

cobas[®] EBV

Kvantitativt nukleinsyratest för användning på cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

För *in vitro*-diagnostisk användning

cobas[®] EBV

P/N: 09040943190

För användning på cobas[®] 5800-systemet

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

För användning på cobas[®] 6800/8800-systemen

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 08688214190 eller
P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 eller
P/N: 09051953190

Innehållsförteckning

Avsedd användning	4
Sammanfattning och förklaring av testet	4
Reagens och material	7
cobas® EBV-reagens och -kontroller	7
cobas® omni-reagens för provberedning	10
Förvaring av reagens	11
Reagenshantering för cobas® 5800 System.....	11
Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems	12
Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System.....	13
Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems	13
Instrument och programvara som behövs.....	14
Försiktighetsåtgärder och information om hantering.....	15
Varningar och säkerhetsåtgärder	15
Reagenshantering	15
God laboratoriesed	16
Provtagning, transport och förvaring av prover	16
Prover.....	16
Bruksanvisning	17
Anmärkningar om testet	17
Köra cobas® EBV på cobas® 5800 System.....	18
Köra cobas® EBV på cobas® 6800/8800 Systems	19
Resultat	20
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 5800 System	20
Kontrollresultat på cobas® 5800 System	20
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 6800/8800 Systems.....	20
Kontrollflaggor på cobas® 6800/8800 Systems.....	21

Tolkning av resultat	21
Tolkning av resultat för cobas® 5800 System	22
Tolkning av resultat för cobas® 6800/8800 Systems.....	22
Testets begränsningar	22
Utvärdering av icke-klinisk prestanda	23
Viktiga prestandaegenskaper på cobas® 6800/8800 Systems.....	23
Detektionsgräns (LoD)	23
Linjärt intervall.....	24
Precision – inom laboratoriet	25
Verifiering av genotyp.....	26
Specificitet.....	26
Analytisk specificitet.....	27
Analytisk specificitet – interfererande substanser.....	27
Metodkorrelation.....	28
Felfrekvens inom hela systemet	29
Korskontamination	29
Utvärdering av klinisk prestanda på cobas® 6800/8800 Systems.....	29
Reproducerbarhet för cobas® EBV	29
Prestanda för cobas® EBV	30
Systemekvivalens/systemjämförelse	33
Ytterligare information.....	34
Viktiga testegenskaper.....	34
Symboler	35
Teknisk support.....	36
Tillverkare och importör	36
Varumärken och patent.....	36
Copyright.....	36
Referenser	37
Revidering av dokumentet	38

Avsedd användning

cobas® EBV är ett *in vitro*-test för nukleinsyraamplifiering för kvantifiering av Epstein-Barr-virus (EBV) DNA i human EDTA-plasma på cobas® 5800/6800/8800 Systems.

cobas® EBV är avsett som hjälpmedel vid diagnos och hantering av EBV hos transplanterade patienter. Hos patienter som genomgår kontroll för EBV kan seriella DNA-mätningar användas för att indikera behovet av potentiella ändringar av behandlingen och för att bedöma det virologiska svaret på behandlingen.

Resultaten från cobas® EBV måste tolkas med hänsyn till alla relevanta kliniska fynd och laboratoriefynd.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund

Personer som mottagit transplantat har ökad risk att drabbas av ett flertal virus- och bakterieinfektioner som mycket oftare orsakar allvarliga sjukdomar hos transplanterade patienter jämfört med hos en allmän frisk population. Den ökade risken beror delvis på försämrat immunförsvar, vilket är en följd av de immunsuppressiva läkemedel som transplanterade patienter får i syfte att minska risken för avstötning.^{1,2}

EBV tillhör familjen herpesvirus. Det är ett dubbelsträngat DNA-virus (~172 kb) med hölje. Två huvudsakliga EBV-genotyper, typ 1 och typ 2, har definierats genom skillnaderna i EBNA-2-genen. EBV-infektioner hos människor är ganska vanliga; mer än 90 % av alla vuxna är infekterade, och den latenta infektionen är livslång. EBV orsakar smittsam mononukleos hos en del nyligen infekterade vuxna och tonåringar, och är associerat med flera typer av cancer, inklusive nasofaryngealt karcinom, Burkitts lymfom och Hodgkins lymfom. EBV kan vara orsaken till lymfoproliferativa sjukdomar hos personer med primär och förvärvad immunbrist, inklusive transplanterade patienter och patienter med humant immunbristvirus/förvärvat immunbristsyndrom (HIV/AIDS).³

Hos transplanterade patienter kan EBV orsaka sjukdom antingen via reaktivering av latent virus från b-minnesceller eller som en ny primär infektion, framför allt hos EBV-negativa transplanterade patienter som har mottagit transplantat från EBV-positiva donatorer.³ För de här patienterna är den allvarligaste formen av EBV-relaterad sjukdom post-transplantatorisk lymfoproliferativ sjukdom (PTLD), vilken är ett resultat av okontrollerad tillväxt av lymfocyter, framför allt B-celler.⁴ Totalt sett är > 70 % av PTLD-fallen hos transplanterade patienter kopplade till EBV-infektion. Risken för PTLD är störst under det första året efter transplantationen, och > 90 % av PTLD-fallen som inträffar under den här perioden är kopplade till EBV. Upp till 20 % av PTLD-fallen som inträffar efter det första året efter transplantationen är EBV-negativa.^{4,5}

Risikfaktorer för tidigt uppträdande av PTLD innefattar EBV-negativ serostatus hos mottagaren vid transplantationen, låg ålder, exponering för lymfocytreducerande antikroppar och typen av organ som transplanteras.^{5,6}

Tidig identifiering av primära EBV-infektioner och övervakning av DNA-nivåer kan bidra till snabba behandlingsinsatser för att förhindra utveckling till EBV-relaterad sjukdom. Riktlinjerna rekommenderar regelbunden EBV-övervakning med hjälp av kvantitativa nukleinsyratester (NAT), framför allt hos transplanterade patienter som räknas som högriskpatienter på grund av att de är EBV-negativa.^{4,5} Det råder fortfarande oenighet om det exakta medicinskt relevanta tröskelvärdet för viruset 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 EBV DNA-nivåer korrelerar med ökad risk för att utveckla

EBV-sjukdom och PTLD.^{4,5,7} Både plasma- och helblodsprover har använts för EBV-testning, men evidensen visar att plasma är mer specifikt för detektion av PTLD.^{4,5,7,8}

Vanliga behandlingsinsatser för att minska EBV DNA-nivåerna och förhindra uppträdande av PTLD innefattar minskning av dosen av immunsuppressiva läkemedel samt behandling med B-cellreducerande antikroppar.⁷ Förebyggande behandling för att minska EBV DNA-nivåerna är framgångsrik hos de flesta patienter, fast 20 % av patienterna kan ändå komma att utveckla PTLD. Det gäller framför allt patienter som genomgick transplantation för mer än ett år sedan.⁷

De flesta laborietester för EBV-kvantifiering är inte standardiserade, vilket har resulterat i variabilitet mellan laboratorier och mellan analyser för resultat för DNA-nivåer, vilket utesluter jämförelser av DNA-nivåer som har genererats från olika laboratorier och tester.⁷ För att åtgärda det här problemet har WHO skapat en internationell standard för EBV-kvantifiering, som gör att resultat från standardiserade tester kan rapporteras i IU/ml.⁹ En formell bedömning av reproducerbarheten och validiteten för EBV DNA-nivåerna är av avgörande betydelse för att säkerställa konsekventa resultat för att kunna förbättra den kliniska behandlingen av patienter med ökad risk för att utveckla EBV-relaterade sjukdomar och PTLD.

Princip för NAT-testning

EBV-serologier från donator och mottagare fastställs innan transplantationen för att hjälpa till att bedöma mottagarens risk för att drabbas av EBV-relaterade komplikationer. Serologi är dock inte tillräckligt känsligt eller exakt för att övervaka patienter efter transplantationen. EBV-odlingsmetoderna är långsamma och har dåligt prediktivt värde i den här miljön. Direkt detektion av EBV DNA genom realtids-PCR ger potentiellt ett brett dynamiskt intervall, precision och hög sensitivitet och specificitet.

Förklaring av testet

cobas® EBV är ett kvantitativt test som körs på **cobas® 5800/6800/8800 Systems**. **cobas® EBV** möjliggör detektion och kvantifiering av EBV DNA i EDTA-plasma hos infekterade patienter. Virusmängden kvantifieras mot en icke-EBV 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 EBV. Varje amplifierings-/detektionskit-lot är kalibrerad med spårbarhet till WHO:s internationella standard för EBV.

Användningsprinciper

cobas® EBV är baserat på helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. **cobas® 5800 System** är utformat som ett integrerat instrument. **cobas® 6800/8800 Systems** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av **cobas® 5800-** eller **cobas® 6800/8800 System-programmet** som tilldelar testresultat för alla tester enligt följande: mål inte detekterat, EBV-DNA detekterat < LLoQ (nedre kvantifieringsgräns), EBV-DNA detekterat > ULoQ (övre kvantifieringsgräns) eller ett värde i det linjära intervallet $LLoQ < x < ULoQ$. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret, exporteras eller skrivas ut som en rapport.

Nukleinsyra från patientprover och tillsatta lambda DNA-QS-molekyler extraheras samtidigt. Sammanfattningsvis frisätts viral nukleinsyra genom tillsatt 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 tas bort med efterföljande tvättreagenssteg, och renad nukleinsyra elueras från glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av mål-nukleinsyror från provet uppnås genom att använda två målområden i maximalt konserve-rade regioner av EBV som finns i EBV EBNA-1-genen och i EBV BMRF-genen. Selektiv amplifiering av DNA-QS uppnås genom användning av sekvensspecifika forward- och reverse-primers som väljs för att inte ha någon homologi med EBV-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).¹⁰⁻¹² Eventuella kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar elimineras med hjälp av AmpErase-enzymet (ingår i PCR-mixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikon elimineras dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® EBV-master-mixen innehåller två detektionsprober som är specifika för EBV-målsekvenser och en som är specifik för DNA-QS. Proberna är märkta med målspecifika fluorescerande reporterfluorokromer som möjliggör samtidig detektion av EBV-mål och DNA-QS i två olika kanaler.^{13, 14} Fluorescenssignalen för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive mål på det enkels-trängade 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 reporter-fluorokromen. Realtidsdetektion och urskiljning av PCR-produkter uppnås genom att mäta fluorescensen i de frisläppta reporterfluorokromerna för de virala målen och DNA-QS.

Reagens och material

cobas® EBV-reagens och -kontroller

Material som medföljer för cobas® EBV anges i Tabell 1. Material som behövs men inte medföljer anges i Tabell 2 till Tabell 4 och Tabell 8 till Tabell 9.

Riskinformationen för produkten finns i avsnittet **Reagens och material** och i avsnittet **Försiktighetsåtgärder och information om hantering**.

Tabell 1 cobas® EBV

cobas® EBV

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09040943190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit 192 tester
Proteinaslösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvidera. EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml
DNA-kvantifieringsstandard (DNA QS)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % icke-EBV DNA-konstrukt som inte binder EBV men har en unik probbindningsregion (ej infektiöst DNA), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
EBV master mix-reagens 2 (EBV MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, < 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% uppströms- och nedströms-EBV-primers, < 0,01 % forward- och reverse-primers för kvantifieringsstandard, < 0,01 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober specifika för EBV och EBV-kvantifieringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

Tabell 2 cobas® EBV/BKV Control Kit**cobas® EBV/BKV Control Kit**

Förvaras i 2–8 °C

För användning på cobas® 5800-systemet (P/N 09040951190)

För användning på cobas® 6800/8800-systemen (P/N 08688214190 eller P/N 09040951190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
EBV/BKV-lågpositiv kontroll (EBV/BKV L(+)C)	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) EBV DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, EBV DNA ej detekterbart med PCR 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. 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-kloro-2-metyl-3(2H)-isotiazolon och 2-metyl-3(2H)-isotiazolon (3:1).
EBV/BKV-högpositiv kontroll (EBV/BKV H(+)C)	< 0,001 % syntetiskt (plasmid) EBV DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, EBV DNA ej detekterbart med PCR 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  VARNING H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer. P261: Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. 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-kloro-2-metyl-3(2H)-isotiazolon och 2-metyl-3(2H)-isotiazolon (3:1).

* Produktsäkerhetsmärkningsen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans eller blandning.

Tabell 3 cobas® Buffer Negative Control Kit**cobas® Buffer Negative Control Kit**

Förvaras i 2–8 °C

För användning på cobas® 5800-systemet (P/N 09051953190)

För användning på cobas® 6800/8800-systemen (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Trisbuffert, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA-RNA (syntetiskt)	16 ml (16 × 1 ml)

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)	43 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat**, 5 % (vikt/volym) polydokanol**, 2 % (vikt/volym) ditiotreitol**, natriumdivätecitrat	4 × 875 ml	 FARA H302 + H332: Skadligt vid förtäring eller vid inandning. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. 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

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans eller blandning.

Förvaring av reagens

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

När reagensen inte är laddade i **cobas® 5800 System** eller **cobas® 6800/8800 Systems** 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® EBV	2–8 °C
cobas® EBV/BKV 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 cobas® 5800 System

Reagens som laddas i **cobas® 5800 System** 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. I Tabell 6 visas de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av **cobas® 5800 System**.

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

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet
cobas® EBV	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 36 dagar**
cobas® EBV/BKV 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 **cobas® 5800 System**.

Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems

Reagens som laddas i cobas® 6800/8800 Systems förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. cobas® 6800/8800 Systems 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. I Tabell 7 visas de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems.

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

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

* Reagens för engångsbruk.

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

Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System

Tabell 8 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Tip CORE TIPS med filter, 1 ml	04639642001
Tip 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
cobas® omni-sekundärrör 13 × 75 (valfritt)*	06438776001

* Kontakta Roche kundsupport om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack.

Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 9 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 6800/8800 Systems

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 och behållare för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats och kit-låda för påse för fast avfall	07435967001 och 07094361001 eller 08030073001 och 08387281001

Instrument och programvara som behövs

cobas® 5800-programmet och **cobas® EBV**-analyspaketet för **cobas® 5800 System** måste installeras på instrumentet **cobas® 5800**. Programmet Data Manager och en pc för **cobas® 5800 System** medföljer systemet.

cobas® 6800/8800-programmet och **cobas® EBV**-analyspaketet måste installeras på instrumentet/instrumenten. IG-servern (Instrument Gateway) medföljer systemet.

Tabell 10 Instrument

Utrustning	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (flyttbar plattform)	06379672001
cobas® 6800 System (fast plattform)	05524245001
cobas® 8800 System	05412722001
Provinmatningsmodul	06301037001

Mer information finns i användarassistenten och/eller användarhandboken till **cobas® 5800 System** eller **cobas® 6800/8800 Systems**.

Obs! Kontakta Roche kundsupport om du vill ha en detaljerad beställningslista över primär- och sekundärrör, 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 hålls rena.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- **cobas® EBV** har inte utvärderats för användning som ett screeningtest för förekomst av EBV 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.^{15, 16} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda **cobas® EBV** och **cobas® 5800/6800/8800 Systems** 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 färsk lösning bestående av 0,6 % natriumhypoklorit eller kaliumklorid i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- **cobas® EBV/BKV Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats med PCR-metoder och acceptabla låga nivåer av EBV DNA hittades. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- **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.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Eftersom > 90 % av alla vuxna är kroniska EBV-bärare som kan ha upp till 10⁸ EBV-kopior/ml i saliven, samt med hänsyn till den höga sensitiviteten hos analysen, är det viktigt att vidta lämpliga skyddsåtgärder mot kontamination i laboratorier.¹⁷
- 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 material 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® EBV**-testkitet, **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 natriumhypokloritlösning (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 laboratoriesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Handskar ska bytas mellan hantering av prover och **cobas® EBV**-kit, EBV/BKV Low Positive Control (EBV/BKV L(+))C), EBV/BKV High Positive Control (EBV/BKV H(+))C), **cobas®** Buffer Negative Control (BUF (-) C) och **cobas® omni**-reagens för att förhindra kontamination. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,6 % natriumhypoklorit eller kaliumklorid i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Om spill förekommer på **cobas®** 5800- eller **cobas®** 6800/8800-instrumentet ska anvisningarna i användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas®** 5800 eller **cobas®** 6800/8800 Systems följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumenten på rätt sätt.

Provtagning, transport och förvaring av prover

Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

Förvara alla prover vid de angivna temperaturerna.

Provernans 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.

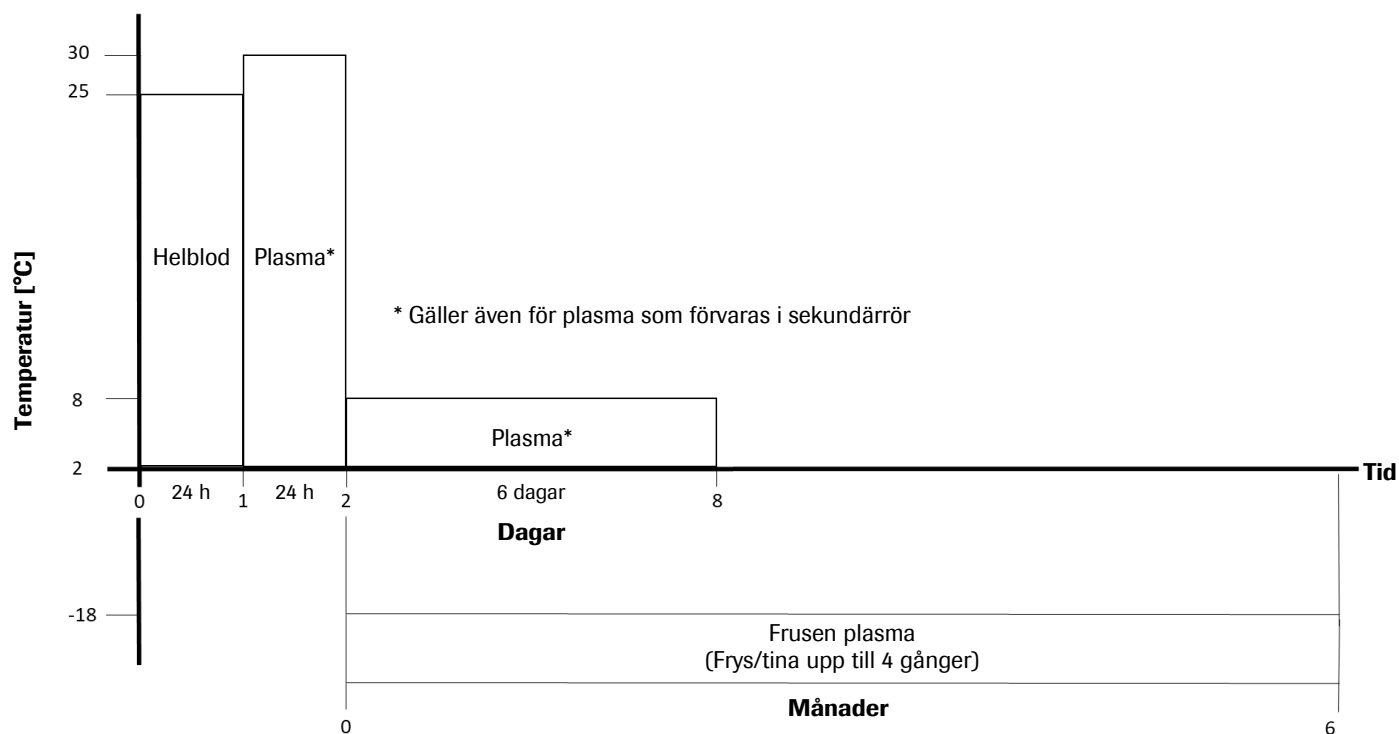
Om det finns en risk att celler har resuspenderats i plasman efter centrifugeringen bör du centrifugera om innan bearbetning i instrumentet.

Prover

- Helblod ska samlas upp i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekyldiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant. Följ provrörstillverkarens instruktioner. Se Bild 1.
- Helblod som samlats in i BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekyldiagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA som antikoagulant kan förvaras och/eller transporteras i upp till 24 timmar i 2–25 °C innan plasmapreparation. Centrifugering ska utföras enligt tillverkarens instruktioner.

- Efter separation kan plasmaprover förvaras i primär- eller sekundärrör i upp till 24 timmar i 2–30 °C, följt av:
 - Förvaring i primär- eller sekundärrör i upp till 6 dagar i 2–8 °C.
 - Förvaring i sekundärrör i upp till 6 månader i ≤ -18 °C.
- Plasmaprover är hållbara i upp till fyra frys/tiningscykler om de fryses i ≤ -18 °C.

Bild 1 Villkor för provförvaring



- 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

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas®** EBV-reagens, **cobas®** EBV/BKV Control Kit, **cobas®** Buffer Negative Control Kit eller **cobas® omni**-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsartiklar. De är endast avsedda för engångsbruk.
- I användarassistansen och/eller användarhandboken till **cobas®** 5800 System eller **cobas®** 6800/8800 Systems finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.

Köra cobas® EBV på cobas® 5800 System

Minimiprovolymen för körning av cobas® EBV är 350 µl, varav 200 µl bearbetas. En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till cobas® 5800 System. Proceduren sammanfattas i Bild 2 nedan.

Bild 2 cobas® EBV-testprocedur på cobas® 5800 System

1	Logga in i systemet
2	Ladda prover i systemet: • Ladda provrack i systemet • Systemet förbereds automatiskt • Beställ tester
3	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet: • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontroll-minirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringsspetsar • Ladda processplattor • Ladda vätskeavfallsplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på spådningsbuffert • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start processing" (Starta bearbetning) i användargränssnittet. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolym för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet: • Mata ut tomma kontroll-minirack • Mata ut tomma testspecifika reagenskassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Köra cobas® EBV på cobas® 6800/8800 Systems

Minimiprovolymen för körning av cobas® EBV är 350 µl, varav 200 µl bearbetas. En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen och/eller användarhandboken till cobas® 6800/8800 Systems. Proceduren sammanfattas i Bild 3 nedan.

Bild 3 cobas® EBV-testprocedur på cobas® 6800/8800 Systems

1	Logga in i systemet Tryck på Start för att förbereda systemet Beställ tester
2	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet: • Ladda testspecifik reagenskasset • Ladda kontrollkassetter • Ladda pipettspetsar • Ladda processplattor • Ladda MGP-reagens • Ladda amplifieringsplattor • Fyll på spådningsbuffert • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
3	Ladda prover i systemet: • Ladda provrack och rack för igensatta spetsar påProvinmatningsmodulen • Bekräfta att proverna har tagits emot i överföringsmodulen
4	Starta körningen genom att trycka på knappen "Start manually" (Starta manuellt) i användargränssnittet eller låt körningen starta automatiskt efter 120 minuter eller om provomgången är full
5	Granska och exportera resultat
6	Förslut alla provrör som uppfyller kraven för minimivolym för framtida användning om det behövs Gör i ordning instrumentet: • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Resultat

cobas® 5800/6800/8800 Systems fastställer automatiskt EBV DNA-koncentrationen för proverna och kontrollerna. EBV DNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter per milliliter (IU/ml).

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

- En negativ kontroll [(-) Ctrl] och två positiva kontroller, en lågpositiv kontroll [EBV/BKV L(+)C] och en högpositiv kontroll [EBV/BKV H(+)C] bearbetas minst var 72:a timme och i varje ny kitlot. Positiva och/eller negativa kontroller kan schemaläggas mer frekvent baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 5800**-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för resultaten.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av **cobas® 5800**-programmet baserat på misslyckade negativa eller positiva kontroller.

OBS! **cobas® 5800 System** levereras med standardinställningen för körning av en uppsättning kontroller (positiva och negativa) i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent körschema på upp till var 72:a timme, baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Kontrollresultat på **cobas® 5800 System**

Resultaten för kontrollerna visas i **cobas® 5800**-programmet 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 en av kontrollerna är ogiltig måste du upprepa testningen av alla kontroller och alla associerade prover.

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

- En negativ kontroll [(-) Ctrl] och två positiva kontroller, en lågpositiv kontroll [EBV/BKV L(+)C] och en högpositiv kontroll [EBV/BKV H(+)C] bearbetas i varje provomgång.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 6800/8800**-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Provomgången är giltig om inga flaggor visas för samtliga tre kontroller, vilket inkluderar en negativ kontroll och två positiva kontroller: EBV/BKV L(+)C, EBV/BKV H(+)C. Resultatet för den negativa kontrollen visas som (-) Ctrl och den lågpositiva och högpositiva kontrollen visas som EBV/BKV L(+)C och EBV/BKV H(+)C.

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

Kontrollflaggor på cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 11 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller

Negativ kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
(-) Ctrl	Q02 (Misslyckad kontrollbatch)	Ogiltig	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den negativa kontrollen är inte negativt.
Positiv kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
EBV/BKV L(+)C	Q02 (Misslyckad kontrollbatch)	Ogiltig	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den lågpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.
EBV/BKV H(+)C	Q02 (Misslyckad kontrollbatch)	Ogiltig	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.

Om kontrollomgången är ogiltig måste du upprepa testningen av samtliga prover i den aktuella provomgången.

Tolkning av resultat

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i **cobas® 5800 System-** och **cobas® 6800/8800 Systems-programmen** och/eller i rapporter. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla både giltiga och ogiltiga provresultat.

Tabell 12 Tolkning av enskilda target-resultat

Resultat	Betydelse
Target Not Detected	EBV DNA inte detekterat. Rapportera resultat som "EBV inte detekterat".
< Titer Min ^a	Beräknad titer ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLoQ). Rapportera resultat som "EBV detekterat, mindre än (Titer Min)". Titer min = 35,0 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) av EBV detekterad".
> Titer Max ^b	Beräknad titer ligger över analysens övre kvantifieringsgräns (ULoQ). Rapportera resultat som "EBV detekterat, större än (Titer Max)". Titer max = 1,0E+08 IU/ml

^a Provresultat < Titer Min (Target Detected < LLoQ) ska tolkas i samband med andra kliniska data och ska inte användas som enda grund för val av behandling.

^b Provresultat > Titer Max hänvisar till EBV-positiva prover som detekterats med titrar över analysens övre kvantifieringsgräns (ULoQ). Om ett kvantitativt resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med EBV-negativ human EDTA-plasma och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningfaktorn.

Tolkning av resultat för cobas® 5800 System

Resultaten för proverna visas i **cobas® 5800**-programmet i appen ”Results”.

För en giltig kontrollomgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i **cobas® 5800**-programmet och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång visas som ”Valid” (Giltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla kontroll-target-resultat har rapporterats som giltiga. Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som ”Invalid” (Ogiltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla kontroll-target-resultat har rapporterats som ogiltiga.
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till 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 11 ovan.

Om ett eller flera prov-targets har markerats med ”Invalid” visar **cobas® 5800**-programmet en flagga i kolumnen ”Flags” (Flaggor). Mer information om varför prov-targets har rapporterats som ogiltiga (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.

Tolkning av resultat för cobas® 6800/8800 Systems

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

- Prover markeras med ”Yes” i kolumnen ”Valid” om alla begärda target-resultat rapporterade giltiga resultat. Prover som markeras med ”No” i kolumnen ”Valid” kan behöva tolkas och åtgärdas ytterligare.
- Värdena för enskilda prov-target-resultat ska tolkas enligt Tabell 12 ovan.

Testets begränsningar

- **cobas® EBV** har endast validerats för användning tillsammans med **cobas® EBV/BKV 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 **cobas® 5800/6800/8800 Systems**.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- Detta test har endast validerats för användning med EDTA-plasma. Testning av andra provtyper med **cobas® EBV** kan resultera i felaktiga resultat. Mätningar av virusmängder i plasma är inte direkt jämförbara andra provtyper.
- Kvantifiering av EBV DNA kan påverkas av provtagningsmetod, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
- Liksom med alla molekylära test kan mutationer inom målregionerna för **cobas® EBV** 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.
- **cobas® EBV** är inte avsett för användning som ett screeningtest för förekomst av EBV i blod eller blodprodukter.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda

Viktiga prestandaegenskaper på cobas® 6800/8800 Systems

Detektionsgräns (LoD)

WHO:s internationella standard

Detektionsgränsen för cobas® EBV fastställdes genom analys av seriella spädningar av WHO:s första internationella standard för Epstein-Barr-virus för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Techniques) erhållet från NIBSC (NIBSC 09/260) i EBV-negativ human EDTA-plasma. Paneler med sex koncentrationsnivåer plus ett blankprov testades med tre loter av cobas® EBV-reagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument.

Resultaten för EDTA-plasma visas i Tabell 13 till Tabell 15. Studien visar att med den minst känsliga loten så är den koncentration för vilken en 95-procentig träffsannolikhet kan förväntas med PROBIT lika med 18,8 IU/ml med ett 95-procentigt konfidensintervall på 14,5 till 27,5 IU/ml i EDTA-plasma. Den lägsta koncentrationen med en träffsannolikhet $\geq 95\%$ är 20,0 IU/ml i EDTA-plasma.

Tabell 13 Detektionsgräns i EDTA-plasma, lot 1

Input-koncentration för titer (EBV DNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	62	98,4
20,0	63	61	96,8
10,0	63	53	84,1
5,0	63	37	58,7
2,5	63	26	41,3
0,0	63	0	0,0
Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	18,8 IU/ml 95 % konfidensintervall: 14,5–27,5 IU/ml		

Tabell 14 Detektionsgräns i EDTA-plasma, lot 2

Input-koncentration för titer (EBV DNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	58	92,1
5,0	63	35	55,6
2,5	63	20	31,8
0,0	63	0	0,0
Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	12,4 IU/ml 95 % konfidensintervall: 10,0–17,0 IU/ml		

Tabell 15 Detektionsgräns i EDTA-plasma, lot 3

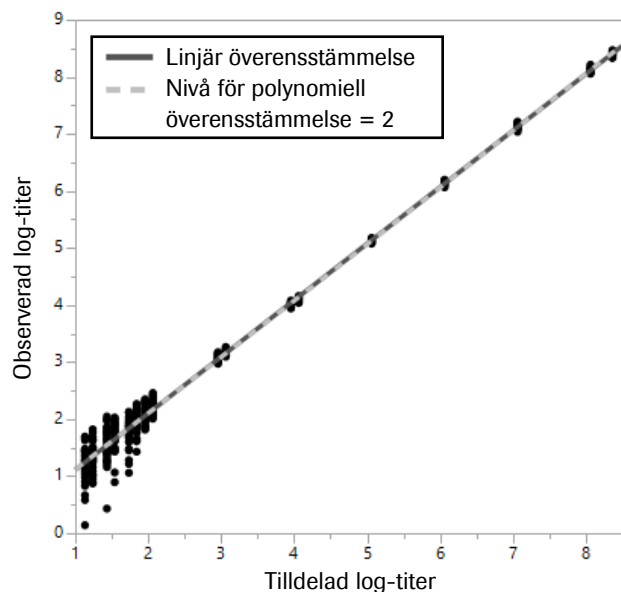
Input-koncentration för titer (EBV DNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsannolikhet i %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	63	100,0
20,0	63	62	98,4
10,0	63	48	76,2
5,0	63	38	60,3
2,5	63	26	41,3
0,0	63	0	0,0
Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	18,6 IU/ml 95 % konfidensintervall: 14,4–27,1 IU/ml		

Linjärt intervall

Linjäriteten för **cobas**® EBV utvärderades med hjälp av en spädningsserie som bestod av 17 panelprover med EBV genotyp 1-DNA som täckte in analysens linjära intervall. En lambda-DNA-stam med hög titer användes för att bereda 11 panelprover som täckte in hela det linjära intervallet. Ett kliniskt prov användes för att bereda 6 panelprover som täckte in de medelhöga och lägre nivåerna i det linjära intervallet.

Varje panelprov testades med 36 replikat över tre loter av **cobas**® EBV-reagens och resultaten för studien presenteras i Bild 4.

Linjäritet för **cobas**® EBV visades från 1,40E+01 IU/ml till 2,30E+08 IU/ml och visar en absolut avvikelse från den bättre passande icke-linjära regressionen på mindre än eller lika med $\pm 0,1 \log_{10}$ i human EDTA-plasma (se Bild 4). Över hela det linjära intervallet var noggrannheten för testet inom $\pm 0,2 \log_{10}$.

Bild 4 Bestämning av linjärt intervall i EDTA-plasma

Precision – inom laboratoriet

Precision för **cobas® EBV** bestämdes genom analys av seriella spädningar av EBV DNA (genotyp 1) med hög titer i EBV-negativ EDTA-plasma. Sex spädningsnivåer testades i 72 replikat för varje nivå över tre loter av **cobas® EBV**-reagens med tre instrument och tre användare under 12 dagar. Varje prov genomgick hela **cobas® EBV**-proceduren på helt automatiska **cobas® 6800/8800 Systems**. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 16.

cobas® EBV visade hög precision för tre reagensloter som testades i ett koncentrationsintervall från 1,08E+02 IU/ml till 5,40E+07 IU/ml.

Tabell 16 Precision inom laboratoriet för **cobas® EBV**

Nominell koncentration [IU/ml]	Tilldelad koncentration (IU/ml)	EDTA-plasma			
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alla loter
		SD	SD	SD	Poolad SD
5,00E+07	5,40E+07	0,03	0,04	0,04	0,04
1,00E+06	1,08E+06	0,02	0,03	0,02	0,02
1,00E+05	1,08E+05	0,02	0,02	0,03	0,02
1,00E+04	1,08E+04	0,04	0,02	0,03	0,03
1,00E+03	1,08E+03	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	1,08E+02	0,17	0,18	0,15	0,17

Verifiering av genotyp

Prestandan för **cobas**® EBV på EBV-genotyp 2 utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen
- Verifiering av det linjära intervallet

Verifiering av detektionsgräns för genotyp 2

EBV DNA för genotyp 2 späddes till tre olika koncentrationsnivåer i EBV-negativ EDTA-plasma. Bestämning av träffsannolikheten utfördes med 63 replikat för varje nivå. Testningen utfördes med tre loter av **cobas**® EBV-reagens under flera körningar och dagar och med olika användare och instrument. De här resultaten bekräftar att **cobas**® EBV detekterade EBV DNA för genotyp 2 vid en koncentration på 18,8 IU/ml med en träffsannolikhet på ≥ 95 %.

Verifiering av det linjära intervallet för genotyp 2

Spädningsserierna som användes i studien för verifiering av linjäritet för genotyper i **cobas**® EBV bestod av åtta panelprover som täckte in det linjära intervallet för analysen. Testningen utfördes med tre loter av **cobas**® EBV-reagens, där 12 replikat per nivå testades i EDTA-plasma.

Det linjära intervallet för **cobas**® EBV verifierades för genotyp 2.

Specifitet

Specifiteten för **cobas**® EBV bestämdes genom analys av EBV-negativa EDTA-plasmaprover från individuella blodgivare. Här testades 101 enskilda EDTA-plasmaprover med tre loter av **cobas**® EBV-reagens. Alla prover testades som negativa för EBV DNA. I testpanelen var specifiteten för **cobas**® EBV 100 % (nedre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall 97,08 %).

Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för cobas® EBV utvärderades genom att späda en provpanel med mikroorganismer till en koncentration på 1,00E+06 enheter/ml (celler/ml, CFU/ml, IFU/ml, CCU/ml) för bakterier och svamp och mellan 3,00E+05 och 1,00E+06 enheter/ml (IU/ml, kopior/ml, celler/ml, TCID₅₀/ml) för virus med EBV DNA-positiv och EBV DNA-negativ EDTA-plasma. De specifika organismer som testades listas i Tabell 17. Varje panelprov utvärderades med cobas® EBV. Inga av icke-EBV-patogenerna visades interferera med testets prestanda.

Tabell 17 Mikroorganismer som testades för korsreaktivitet

Virus	Bakterier	Svamp
Adenovirus typ 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK polyomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatit B-virus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatit C-virus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes simplex-virus typ 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes simplex-virus typ 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Humant herpesvirus typ 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Humant herpesvirus typ 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Humant herpesvirus typ 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Humant immunbristvirus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Humant immunbristvirus 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Humant papillomavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC-virus	<i>Salmonella enterica</i>	-
Parvovirus B19 Simianvirus 40	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-zoster-virus	-	-

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 EBV DNA. De testade endogena interferenserna visades inte interferera med testprestandan för cobas® EBV.

Dessutom testades läkemedelsföreningarna som listas i Tabell 18 vid tre gånger C_{max} vid förekomst och avsaknad av EBV DNA.

Alla potentiellt interfererande substanser har visats inte interferera med testets prestanda.

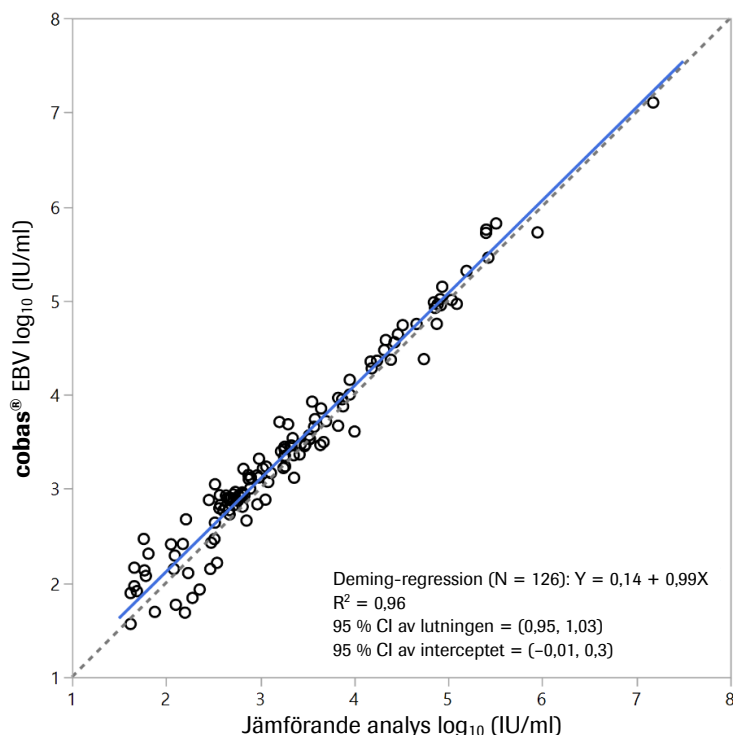
Tabell 18 Läkemedelsföreningar testade för interferens med kvantifiering av EBV DNA med **cobas® EBV**

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

Metodkorrelation

Prestandan för **cobas® EBV** utvärderades genom jämförelse med en annan analys där EDTA-plasmaprover från EBV-infekterade patienter analyserades. EDTA-plasmaprover som låg inom kvantifieringsintervallet för båda testen testades som enskilda replikat. Demings regressionsanalys utfördes.

Resultaten för Demings regressionsanalys visas i Bild 5.

Bild 5 Regressionsanalys för **cobas® EBV** jämfört med en jämförande analys

Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för cobas® EBV bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikat med ett EBV-positivt kliniskt prov. De här proverna testades vid en koncentration på $3 \times \text{LoD}$.

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var giltiga och positiva för EBV-målet, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 % (övre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall 2,95 %).

Korskontamination

Nivån för korskontamination för cobas® EBV bestämdes genom testning av 240 replikat av ett EBV-negativt matrisprov och 225 replikat av ett EBV-prov med hög titer vid ungefär $2,00\text{E}+07$ IU/ml. Sammanlagt fem körningar utfördes med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration.

Samtliga 240 replikat av det negativa provet var negativt, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0 % (övre ensidigt 95-procentigt konfidensintervall 1,24 %).

Utvärdering av klinisk prestanda på cobas® 6800/8800 Systems

Reproducerbarhet för cobas® EBV

Reproducerbarheten för cobas® EBV utvärderades med faktorer (reagenslot, testplats, provomgång och testdagar) som kan påverka de rapporterade resultaten i rutinmässig klinisk testning. Utvärderingen gjordes på 3 testplatser med 3 reagensloter, med en panel med positiva och negativa prover med totalt 270 tester (kontroller ej inkluderade). Panelerna utgjordes av EDTA-plasma som var EBV VCA IgG-negativ och testades för EBV med ett plasma-NAT-releaseprotokoll, och spikades med en internationell WHO-standard för EBV, EBV-celldlingssupernatant eller lambdafagemid med EBV-DNA. Två användare på varje plats testade varje reagenslot i 5 dagar. Två körningar (1 körning = 1 batch; 1 batch = 1 panel + 3 kontroller) per användare utfördes varje dag och 3 replikat av varje panelprov utfördes för varje körning. Resultaten av utvärderingen sammanfattas i Tabell 19.

Tabell 19 Tillämpbar procentandel av den totala variansen (% TV), standardavvikelse (SD) för den totala precisionen och lognormal CV (%) för EBV-DNA-koncentrationen ($\log_{10}$ IU/ml) efter positivt panelprov

Förväntad EBV-DNA-koncentration ($\log_{10}$ IU/ml)	Observerat medelvärde ^a för EBV-DNA-koncentration ($\log_{10}$ IU/ml)	Antal tester ^b	Lot % TV ^c (CV %) ^d	Plats % TV ^c (CV %) ^d	Dag/ användare % TV ^c (CV %) ^d	Omgång % TV ^c (CV %) ^d	Inom omgång % TV ^c (CV %) ^d	Total precision SD ^e	Total precision CV (%) ^d
2,02	2,09	270	11 % (11,97)	2 % (5,30)	0 % (0,00)	3 % (6,34)	84 % (34,25)	0,158	37,56
3,70	3,68	270	43 % (10,07)	15 % (5,92)	0 % (0,00)	16 % (6,23)	26 % (7,81)	0,067	15,43
4,70	4,68	270	39 % (8,54)	10 % (4,24)	0 % (0,00)	24 % (6,63)	28 % (7,18)	0,059	13,70
5,70	5,50	268	7 % (11,39)	58 % (34,36)	0 % (0,00)	21 % (20,18)	15 % (17,08)	0,191	46,16
7,70	7,76	270	27 % (8,63)	15 % (6,52)	0 % (0,88)	13 % (6,01)	45 % (11,26)	0,073	16,83

^a Beräknat med proceduren SAS MIXED.

^b Antal giltiga tester med detekterbar DNA-nivå.

^c % TV = Bidrag till den totala variansen i procent.

^d CV % = Lognormal variationskoefficient i procent = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^e Beräknat med den totala variabiliteten från SAS MIXED-proceduren.

Obs! Tabellen inkluderar bara resultat med detekterbar DNA-nivå. SD = standardavvikelse. CV = variationskoefficient; EBV = Epstein Barr-virus.

cobas® EBV visade godkänd klinisk reproducerbarhet i respektive jämförande koncentration. Dessutom detekterade systemet 100 % av 3 × LLoQ-proverna. **cobas® 6800** och **cobas® 8800 Systems** har båda en modulär utformning och visade ekvivalens vid användning av **cobas® EBV**. Alla uppskattade 95-procentiga konfidensgränser (CL) för skillnaden mellan 2 mätningar från samma person låg inom $\pm 0,53 \log_{10}$ IU/ml, vilket indikerar att analysen kan bedöma ändringar i EBV-DNA-nivåerna som kan tänkas vara kliniskt signifikanta.

Av de 270 giltiga testerna för de negativa panelproverna som utfördes på **cobas® 6800/8800 Systems** detekterades < LLoQ-positivitet i 14 prover (5,19 %). Resultaten var inte associerade med ett särskilt instrument/plats eller reagenslot. Heminästlad PCR och DNA-sekvensering bekräftade förekomsten av EBV-DNA i de här proverna.

Prestanda för cobas® EBV

Den kliniska prestandan för **cobas® EBV** utvärderades ytterligare vid tre testplatser genom att mäta EBV-DNA-nivåer i kliniska prover (rena och spädda) från EBV-infekterade och ej infekterade patienter och artificiella EDTA-plasmaprover spikade med odlat EBV-virus, jämfört med ett etablerat laboratorieutvecklat nukleinsyratest (LDT) (jämförande EBV LDT-test). Av alla prover som testades med **cobas® EBV** och det jämförande EBV-testet var totalt 464 prover (439 rena eller spädda kliniska prover från 72 transplanterade personer och 25 artificiella prover) giltiga i båda analyserna och utvärderingsbara för analysen av klinisk överensstämmelse.

Tabell 20 Analys av överensstämmelse mellan **cobas®** EBV och jämförande LDT-test på resultat av EBV-DNA-nivåer för alla prover

cobas® EBV (log ₁₀ IU/ml)	Jämförande EBV LDT-test (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	Jämförande EBV LDT-test (log ₁₀ IU/ml) < LLoQ (< 2)	Jämförande EBV LDT-test (log ₁₀ IU/ml) 2 till < 2,6	Jämförande EBV LDT-test (log ₁₀ IU/ml) 2,6 till < 3,2	Jämförande EBV LDT-test (log ₁₀ IU/ml) 3,2 till 3,8	Jämförande EBV LDT-test (log ₁₀ IU/ml) > 3,8	Totalt
Target Not Detected	95	17	17	0	0	0	129
< LLoQ (< 2)	39	46	75	11	0	0	171
2 till < 2,6	1	2	16	37	6	0	62
2,6 till < 3,2	1	0	5	15	30	1	52
3,2 till 3,8	0	0	0	0	9	11	20
> 3,8	0	0	0	0	1	29	30
Totalt	136	65	113	63	46	41	464
Kolumnöverensstämmelse (%)	(134/136) 98,5 %	(65/65) 100 %	(96/113) 85,0 %	(52/63) 82,5 %	(40/46) 87,0 %	(40/41) 97,6 %	-
(95 % CI (Score)) ^a	(94,8 %, 99,6 %)	(94,4 %, 100 %)	(77,2 %, 90,4 %)	(71,4 %, 90,0 %)	(74,3 %, 93,9 %)	(87,4 %, 99,6 %)	-

Obs! LLoQ = nedre kvantifieringsgräns för jämförande EBV LDT-test (100 IU/ml).

Standardavvikelse för jämförande EBV LDT-test uppskattad vid 0,3 log₁₀ IU/ml (studie av analytisk precision för EBV LDT).

De parade prover som var utvärderingsbara för analys av klinisk överensstämmelse inkluderades i den här tabellen.

^a Antaget oberoende mellan alla prover.

CI = konfidensintervall.

DNA-sekvensering på representativa prover från personer med resultat för DNA-nivå med en konsekvent offset på mer än 1 log₁₀ IU/ml DNA visade inga sekvens-felmatchningar för primer- eller probmål för **cobas®** EBV.

Avvikande resultat definierades som resultat som är mer än en cell bort från diagonalen (visas med skuggning). För överensstämmelse med kolumnen Target Not Detected by LDT kombinerades cellerna **cobas®** EBV Target Not Detected och < LLoQ (< 2). Principen för att lägga till de intilliggande cellerna < LLoQ och TND för TND-kolumnen är att skillnaden mellan ett TND-resultat och ett < LLoQ-resultat inte är kliniskt meningsfull och att de analytiskt sett ligger vid den nedre änden av mätintervallet, vilket kan påverkas av slumpmässiga fel.

Av de 43 jämförande EBV LDT-negativa prover som samlades in för uppskattning av procentuell överensstämmelse för negativa resultat (NPA) med **cobas®** EBV var 41 prover negativa med **cobas®** EBV, och därför var NPA 95,4 % med ett 95 % exakt CI på 84,2 % till 99,4 %. De två jämförande EBV LDT-negativa proverna var positiva (< LLoQ) med **cobas®** EBV och var seropositiva för EBV VCA IgG och EBNA-1 IgG med kompletterande serologisk testning.

Överensstämmelse mellan **cobas®** EBV och det jämförande EBV LDT-testet utvärderades även med olika kliniska tröskelvärden.

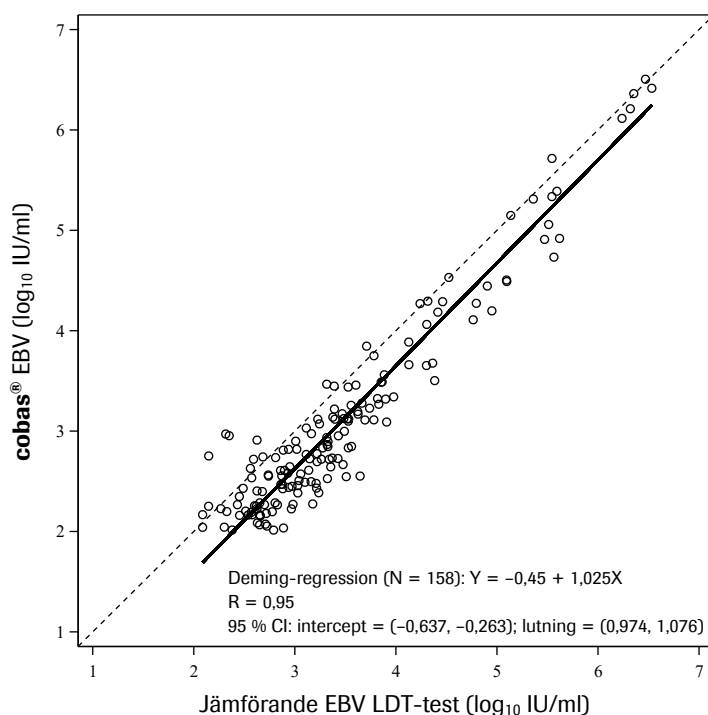
Tabell 21 Sammanfattning av överensstämmelse mellan **cobas®** EBV och jämförande EBV LDT-test med olika tröskelvärden för alla prover

	Procentuell överensstämmelse < tröskelvärde 95 % CI ^b (n/N)	Procentuell överensstämmelse ≥ tröskelvärde 95 % CI ^b (n/N)
Target Not Detected	98,5 % (134/136) (94,8 %, 99,6 %)	89,6 % (294/328) (85,9 %, 92,5 %)
LLoQ ^a (2,0 log ₁₀ IU/ml)	98,0 % (197/201) (95,0 %, 99,2 %)	60,8 % (160/263) (54,8 %, 66,5 %)
3,0 log ₁₀ IU/ml	100,0 % (363/363) (99,0 %, 100,0 %)	64,4 % (65/101) (54,6 %, 73,0 %)
4,0 log ₁₀ IU/ml	100,0 % (431/431) (99,1 %, 100,0 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)

^a LLoQ = nedre kvantifieringsgräns för jämförande EBV LDT-test (100 IU/ml).

^b CI = konfidensintervall.

Av alla prover som testades med **cobas®** EBV och som var EBV-positiva med det jämförande EBV-testet var totalt 158 prover (139 rena eller spädda kliniska prover från 28 transplanterade personer och 19 artificiella prover) utvärderingsbara för analysen av klinisk överensstämmelse på de tre testplatserna.

Bild 6 Korrelation mellan **cobas®** EBV och jämförande EBV LDT-test för alla prover: Linjärt sambandsdiagram över Deming-regression för DNA-nivåer (log₁₀ IU/ml)

Ytterligare analys med bias-sambandsdiagram av skillnader i DNA-nivåer indikerade en systematisk skillnad mellan båda analyserna som är konstant över det överlappande linjära intervallet. Det 95-procentiga konfidensintervallet för den anpassade kurvans intercept i bias-sambandsdiagrammen var $-0,456$ till $0,104$, vilket är inom $\pm 0,6 \log_{10}$ IU/ml (± 2 gånger standardavvikelsen för analytisk precision för det jämförande EBV LDT-testet).

Vidare uppskattades den genomsnittliga biasen till $-0,364 \log_{10}$ IU/ml och den systematiska skillnaden mellan analyserna var $-0,352 \log_{10}$ IU/ml och $-0,376 \log_{10}$ IU/ml för prover med DNA-nivåer vid 3 respektive 4 $\log_{10}$ IU/ml.

Systemekvivalens/systemjämförelse

Systemekvivalensen för cobas® 5800, cobas® 6800 och cobas® 8800 Systems påvisades genom studier av prestandan. Resultaten som presenteras i bruksanvisningen ger stöd för motsvarande prestanda för alla system.

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper

Provtyp	EDTA-plasma
Minsta mängd prov som krävs	350 µl*
Provbearbetningsvolym	200 µl
Analytisk sensitivitet	18,8 IU/ml
Linjärt intervall	35,0 IU/ml till 1E+08 IU/ml
Specifitet	100 %
Detekterade genotyper	EBV-genotyp 1 och 2

* En dödvolum på 150 µl identifierades för cobas® omni-sekundärrör. Andra rör som används för testning kan ha olika dödvolum och kräva större eller mindre minimivolum. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 22 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 (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
	Streckodsdatablad		Endast för IVD-egenskapsutvärdering		Förvaras mörkt
LOT	Lotnummer	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	Ultraset sensitiv 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	Urinfyllnadsnivå
CONTENT	Utrustningen innehåller		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.htm

Tillverkare och importör

Tabell 23 Tillverkare och importör



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

Made in USA (FTC-standard)



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

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

Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:453-5. PMID: 19861977.
2. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:3-8. PMID: 23464993.
3. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92. PMID: 10944566.
4. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803-11. PMID: 27365460.
5. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:107-20. PMID: 23465004.
6. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:109-18. PMID: 24475976.
7. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Transplant Direct*. 2016;2:e48. PMID: 27500242.
8. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: Results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant*. 2008;8:1016-24. PMID: 18312608.
9. Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, Minor PD. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques. *Biologicals*. 2016;44:423-33. PMID: 27461128.
10. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
11. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
12. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: Structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
14. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, 4th ed. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
17. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000496. PMID: 19578433.

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 2.0 09/2022	Framsidan och tabell 2 och 3 har uppdaterats med ytterligare P/N för kontrollkiten. Avsnittet Varumärken och patent har uppdaterats, inklusive länken. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.
Doc Rev. 3.0 05/2023	Minimiprovvolymen har återställts till den ursprungliga nivån i avsnittet Bruksanvisning och Viktiga testegenskaper . Informationen om berörd myndighet har uppdaterats. Varumärket cobas® har uppdaterats. Mindre textändringar. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.

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