.3. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
54. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
55. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 2.0 12/2024	Instrumentet cobas® 5800 har lagts till i hela dokumentet. Information om varumärken och registrering har uppdaterats i hela dokumentet. Avsnittet Användningsprinciper har uppdaterats. Avsnittet Reagenshantering för systemet cobas® 5800 har lagts till. Avsnittet Extramaterial som behövs för systemet cobas® 5800 har lagts till. Avsnittet Instrument och programvara som behövs har uppdaterats. Avsnittet Försiktighetsåtgärder och information om hantering har uppdaterats. Avsnittet Bruksanvisning har uppdaterats. Avsnittet Resultat har uppdaterats och avsnittet Systemekvivalens/systemjämförelse har lagts till. Symbolen för Rx Only har tagits bort från första sidan. Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats. Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.

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