

cobas[®] **BKV**

Kvantitatív nukleinsavteszt a cobas[®] **5800/6800/8800** rendszereken való használatra

In vitro diagnosztikai célra

cobas[®] **BKV**

P/N: 09040960190

cobas[®] **5800** rendszeren való használatra

cobas[®] **EBV/BKV Control Kit**

P/N: 09040951190

cobas[®] **Buffer Negative Control Kit**

P/N: 09051953190

cobas[®] **6800/8800** rendszerek való használatra

cobas[®] **EBV/BKV Control Kit**

P/N: 08688214190 vagy

P/N: 09040951190

cobas[®] **Buffer Negative Control Kit**

P/N: 07002238190 vagy

P/N: 09051953190

Tartalomjegyzék

Rendeltetésszerű használat.....	5
A teszt összegzése és ismertetése	5
Reagensek és anyagok.....	8
cobas® BKV reagensek és kontrollok	8
cobas® omni reagensek minta-előkészítéshez	11
A reagensek tárolási és kezelési feltételei.....	12
Reagensek kezelési követelményei a cobas® 5800 rendszeren	12
Reagensek kezelési követelményei a cobas® 6800/8800 rendszereken	13
További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez.....	14
További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez.....	15
A szükséges eszközök és szoftverek	16
Óvintézkedések és kezelési követelmények	17
Figyelmeztetések és óvintézkedések.....	17
Reagensek kezelése	18
Helyes laboratóriumi gyakorlat	18
Minta levétele, szállítása és tárolása	19
EDTA-s plazmaminták.....	19
Vizeletminták.....	20
Használati utasítás.....	21
Megjegyzések az eljárással kapcsolatban	21
A cobas® BKV futtatása a cobas® 5800 rendszeren	21
A cobas® BKV futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken	23
Eredmények.....	24
Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas® 5800 rendszeren.....	24
Kontrollok eredménye a cobas® 5800 rendszeren	24

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas ® 6800/8800 rendszereken.....	24
Kontrollok jelzői a cobas ® 6800/8800 rendszereken	25
Eredmények értelmezése	25
Eredmények értelmezése a cobas ® 5800 rendszeren	26
Eredmények értelmezése a cobas ® 6800/8800 rendszereken.....	26
Az eljárással kapcsolatos korlátozások	26

A nem klinikai teljesítmény értékelése..... 28

Az EDTA-s plazmás mintatípus fontosabb teljesítményjellemzői a cobas ® 6800/8800 rendszereken	28
Kimutatási határ (LoD) – WHO nemzetközi standard	28
Lineáris tartomány.....	29
Pontosság – laboratóriumon belül	30
Altípusok ellenőrzése	31
Specifititás	31
Analitikai specifititás.....	31
Analitikai specifititás – zavaró anyagok	33
Módszerkorreláció.....	33
Teljes rendszerhiba	34
Keresztzennyeződés	34
A cobas ® 6800/8800 rendszereken történő feldolgozás legfontosabb teljesítményjellemzői vizelet-mintatípus esetén.....	35
Kimutatási határ (LoD) – WHO nemzetközi standard	35
Lineáris tartomány.....	36
Pontosság – laboratóriumon belül	37
Altípusok ellenőrzése	38
Specifititás	38
Analitikai specifititás.....	38
Analitikai specifititás – zavaró anyagok	39
Módszerkorreláció.....	41
Keresztzennyeződés	41

Klinikai teljesítmény értékelése a cobas® 6800/8800 rendszereken	42
A cobas® BKV reprodukálhatósága EDTA-s plazmás mintatípus esetén	42
A cobas® BKV teljesítménye EDTA-s plazmás mintatípus esetén	43
A cobas® BKV reprodukálhatósága stabilizált vizeletes mintatípus esetén	45
A cobas® BKV teljesítménye stabilizált vizeletes mintatípus esetén.....	46
Rendszerek ekvivalenciája/összehasonlítása.....	48
További információk.....	49
A teszt legfontosabb tulajdonságai.....	49
Szimbólumok.....	50
Technikai segítségnyújtás.....	51
Gyártó és importőr.....	51
Védjegyek és szabadalmak	51
Szerzői jogok.....	51
Hivatkozások.....	52
Dokumentumverzió.....	53

Rendeltetésszerű használat

A **cobas**® BKV *in vitro* nukleinsav-amplifikációs teszt a BK vírus (BKV) DNS-ének mennyiségi meghatározására humán EDTA-s plazmából és **cobas**® PCR Media közegben stabilizált vizeletből.

EDTA-s plazma esetében a **cobas**® BKV rendeltetésszerű használata a BKV diagnózisának és kezelésének segítése szervátültetett betegeknél. Amikor egy beteg EDTA-s plazmájában monitorozzák a BKV-t, a sorozatos DNS-mérési eredmények felhasználhatók annak megállapítására, hogy van-e szükség a kezelés módosítására, valamint a vírus kezelésre adott reakciójának felmérésére.

cobas® PCR Media közegben stabilizált vizelet esetén a **cobas**® BKV rendeltetésszerű használata a BKV diagnózisának és kezelésének segítése szervátültetett betegeknél.

A **cobas**® BKV eredményeit az összes vonatkozó klinikai és laboratóriumi eredménnyel együtt kell értelmezni.

A **cobas**® BKV tesztnek nem célja a vér és a vértermékek szűrése.

A teszt összegzése és ismertetése

Háttér

A szervátültetett betegeknél számos vírusos és bakteriális fertőzés kockázata magasabb, és ezek náluk nagyobb eséllyel okoznak súlyos állapotromlást, mint a populáció egészséges részében. A nagyobb kockázat egyik oka az immunrendszer immunszuppresszív gyógyszerek által csökkentett működése. Ezeket a gyógyszereket a szervátültetéskor a betegek azért kapják, hogy az átültetett szervek és szövetek kisebb esetben lökődjenek ki.^{1,2}

A BK vírus (BKV) apró (~5 kb), burokkal nem rendelkező dezoxiribonukleinsav (DNS) vírus a *Polyomaviridae* családból. A BKV négy nagyobb altípusa közül az I. altípust mutatják ki leggyakrabban (80%), és a IV. altípust a második leggyakrabban (15%).³ A BKV szeroprevalenciája > 80% az általános, egészséges, felnőtt népesség körében.⁴ Immunokompetens személyeknél a BKV-fertőzéshez nem társul jelentős megbetegedés. Csökkent ellenálló képességű betegeknél azonban a BKV-fertőzés súlyos, klinikailag megjelenő betegséget okozhat, és a szervátültetettek ebbe a csoportba tartoznak.⁵

A BKV-fertőzés leggyakrabban a vesében és a húgyutakban jelenik meg. Az elsődleges fertőzés után a vírus látens marad a vesecatorna és a húgyvezeték hámszövetében, és csökkent ellenálló képességű személyeknél újraaktiválódhat.

A veseátültetett betegeknél nagyobb a BKV-fertőzéshez kapcsolódó szövődmények kockázata, mint másféle átültetések esetében. Ilyen szövődmény lehet a poliómavírus okozta vesebetegség (PVN) és a húgyúti szűkület. A PVN a veseátültetettek legfeljebb 10%-ánál fordul elő, és a PVN-nel érintett betegek mintegy 50%-ánál várható a szerv- vagy szövetátültetés elégtelensége. Ezen felül a veseátültetettek mintegy 3%-ánál a BKV-fertőzéshez kapcsolódóan húgyúti szűkület is kialakul.⁵ A hemopoetikusósejt-beültetettek (HSCT) esetében is nagyobb gyakorisággal fordul elő a BKV-fertőzéshez kapcsolódó szövődmény, leggyakrabban vérzéses húgyhólyaggyulladás (HC) formájában. A HSCT-betegek 5–15%-ánál fordul elő HC.¹

Az ajánlások szerint a veseátültetetteknél rendszeresen, legfeljebb 5 évig kell monitorozni a BKV-t.⁶ Az ilyen monitorozás a betegek 80–90%-ánál kiszűrheti a PVN kockázatát. A BKV-virémia plazmatesztelése a stratégia részeként ajánlott megnövekedett PVN-kockázatú betegek azonosítása részeként a vizeletben kimutatott BKV esetében, vagy elsődleges tesztilehetőségként rutin szűrésre.⁶ Jelenleg nincsenek ajánlások a HSCT-betegek rutin BKV-monitorozására, és a tesztelést

elsősorban olyan betegek esetében javasolják, akiknél véres vizelet vagy a húgyhólyaggyulladás klinikai tünetei állnak fenn. Ezzel együtt a 10 000 kópia/ml-nél magasabb BKV-DNS-szint általában azt jelzi, hogy a szervátültetett betegnél nagyobb a HC kockázata.⁷

Amely veseátültetettekénél a plazma BKV-DNS-szintje magas szinten állandósult (ennek alsó határát általában 10 000 kópia/ml-ben határozzák meg), a plazma BKV-tesztelése 1–2 hetente ajánlott, amíg a DNS-szint két egymást követő mérésen már nem bizonyul kimutathatónak.

A BKV mennyiségi meghatározását célzó számos laboratóriumi teszt nincs standardizálva, és ezért sok a laboratóriumon belüli és különböző tesztekkel kapott eredmények közötti eltérés.^{6,7} Ezen felül a vizelet összetevői hatására a BKV felgyűlhet, és ez is mennyiségi eltéréshez vezethet.^{8,9} A BKV-fertőzéshez kapcsolódó betegségek klinikai kezelésének érdekében a BKV-teszttel kapott DNS-szintek reprodukálhatóságának és érvényességének szabályszerű felmérése döntő fontosságú a következetes (és laboratóriumtól független) eredmények eléréséhez.

Bár a vírusszint küszöbértéke a tesztek közötti különbségek miatt ma is vita tárgyát képezi, a kritikus küszöbérték fogalma alkalmazhatónak tűnik, mert biológiai vizsgálatok szerint magasabb BKV-DNS-szint esetén nő a PVN és HC kialakulásának kockázata.^{6,7}

A NAT-teszt elméleti alapjai

A klinikai környezetben nem használnak rutinszerűen polyomavírus-szerológiát, csak annak meghatározására, hogy egy beteg korábban fertőződött-e BKV-val, és fennáll-e az újraaktiválódás kockázata. A vírustenyésztési módszerek időigényesek, és mivel szemikvantitívek, korlátozott hasznuk van csökkent ellenálló képességű betegeknél, akiknél gyakori az alacsony vírusszint. A BKV-DNS közvetlen kimutatása valós idejű PCR-módszerekkel előnyt jelenthet szervátültetett betegeknél a széles dinamikus tartomány, precizitás, valamint az optimális érzékenység és specifitás miatt.

A vizsgálat háttere

A cobas® BKV a cobas® 5800/6800/8800 rendszereken futtatható kvantitatív teszt. A cobas® BKV lehetővé teszi a BKV-DNS kimutatását és mennyiségi meghatározását fertőzött betegek EDTA-s plazmájában és cobas® PCR Media közegben stabilizált vizeletében. A teszt a BKV-DNS-szintet egy BKV-DNS-től eltérő eredetű mennyiségi standardhoz (DNA-QS) képest méri, amelyet az egyes mintákhoz adnak a minták feldolgozásakor. A DNA-QS egyben monitorozza a teljes minta-előkészítést és PCR-amplifikálást is. Ezenfelül a teszt három külső kontrollt használ: egy magas titerű pozitívot, egy alacsony titerű pozitívot és egy negatívot. A magas pozitív és alacsony pozitív külső kontrollokat hígítással állítják elő olyan törzsanyagból, amelynek a titere visszavezethető a WHO BKV-re vonatkozó nemzetközi standardjára. Az amplifikáló-/kimutatókészletek minden gyártási tételének kalibrálása visszavezethető a WHO BKV-re vonatkozó nemzetközi standardjára.

Az eljárás alapelvei

A cobas® BKV teljesen automatizált minta-előkészítésen (nukleinsav-extrahálás és -tisztítás) alapul, amelyet PCR-amplifikálás és -kimutatás követ. A cobas® 5800 rendszert egyetlen integrált készülékként alakítottuk ki.

A cobas® 6800/8800 rendszerek ugyanazon mintaadagoló, szállító-, feldolgozó- és elemzőmodulokból állnak. Az automatizált adatkezelést a cobas® 5800 vagy cobas® 6800/8800 rendszerek szoftvere végzi, amely az összes teszthez a következő eredmények egyikét rendeli: „Target not detected” (nem kimutatható target), „BKV DNA detected < LLoQ” (BKV-DNS az alsó mennyiségi meghatározási határ alatt), „BKV DNA detected > ULoQ” (BKV-DNS a felső mennyiségi

meghatározási határ fölött) vagy egy érték az $LLoQ < x < ULoQ$ lineáris tartományban. Az eredményeket át lehet tekinteni közvetlenül a rendszer képernyőjén, de exportálhatók vagy jelentésként nyomtathatók is.

A rendszer a betegek mintáiból származó nukleinsavakat és a hozzáadott lambda DNS (DNA-QS) molekulákat egyszerre extrahálja. Összefoglalva: a mintába proteináz és lízisreagens kerül, és ennek hatására a vírus nukleinsav felszabadul. A felszabadult nukleinsav a hozzáadott mágneses üvegpaticulumok szilikonfelületéhez köt. A kötetlen anyagokat és szennyeződések, például a denaturált fehérjét, sejttörmeléket és lehetséges PCR-inhibitorokat az ezt követő mosóreagens-lépések eltávolítják, és egy eluáló puffer magasabb hőmérsékleten eluálja a tisztított nukleinsavat az üvegpaticulumokról.

A teszt a mintában a célnukleinsavat szelektíven amplifikálja kettős targetet használó, vírusspecifikus megközelítéssel, amihez a BKV nagy fokban konzervált régióját használja: a BKV kis t-antigén régióját és a BKV VP2 régióját. A DNA-QS szelektív amplifikálását a teszt szekvensspecifikus forward és reverz primerekkel éri el, amelyeket úgy választ, hogy ne legyenek homológok a BKV genomjával. Az amplifikálás hőstabil DNS-polimeráz enzim segítségével történik. A target és DNA-QS szekvenciákat egyszerre amplifikálja egy univerzális PCR-amplifikáló profillal, amely tartalmazza az előre meghatározott hőmérséklet-lépcsőket és a ciklusok számát. A master mix dezoxitimidin-trifoszfát (dTTP) helyett dezoxiuridin-trifoszfátot (dUTP) tartalmaz, amely beépül az újonnan szintetizált DNS-be (amplikon).¹⁰⁻¹² Az első hevítési lépés során a PCR Mix reagensben lévő AmpErase enzim az előző PCR-futtatásokból származó minden szennyező amplikont inaktivál. Az újonnan kialakuló amplikonokat viszont nem semmisíti meg, mert az 55 °C-ot meghaladó hőmérséklet miatt az AmpErase enzim maga is inaktív lesz.

A **cobas® BKV Master Mix** a BKV-targetszekvenciákra specifikus két kimutatási próbát tartalmaz, valamint egyet az DNA-QS-hez. A próbákat fluoreszcens targetspecifikus jelzőfestékek jelölik, ami lehetővé teszi a BKV-target és a DNA-QS egyszerre történő kimutatását két különböző targetcsatornán.^{13, 14} Az érintetlen próbák fluoreszcens jelét a blokkolófesték elfedi. A PCR-amplifikálási lépés során a próba a specifikus, egyszálú DNS-templátokhoz hibridizál. Ennek eredményeként a próbát a DNS-polimeráz 5'-3'-nukleázaktivitása hasítja, így a jelzőfesték és a blokkolófesték elválik, és fluoreszcens jel keletkezik. Minden egyes PCR-ciklus során megnő a hasított próbák mennyisége, és ennek velejárójaként növekszik a jelzőfestékből származó jel összesített nagysága is. A PCR-termékek valós idejű kimutatása és megkülönböztetése a felszabadult, vírustargeteket és DNA-QS-t reprezentáló jelzőfestékek fluoreszcenciájának mérésével megy végbe.

Reagensek és anyagok

cobas® BKV reagensek és kontrollok

Itt találja a cobas® BKV teszt anyagait: 1. táblázat. Itt találja a szükséges, de nem biztosított anyagokat: 2. táblázat – 4. táblázat és 8. táblázat – 10. táblázat.

A termékhez kapcsolódó veszélyekkel kapcsolatos információkat a **Reagensek és anyagok** és az **Óvintézkedések és kezelési követelmények** részekben találja.

1. táblázat cobas® BKV

cobas® BKV

Tárolás: 2–8 °C

192 tesztkazetta (P/N 09040960190)

A készlet összetevői	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség 192 teszt
Proteinázoldat (PASE)	Trisz puffer, < 0,05% EDTA, kalcium-klorid, kalcium-acetát, 8% proteináz, glicerin EUH210: Kérésre biztonsági adatlap kapható. EUH208: <i>Bacillus subtilis</i> -ből származó szubtilizint tartalmaz. Allergiás reakciót válthat ki.	22,3 ml
DNS mennyiségi standard (DNA QS)	Trisz puffer, < 0,05% EDTA, < 0,001% nem BKV-DNS primerkötő- és egyedi próbarégiót tartalmazó nem BKV-konstrukció (nem fertőző DNS), < 0,002% poli-rA RNS (szintetikus), < 0,1% nátrium-azid	21,2 ml
Eluáló puffer (EB)	Trisz puffer, 0,2% metil-4-hidroxi-benzoát	21,2 ml
Master Mix reagens 1 (MMX-R1)	Mangán-acetát, kálium-hidroxid, < 0,1% nátrium-azid	7,5 ml
BKV Master Mix reagens 2 (BKV MMX-R2)	Tricin puffer, kálium-acetát, < 18% dimetil-szulfoxid, glicerin, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP-k, < 0,01% upstream és downstream BKV-primerek, < 0,01% mennyiségi standard forward és reverz primerek, < 0,01% fluoreszcensen jelölt, a BKV-re és a BKV mennyiségi standardra specifikus oligonukleotid-próbák, < 0,01% oligonukleotid aptamer, < 0,01% Z05D DNS-polimeráz, < 0,10% AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim (mikrobiális), < 0,1% nátrium-azid	9,7 ml





2. táblázat cobas® EBV/BKV kontroll-készlet

cobas® EBV/BKV Control Kit

2–8 °C-on tárolandó.

cobas® 5800 rendszeren való használatra (P/N 09040951190)

cobas® 6800/8800 rendszerek való használatra (P/N 08688214190 vagy P/N 09040951190)

A készlet összetevői	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés*
EBV/BKV alacsony pozitív kontroll (EBV/BKV L(+))C)	< 0,001% szintetikus (plazmid) BKV-DNS lambda bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, normál humán plazma, PCR-eljárásokkal nem kimutatható BKV-DNS 0,1% ProClin® 300 tartósítószer**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  <p>FIGYELEM</p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki.</p> <p>H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz.</p> <p>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.</p> <p>P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását.</p> <p>P280: Védőkesztyű használata kötelező.</p> <p>P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.</p> <p>P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni.</p> <p>P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben.</p> <p>55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazol-3-on és 2-metil-2H-izotiazol-3-on (3:1).</p>
EBV/BKV magas pozitív kontroll (EBV/BKV H(+))C)	< 0,001% szintetikus (plazmid) BKV-DNS lambda bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, normál humán plazma, PCR-eljárásokkal nem kimutatható BKV-DNS 0,1% ProClin® 300 tartósítószer**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  <p>FIGYELEM</p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki.</p> <p>H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz.</p> <p>P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését.</p> <p>P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását.</p> <p>P280: Védőkesztyű használata kötelező.</p> <p>P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni.</p> <p>P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni.</p> <p>P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben.</p> <p>55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazol-3-on és 2-metil-2H-izotiazol-3-on (3:1).</p>

* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

** Veszélyes anyag vagy elegy.

3. táblázat Puffer negatívkontroll-készlet **cobas®** Buffer Negative Control Kit**cobas® Buffer Negative Control Kit**


2–8 °C-on tárolandó.

cobas® 5800 rendszeren való használatra (P/N 09051953190)**cobas®** 6800/8800 rendszerek való használatra (P/N 07002238190 vagy P/N 09051953190)

A készlet összetevői	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség
cobas® puffer negatív kontroll (BUF (-) C)	Trisz puffer, < 0,1% nátrium-azid, EDTA, 0,002% Poly rA RNS (szintetikus)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni reagensek minta-előkészítéshez

4. táblázat cobas® omni reagensek minta-előkészítéshez

Reagensek	Reagens-összetevők	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 06997546190)	Mágneses üvegparkulomok, trisz puffer, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát, < 0,1% nátrium-azid	480 teszt	Nincs
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 06997511190)	Trisz puffer, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát, < 0,1% nátrium-azid	4 × 875 ml	Nincs
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 06997538190)	43% (m/m) guanidin-tiocianát**, 5% (m/V) polidokanol**, 2% (m/V) ditiotreitól**, nátrium-citrát-dihidrát EUH032: Savval érintkezve nagyon mérgező gázok képződnek.	4 × 875 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H302 + H332: Lenyelve vagy belélegezve ártalmas. H314: Súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz. H411: Mérgező a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P280: Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező. P303 + P361 + P353: HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel. P304 + P340 + P310: BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P305 + P351 + P338 + P310: SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P391: A kiömlött anyagot össze kell gyűjteni. 593-84-0 Guanidin-tiocianát 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercapto-bután-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) 15–30 °C-on tárolandó. (P/N 06997503190)	Nátrium-citrát-dihidrát, 0,1% metil-4-hidroxibenzoát	4,2 l	Nincs

* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

** Veszélyes anyag vagy elegy.

A reagensek tárolási és kezelési feltételei

A reagenseket az 5. táblázatban, a 6. táblázatban és a 7. táblázatban szerint kell tárolni és kezelni.

Amikor a reagensek nincsenek a cobas® 5800 vagy cobas® 6800/8800 rendszerekben, tárolja őket az 5. táblázatban megadott hőmérsékleten.

5. táblázat Reagensek tárolása (amikor a reagens nincs a rendszerben)

Reagens	Tárolási hőmérséklet
cobas® BKV	2–8 °C
cobas® EBV/BKV Control Kit (kontroll-készlet)	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit (puffer negatívkontroll-készlet)	2–8 °C
cobas® omni Lysis Reagent (lízisreagens)	2–8 °C
cobas® omni MGP Reagent (MGP reagens)	2–8 °C
cobas® omni Specimen Diluent (mintahígító)	2–8 °C
cobas® omni Wash Reagent (mosóreagens)	15–30 °C

Reagensek kezelési követelményei a cobas® 5800 rendszeren

A cobas® 5800 rendszerre töltött reagenseket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejáratú idejüket.

A rendszer csak akkor engedi a reagensek használatát, ha a 6. táblázat minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagensek használatát. Az 6. táblázat a cobas® 5800 rendszer által alkalmazott reagenskezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

6. táblázat A reagensek cobas® 5800 rendszerhez kapcsolódó lejáratú feltételei

Reagens	Készlet lejáratú ideje	A bontott készlet stabilitása	Hány futtatásra használható ez a készlet	Stabilitás a rendszerben
cobas® BKV	Nem érte el a dátumot	90 nap az első használatától	Max. 40 futtatás	Max. 36 nap**
cobas® EBV/BKV Control Kit (kontroll-készlet)	Nem érte el a dátumot	Nincs*	Nincs	Max. 36 nap**
cobas® Buffer Negative Control Kit (puffer negatívkontroll-készlet)	Nem érte el a dátumot	Nincs*	Nincs	Max. 36 nap**
cobas® omni Lysis Reagent (lízisreagens)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs
cobas® omni MGP Reagent (MGP reagens)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs
cobas® omni Specimen Diluent (mintahígító)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs
cobas® omni Wash Reagent (mosóreagens)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs

* Egyszer használatos reagensek.

** Az azóta eltelt idő, hogy a reagenst először betöltötték a cobas® 5800 rendszerbe.

Reagensek kezelési követelményei a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® 6800/8800 rendszerekbe töltött reagenseket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A cobas® 6800/8800 rendszerek csak akkor engedik a reagensek használatát, ha a 7. táblázatban minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagensek használatát. A 7. táblázatban a cobas® 6800/8800 rendszerek által alkalmazott reagenskezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

7. táblázat A reagensek cobas® 6800/8800 rendszerekhez kapcsolódó lejárat feltételei

Reagens	Készlet lejárat ideje	A bontott készlet stabilitása	Hány futtatásra használható ez a készlet	Stabilitás a rendszerben (összes hűtőn kívül töltött idő)
cobas® BKV	Nem érte el a dátumot	90 nap az első használatától	Max. 40 futtatás	Max. 40 óra
cobas® EBV/BKV Control Kit (kontroll-készlet)	Nem érte el a dátumot	Nincs*	Nincs	Max. 8 óra
cobas® Buffer Negative Control Kit (puffer negatívkontroll-készlet)	Nem érte el a dátumot	Nincs*	Nincs	Max. 10 óra
cobas® omni Lysis Reagent (lízisreagens)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs
cobas® omni MGP Reagent (MGP reagens)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs
cobas® omni Specimen Diluent (mintahígító)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs
cobas® omni Wash Reagent (mosóreagens)	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől**	Nincs	Nincs

* Egyszer használatos reagensek.

** Az azóta eltelt idő, hogy a reagenst először betöltötték a cobas® 6800/8800 rendszerekbe.

További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez

8. táblázat A cobas® 5800 rendszeren használt anyagok és fogyóeszközök

Anyag	P/N
cobas® omni Processing Plate 24 (feldolgozólemez)	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24 (amplifikálólemez)	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24 (folyékonyhulladék-lemez)	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml (hegyek)	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300 µl (hegyek)	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container (folyékonyhulladék-tároló)	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent (lízisreagens)	06997538190
cobas® omni MGP Reagent (MGP reagens)	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent (mintahígító)	06997511190
cobas® omni Wash Reagent (mosóreagens)	06997503190
Szilárdhulladék-zacskó vagy Szilárdhulladék-zsák béléssel	07435967001 vagy 08030073001
cobas® omni 13×75 másodlagos csövek (opcionális)	06438776001
cobas® PCR Media Secondary Tube Kit (másodlagos csőkészlet)*	07958048190
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit (kupakkészlet közeges csőhöz)	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcionális: állvány a PCR-közeges egyszer használatos csövekhez)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 2001-2050*. **	03143449001
RD5 RACK – RD Standard rack 0001-0050 LR (standard állvány)*. **	11902997001
16 pozíciós csőhordozó*	09224319001
5 pozíciós állványhordozó*	09224475001

* A mintaállványok részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

** A 16 mm-es MPA állvány vagy a 16 pozíciós csőhordozó a legalkalmasabb a cobas® PCR Media közeges csőbe levett mintákhoz.

További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez

9. táblázat A cobas® 6800/8800 rendszerekben használt anyagok és fogyóeszközök

Anyag	P/N
cobas® omni Processing Plate (feldolgozólemez)	05534917001
cobas® omni Amplification Plate (amplifikálólemez)	05534941001
cobas® omni Pipette Tips (pipettahegyek)	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container (folyékonyhulladék-tároló)	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent (lízisreagens)	06997538190
cobas® omni MGP Reagent (MGP reagens)	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent (mintahígító)	06997511190
cobas® omni Wash Reagent (mosóreagens)	06997503190
Szilárdhulladék-zsák és szilárdhulladék-tartály vagy Szilárdhulladék-tároló zsák betéttel és készletfiók szilárdhulladék-frissítéssel	07435967001 és 07094361001 vagy 08030073001 és 08387281001
cobas® omni 13×75 másodlagos csövek (opcionális)	06438776001
cobas® PCR Media Secondary Tube Kit (másodlagos csőkészlet)*	07958048190
cobas® PCR Media Tube Replacement Cap Kit (kupakkészlet közeges csőhöz)	07958056190
cobas® PCR Media Disposable Tube Stand (opcionális: állvány a PCR-közeges egyszer használatos csövekhez)	07958064190
MPA RACK 16 MM LIGHT GREEN 2001-2050*. **	03143449001

* A készülékekkel használható mintaállványok, eltömődött hegyek tárolására való állványok és állványtálcák részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

** A 16 mm-es MPA állvány a legalkalmasabb a cobas® PCR Media közeges csőbe levett mintákhoz.

10. táblázat A cobas® BKV teszttel használható vizeletminta-vevő készletek

Mintavevő készlet	P/N
cobas® PCR Urine Sample Kit	05170486190
cobas® PCR Media Kit	06466281190

Megjegyzés: A vizeletminta-vevő készlet cobas® PCR Urine Sample Kit segítségével vehet és szállíthat vizeletmintát. Minden készletben cobas® PCR Urine Sample Kit 100 db cobas® PCR vizeletminta-vevő csomag van. Az egyes csomagok tartalma 1 db egyszer használatos pipetta és 1 db cobas® PCR Media cső 4,3 ml cobas® PCR Media közeggel. A cobas® PCR Media a vizeletmintákban lévő nukleinsavat stabilizálja szállítás és tárolás céljából. A közvetlenül a laboratóriumba küldött és nem a cobas® PCR vizeletminta-vevő készlettel levett vizeletmintákhoz a 100 db cobas® PCR Media közeges csövet tartalmazó cobas® PCR Media kit (tápközegkészlet egyszer használatos pipetták nélkül) is használható. Ilyenkor a vizeletmintát levétel után 24 órán belül át kell helyezni.

A szükséges eszközök és szoftverek

A **cobas**® 5800 rendszer szoftvere és a **cobas**® 5800 rendszerhez tartozó **cobas**® BKV elemzőcsomag legyen telepítve a **cobas**® 5800 készüléken. A **cobas**® 5800 rendszerhez szükséges Data Manager szoftvert és számítógépet a rendszer részeként biztosítjuk.

A **cobas**® 6800/8800 szoftvernek és a **cobas**® BKV elemzőcsomagnak telepítve kell lenniük a készülék(ek)en. Az Instrument Gateway (IG) szerver a rendszer része.

11. táblázat Készülékek

Berendezés	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (mozgatható platform)	05524245001 és 06379672001
cobas ® 6800 System (rögzített platform)	05524245001 és 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Mintaadagoló modul	06301037001

A **cobas**® 5800 rendszer vagy a **cobas**® 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában további információkat talál.

Megjegyzés: A készülékekkel használható elsődleges és másodlagos mintacsövek, mintaállványok, eltömődött hegyek tárolására való állványok és állványtálcák részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

A **cobas**® BKV teszt használható a **cobas**® PCR Media közegbe levett vizeletminta-típusokhoz használt elsődleges csövekkel.

Óvintézkedések és kezelési követelmények

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mint minden teszteljárásnál, a helyes laboratóriumi gyakorlat alapvető a teszt megfelelő kivitelezéséhez. A vizsgálat nagy érzékenysége miatt ügyeljen arra, hogy a reagensek és amplifikálási keverékek szennyeződéstől mentesek maradjanak.

- Csak *in vitro* diagnosztikai célra.
- A cobas® BKV-t nem értékelték ki BKV szűrőtesztként vérben vagy vérkészítményekben.
- Minden betegről származó mintát fertőzőként, megfelelő biztonságos laboratóriumi eljárásokat alkalmazva kell kezelni. Ilyeneket ír le a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories és a CLSI Document M29-A4.^{15, 16} Ezt a vizsgálatot csak a fertőző anyagok kezelésében és a cobas® BKV és cobas® 5800/6800/8800 rendszerek használatában jártas személy végezheti.
- Minden humán eredetű anyagot potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni, és az általános óvintézkedések szerint kell kezelni. Kiömlés esetén azonnal fertőtlenítsen desztillált vagy ioncserélt vízzel frissen hígított, 0,6%-os koncentrációjú nátrium- vagy kálium-hipoklorit oldattal, vagy kövesse a megfelelő helyszíni eljárásokat.
- A cobas® EBV/BKV kontrollkészlet emberi vérből származó plazmát tartalmaz. A forrásanyagot PCR-technikákkal tesztelték, és úgy találták, hogy elfogadható, alacsony szinten tartalmaz BKV-DNS-t. Egyetlen ismert vizsgálati módszer sem nyújthat teljes garanciát arra, hogy a humán vérkészítményekben nincs jelen fertőző anyag.
- **Ne fagyassza a teljes vért és az elsődleges csövekben tárolt vizeletmintát.**
- Az optimális vizsgálati feltételek biztosítása érdekében csak a mellékelt vagy a megadott szükséges fogyóeszközöket alkalmazza.
- A biztonsági adatlapok (SDS) igény esetén hozzáférhetőek a Roche helyi irodájában.
- A vizsgálat helyes kivitelezésének biztosítása végett szigorúan tartsa be a megadott eljárásokat és irányelveket. A megadott eljárásoktól és irányelvektől való bármilyen eltérés befolyásolhatja a vizsgálat teljesítményét.
- Álpozitív eredmények fordulhatnak elő, ha a minták átvitelét a mintakezelés és -feldolgozás során nem kontrollálják megfelelően.
- A cobas® PCR Media (az elsődlegesminta-csőben lévő közeg) guanidin-hidrokloridot tartalmaz. **Ne engedje, hogy a guanidin-hidroklorid nátrium-hipoklorit (fehérítőszer) oldattal vagy más erősen reaktív reagensekkel, például savakkal vagy bázisokkal érintkezzen. Az ilyen keverékekből veszélyes gáz fejlődhet.** Ha guanidin-hidrokloridot tartalmazó folyadék ömlik ki, megfelelő laboratóriumi tisztítószerrel és vízzel tisztítsa fel. Ha potenciálisan fertőző anyagot tartalmazó folyadék ömlik ki, **ELŐSZÖR** laboratóriumi tisztítószerrel és vízzel, majd 0,6%-os nátrium- vagy kálium-hipoklorit oldattal tisztítsa meg az érintett területet.
- Ha a vizsgálat használatakor súlyos nem várt esemény történik, tájékoztassa róla a helyi illetékes hatóságot és a gyártót.

Reagensek kezelése

- A mintákkal vagy kontrollokkal történő kontamináció elkerülése érdekében minden reagenst, kontrollt és mintát a helyes laboratóriumi gyakorlat szerint kezeljen.
- Felhasználás előtt szemrevételezzen minden reagenskazettát, oldószert, lízisreagenst és mosóreagenst, hogy nem tapasztal-e szivárgásra utaló jeleket. Szivárgás esetén azt az anyagot ne használja fel a vizsgálatához.
- A lízisreagens **cobas® omni** Lysis Reagent guanidin-tiocianátot tartalmaz, ami potenciálisan veszélyes vegyület. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet.
- A **cobas®** BKV tesztkészletek, **cobas® omni** MGP reagens és a **cobas® omni** mintaoldószer tartósítószerként nátrium-azidot tartalmaz. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet. Ha a reagensek kiömlenek, szárazra törlés előtt hígítsa őket vízzel.
- Ügyeljen rá, hogy a guanidin-tiocianát tartalmú lízisreagens **cobas® omni** Lysis Reagent ne lépjen érintkezésbe nátrium-hipoklorit-oldattal (fehérítő). Az ilyen keverékből erősen mérgező gáz fejlődhet.
- Az országos, állami és helyi szabályozások szerint végezze el minden olyan anyag hulladékkezelését, amely mintákkal vagy reagensekkel kapcsolatba került.

Helyes laboratóriumi gyakorlat

- Ne pipettázzon szájjal.
- Ne egyen, igyon vagy dohányozzon a kijelölt munkaterületeken.
- A minták és reagensek kezelése közben viseljen laboratóriumi kesztyűt, köpenyt és szemvédőt. A szennyeződés elkerülése érdekében váltson kesztyűt a minták és a **cobas®** BKV készletek, az EBV/BKV alacsony pozitív kontroll (EBV/BKV L(+))C), az EBV/BKV magas pozitív kontroll (EBV/BKV H(+))C), a **cobas®** puffer negatívkontroll-készlet és a **cobas® omni** reagensek kezelése között. A minták és kontrollok kezelése során ügyeljen a kesztyűk szennyezésének elkerülésére.
- Alaposan mosson kezet a minták és a készlet reagenseinek kezelése és kesztyűlevétel után.
- Gondosan tisztítsa meg, és desztillált vagy ioncserélt vízből frissen készített 0,6%-os nátrium- vagy kálium-hipoklorit oldattal fertőtlenítsen minden laboratóriumi munkafelületet. Utána törölje át a felületet 70%-os etanollal.
- Ha a **cobas®** 5800 vagy **cobas®** 6800/8800 készülékre folyadék ömlik, a **cobas®** 5800 vagy **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában leírtak szerint tisztítsa és fertőtlenítsen a készülék(ek) felületét.

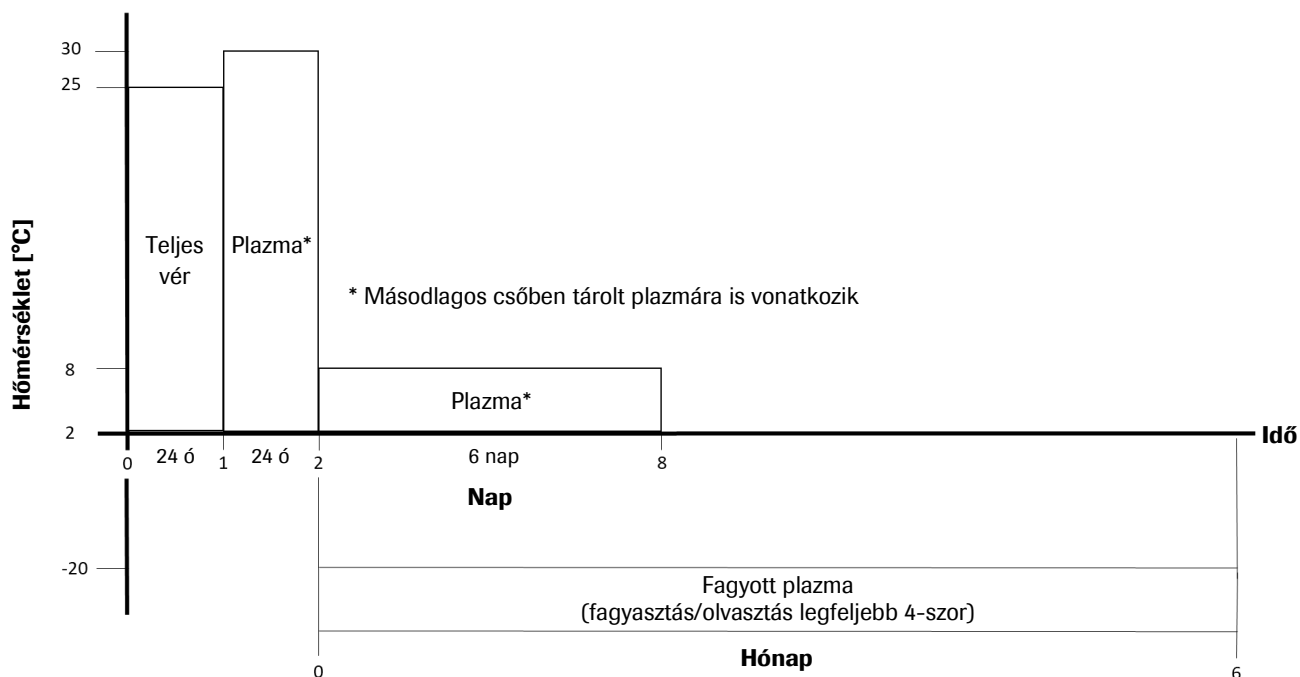
Minta levétele, szállítása és tárolása

Megjegyzés: Valamennyi mintát és kontrollt fertőzések átvitelére alkalmasként kell kezelni.

EDTA-s plazmaminták

- Az összes mintát az előírt hőmérséklettartományban tárolja. A minták stabilitását a magasabb hőmérséklet befolyásolja.
- Ha a másodlagos csövekben fagyasztott mintákat használ, tartsa őket szobahőmérsékleten (15–30 °C), amíg teljesen ki nem olvadnak, majd rövid ideig keverje (pl. 3–5 másodpercig vortexelje) és utána centrifugálja, hogy a minta teljes térfogata a cső aljára kerüljön.
- A teljes vért molekulárdiagnosztikai tesztmódszerekhez való BD Vacutainer® PPT™ plazma-előkészítő csövekbe vagy EDTA véralvadásgátlót tartalmazó steril csövekbe kell levenni. Kövesse a mintavételi cső gyártójának utasításait. Lásd 1. ábra.
- A molekulárdiagnosztikai tesztmódszerekhez való BD Vacutainer® PPT™ plazma-előkészítő csövekbe vagy EDTA véralvadásgátlót tartalmazó steril csövekbe levett teljes vért 24 órán belül 2 °C és 25 °C között lehet tárolni és/vagy szállítani a plazma-előkészítés előtt. A centrifugálást a gyártó utasításai szerint kell végezni.
- A plazmaminták elválasztásuk után 24 órán át 2 °C és 30 °C között tárolhatók elsődleges vagy másodlagos csőben a következők egyike előtt:
 - Tárolás elsődleges vagy másodlagos csőben legfeljebb 6 napig 2 °C és 8 °C között.
 - Tárolás másodlagos csövekben legfeljebb 6 hónapig ≤ -20 °C-on.
- A plazmaminták ≤ -20 °C hőmérsékleten legfeljebb négy fagyasztás-olvasztás ciklusban maradnak stabilak fagyasztva.
- Ha a mintákat szállítani kell, a minták és kórokozó anyagok szállítására vonatkozó országos és/vagy nemzetközi előírásoknak megfelelően kell csomagolni és címkézni.

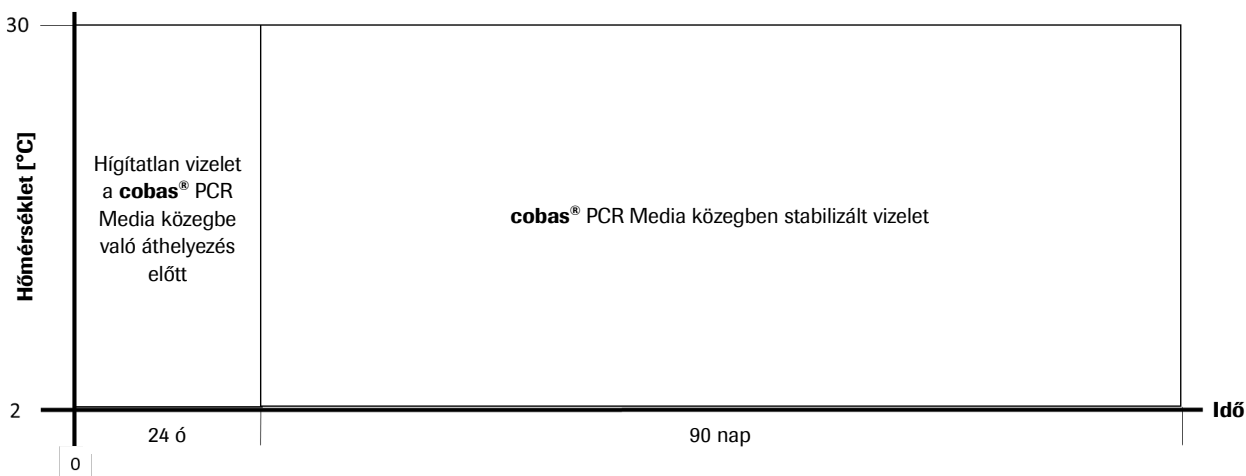
1. ábra Mintatárolási feltételek – EDTA-s plazma



Vizeletminták

- A vizeletmintákat csak a **cobas**® PCR vizeletminta-vevő készlettel vegye le és stabilizálja a **cobas**® BKV teszthez. A **cobas**® BKV tesztet nem validálták egyéb vizeletminta-vételi eszközökkel és közegetípusokkal. Ha a **cobas**® BKV teszthez egyéb vizeletminta-vételi eszközt vagy közegetípust használ, álnegatív, álpozitív és/vagy érvénytelen eredményt kaphat.
- A vizeletmintát azonnal át kell helyezni a **cobas**® PCR Media közeges csőbe (stabilizálni kell). Ha a mintát nem lehet azonnal áthelyezni, 2–30 °C-on tárolható legfeljebb 24 órán át.
A **cobas**® PCR Media közegben stabilizált vizeletminta legfeljebb 90 napig tárolható 2–30 °C-on. Lásd 2. ábra.
- A még nem vizsgált vizeletminták folyadékszintjének a **cobas**® PCR Media tápközegcső ablakában a két fekete vonal között kell lennie. Ha a folyadékszint a vonalak alatt van, a minta levétele nem megfelelően történt és a mintát nem szabad felhasználni a vizsgálathoz.
- Ha nem áll rendelkezésre elégséges térfogatú (4,3 ml) vizeletminta a **cobas**® PCR vizeletmintacsőben való hígításhoz, a mintát manuálisan hígíthatja **cobas**® PCR Media közeggel. A **cobas**® BKV tesztelés előtt a hígítatlan vizeletből legalább 0,5 ml-t manuálisan hígítson (1:1 arányban) **cobas**® PCR Media közeggel.
- A feldolgozott minták keresztszennyezésének elkerülése érdekében a **cobas**® PCR Media közeges mintacsövek tesztelés utáni ismételt lezárásához más színű (színtelen; lásd **További szükséges anyagok**) kupakot használjon.
- Ha további tesztelésre van szükség, ügyeljen rá, hogy legalább 1,2 ml minta maradjon a **cobas**® PCR Media közeges csőben.
- Ha a mintákat szállítani kell, a minták és kórokozó anyagok szállítására vonatkozó országos és/vagy nemzetközi előírásoknak megfelelően kell csomagolni és címkézni.

2. ábra Mintatárolási feltételek – vizelet



Használati utasítás

Megjegyzések az eljárással kapcsolatban

- Lejárat idejük után ne használja a **cobas®** BKV reagenseket, a **cobas®** EBV/BKV kontrollkészletet, a **cobas®** puffer negatívkontroll-készletet vagy a **cobas®** **omni** reagenseket.
- A fogyóeszközöket ne használja újra. Csak egyszeri használatra készültek.
- Gondoskodjon róla, hogy a mintacsövek vonalkódcímkéi láthatóak legyenek az RD5 vagy MPA mintaállványok oldalán található nyílásokon keresztül. A vonalkódok megfelelő specifikációit, valamint a mintacsövek betöltésére vonatkozó további információkat a **cobas®** 5800 rendszer vagy a **cobas®** 6800/8800 rendszerek használati útmutatójában találja.
- A készülékek megfelelő karbantartásának leírását a **cobas®** 5800 rendszer vagy a **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja.

A **cobas®** BKV futtatása a **cobas®** 5800 rendszeren

A **cobas®** BKV minimálisan szükséges mintatérfogata EDTA-s plazma esetén 350 µl (200 µl-es mintafeldolgozási munkafolyamat), stabilizált vizeletminta esetén pedig 550 µl (400 µl-es mintafeldolgozási munkafolyamat). A teszteljárás részletes leírását a **cobas®** 5800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja. Az alábbi 3. ábra összegzi az eljárást.

- A mintákról el kell távolítani a kupakot, és közvetlenül a **cobas®** 5800 rendszeren való feldolgozásra alkalmas állványokra kell helyezni őket.
- Egy futtatásban lehetnek vegyes minták is (plazma, stabilizált vizelet).

Az EDTA-s plazmaminták és a stabilizált vizeletminták feldolgozásakor a **cobas®** BKV felhasználói felületén a 3. ábra, 2. lépés szerint kell kiválasztani a mintatípust.

3. ábra cobas® BKV teszteljárás a cobas® 5800 rendszeren

1	Jelentkezzen be a rendszerbe A rendszer előkészítéséhez nyomja meg a Start gombot
2	Töltse be a mintákat a rendszerbe: <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a mintaállványokat a rendszerbe • A rendszer automatikusan elvégzi az előkészítést • Rendelje meg a vizsgálatokat <ul style="list-style-type: none"> ○ EDTA-s plazmaminták esetén válassza a „Plasma” lehetőséget ○ A cobas® PCR Media közegbe levett vizeletminták esetén válassza a „Urine” (Vizelet) lehetőséget <ul style="list-style-type: none"> ▪ Távolítsa el a cső kupakját ▪ Helyezze át a csövet közvetlenül az állványra
3	Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint: <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t • Töltse be a kontrollok miniállványait • Töltse be a feldolgozóhegyeket • Töltse be az eluálólóhegyeket • Töltse be a feldolgozólemezeket • Töltse be a folyékonyhulladék-lemezeket • Töltse be az amplifikálólemezeket • Töltse be az MGP-kazettát • Töltse fel a mintaoldószert • Töltse fel a lízisreagenst • Töltse fel a mosóreagenst
4	Indítsa a futtatást a felhasználói felület „Start processing” gombjával. Minden későbbi futtatás is automatikusan el fog indulni, hacsak manuálisan nem halasztják őket későbbre
5	Tekintse át és fogadja el az eredményeket
6	Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek Tisztítsa meg a készüléket: <ul style="list-style-type: none"> • Vegye ki az üres kontrollok miniállványait • Vegye ki az üres vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t • Űrítse ki az amplifikálólemez fiókját • Távolítsa el a folyékony hulladékot • Távolítsa el a szilárd hulladékot

A cobas® BKV futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® BKV minimálisan szükséges mintatérfogata EDTA-s plazma esetén 350 µl (200 µl-es mintafeldolgozási munkafolyamat), stabilizált vizeletminta esetén pedig 550 µl (400 µl-es mintafeldolgozási munkafolyamat). A készülék teszteljárásának részletes leírását a cobas® 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja. Az alábbi 4. ábra összegzi az eljárást.

- A mintákról el kell távolítani a kupakot, és közvetlenül a cobas® 6800/8800 rendszereken való feldolgozásra alkalmas állványokra kell helyezni őket.
- Egy futtatásban lehetnek vegyes minták is (plazma, stabilizált vizelet).
- Az EDTA-s plazmaminták és a stabilizált vizeletminták feldolgozásakor a cobas® BKV felhasználói felületén a 4. ábra, 1. lépés szerint kell kiválasztani a mintatípust.

4. ábra cobas® BKV teszteljárás a cobas® 6800/8800 rendszereken

1	<p>Jelentkezzen be a rendszerbe A rendszer előkészítéséhez nyomja meg a Start gombot Rendelje meg a vizsgálatokat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDTA-s plazmaminták esetén válassza a „Plasma” lehetőséget • A cobas® PCR Media közegbe levett vizeletminták esetén válassza a „Urine” (Vizelet) lehetőséget
2	<p>Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a vizsgálat-specifikus reagenskazettát • Töltse be a kontrollkazettákat • Töltse be a pipettahegyeket • Töltse be a feldolgozólemezeket • Töltse be az MGP-reagenst • Töltse be az amplifikálólemezeket • Töltse fel a mintaoldószert • Töltse fel a lízisreagenst • Töltse fel a mosóreagenst
3	<p>Töltse be a mintákat a rendszerbe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cobas® PCR Media közegbe levett elsődleges vizeletminták esetén <ul style="list-style-type: none"> ◦ Távolítsa el a cső kupakját ◦ Helyezze át a csövet közvetlenül az állványra • Töltse be a mintaállványt és a szeparátorhegyes állványokat a mintaadagoló modulba • Ellenőrizze, hogy a mintákat elfogadta-e a szállítómodul
4	<p>Indítsa a futtatást: válassza a „Start manually” (Kézi indítás) gombot a felhasználói felületen, vagy hagyja, hogy a készülék automatikusan induljon 120 perc elteltével vagy amikor a mintacsoport betelik</p>
5	<p>Tekintse át és fogadja el az eredményeket</p>
6	<p>Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek</p> <p>Tisztítsa meg a készüléket:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Távolítsa el az üres kontrollkazettákat • Űrítse ki az amplifikálólemez fiókját • Távolítsa el a folyékony hulladékot • Távolítsa el a szilárd hulladékot

Eredmények

A **cobas**® 5800/6800/8800 rendszerek automatikusan meghatározzák a minták és kontrollok BKV-DNS-koncentrációját. A BKV-DNS-koncentráció mértékegysége a milliliterenkénti nemzetközi egység (IU/ml).

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas**® 5800 rendszeren

- Legalább 72 óránként, valamint minden új készlet-gyártásítétel esetén egy negatív kontrollt [(-) Ctrl] és két pozitív kontrollt, egy alacsony pozitív kontrollt [EBV/BKV L (+) C] és egy magas pozitív kontrollt [EBV/BKV H (+) C] is fel kell dolgozni. A pozitív és/vagy negatív kontrollok feldolgozását gyakrabban is lehet végezni a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint.
- Az eredmény érvényességének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a **cobas**® 5800 rendszer szoftverében és/vagy jelentéseiben.

A **cobas**® 5800 automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív vagy pozitív kontrollok helytelen jelzői alapján.

MEGJEGYZÉS: A **cobas**® 5800 rendszer gyári beállítása szerint (pozitív és negatív) kontrollt kell futtatni minden munkamenetben, de ez ritkább, legfeljebb 72 órás gyakoriságra is állítható a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint. A Roche helyi szerviztechnikusától és/vagy a Roche technikai támogatásától további tájékoztatást kaphat.

Kontrollok eredménye a **cobas**® 5800 rendszeren

A kontrollok eredménye a **cobas**® 5800 szoftverben a „Controls” alkalmazásban jelenik meg.

- Ha a rendszer a kontroll összes targetjét érvényesként jelentette, a „Control Result” (Kontrollereredmény) oszlopban „Valid” (Érvényes) jelzõt kap. Ha a rendszer a kontroll legalább egy targetjét érvénytelenként jelentette, a „Control Result” oszlopban „Invalid” (Érvénytelen) jelzõt kap.
- Az „Invalid” eredményű kontrollok a „Flags” (Jelzők) oszlopban is meg vannak jelölve. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a kontroll miért lett érvénytelen, valamint hogy mit jelent a jelző.
- Ha az egyik kontroll érvénytelen, ismétlje meg az összes kontroll és az összes érintett minta tesztelését.

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas**® 6800/8800 rendszereken

- Minden feldolgozott mintacsoportba tartozik egy negatív kontroll [(-) Ctrl] és két pozitív kontroll, egy alacsony pozitív kontroll [EBV/BKV L (+) C] és egy magas pozitív kontroll [EBV/BKV H (+) C].
- A mintacsoport érvényes eredményének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a **cobas**® 6800/8800 szoftverben és/vagy jelentésben.
- A mintacsoport érvényes, ha a három kontroll egyike sem kapott jelzõt. Egy negatív és két pozitív kontroll van: EBV/BKV L (+) C, EBV/BKV H (+) C. A negatív kontroll eredménye „(-) Ctrl”-ként jelenik meg, az alacsony és magas pozitív kontroll eredménye pedig „EBV/BKV L (+) C” és „EBV/BKV H (+) C”.

A **cobas**® 6800/8800 szoftver automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív és pozitív kontrollok érvénytelensége alapján.

Kontrollok jelzői a cobas® 6800/8800 rendszereken

12. táblázat A negatív és pozitív kontrollok kontrolljelzései

Negatív kontroll	Jelzés	Eredmény	Értelmezés
(-) Ctrl	Q02 (A kontrollcsoport sikertelen)	Invalid	Érvénytelen eredmény, vagy a negatív kontroll számított titereredménye nem negatív.
Pozitív kontroll	Jelzés	Eredmény	Értelmezés
EBV/BKV L (+) C	Q02 (A kontrollcsoport sikertelen)	Invalid	Érvénytelen eredmény vagy az alacsony pozitív kontroll számított titer eredménye nem esik a megadott tartományba.
EBV/BKV H (+) C	Q02 (A kontrollcsoport sikertelen)	Invalid	Érvénytelen eredmény vagy a magas pozitív kontroll számított titer eredménye nem esik a megadott tartományba.

Ha a kontrollmintacsoport érvénytelen, ismételje meg az érintett csoport minden mintájának a tesztelését.

Eredmények értelmezése

Érvényes csoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a **cobas® 5800** rendszer és a **cobas® 6800/8800** rendszerek szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Egy érvényes mintacsoport érvényes és érvénytelen mintaeredményeket is tartalmazhat.

13. táblázat Az egyes targetek eredményének értelmezése

Eredmények	Értelmezés
Target Not Detected	Nincs kimutatható BKV-DNS. Az eredmény a jelentésben „Nincs kimutatható BKV”.
< Titer Min ^a	A számított titer a vizsgálat alsó mennyiségi kvantifikációs határa (LLOQ) alatt van. Az eredmény a jelentésben „A kimutatott BKV titere nem éri el a minimális értéket”. EDTA-s plazma Titer Min = 21,5 IU/ml Vizelet Titer Min = 200 IU/ml
Titer	A számított titer a teszt lineáris tartományába esik: legalább Titer Min, és legfeljebb Titer Max. Az eredmény a jelentésben „Adott titerű BKV mutatható ki”.
> Titer Max ^b	A számított titer a vizsgálat felső mennyiségi kvantifikációs határa (ULOQ) fölött van. Az eredmény a jelentésben „A kimutatott BKV titere meghaladja a maximális értéket”. EDTA-s plazma és vizelet Titer Max = 1,0E+08 IU/ml

^a Ha a mintaeredmény „< Titer Min” (a kimutatott target < az alsó mennyiségi meghatározási határ), a többi klinikai adattal együtt kell értelmezni őket, és nem szabad csak rájuk alapozva kezelési döntéseket hozni.

^b A minta eredménye „> Titer Max” olyan kimutatott BKV-pozitív titert jelent, ami meghaladja a felső mennyiségi kvantifikációs határt (ULOQ). Ha mennyiségi eredményre van szükség egy EDTA-s plazmamintánál, hígítsa az eredeti mintát BKV-negatív humán EDTA-s plazmával, és tesztelje újra. Szorozza meg a mért eredményt a hígítási faktoral.

Eredmények értelmezése a cobas® 5800 rendszeren

A minták eredménye a **cobas**® 5800 szoftverben a „Results” alkalmazásban jelenik meg.

Érvényes mintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a **cobas**® 5800 rendszer szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Az érvényes kontrollmintacsoportoz tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Valid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvényes lett. A sikertelen kontrollmintacsoportoz tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Invalid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvénytelen lett.
- Ha egy minta eredményéhez tartozó kontrollok érvénytelenek, erre utaló jelző kerül a minta eredményéhez a következők szerint:
 - Q05D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen pozitív kontroll miatt
 - Q06D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen negatív kontroll miatt
- Az egyes minták „Results” oszlopban szereplő targeteredményeit a fenti 13. táblázat szerint kell értelmezni.

Ha egy vagy több mintatarget „Invalid” értékű, a **cobas**® 5800 szoftverben jelző szerepel a „Flags” oszlopban. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a mintatarget(ek) miért lett(ek) érvénytelen(ek), valamint hogy mit jelent a jelző.

Eredmények értelmezése a cobas® 6800/8800 rendszereken

Érvényes mintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a **cobas**® 6800/8800 rendszerek szoftverben és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Ha egy minta „Valid” oszlopában „Yes” van, minden kért target eredménye érvényes volt. Ha egy minta „Valid” oszlopában „No” van, lehetséges, hogy további értelmezésre és lépésekre van szükség.
- Az egyes minták targeteredményeit a fenti 13. táblázat szerint kell értelmezni.

Az eljárással kapcsolatos korlátozások

- A **cobas**® BKV tesztet a **cobas**® EBV/BKV kontrollkészlet, a **cobas**® puffer negatívkontroll-készlet, a **cobas**® **omni** MGP reagens, a **cobas**® **omni** lízisreagens, a **cobas**® **omni** mintaoldószer és a **cobas**® **omni** mosóreagens használatával értékelték ki a **cobas**® 5800/6800/8800 rendszereken.
- A megbízható eredmény a megfelelő mintalevételen, -tároláson és -kezelési eljárásokon múlik.
- A tesztet csak EDTA-s plazmával és stabilizált vizelettel való használatra validálták. Más típusú minták tesztelése a **cobas**® BKV tesztel pontatlan eredménnyel járhat. A plazma és a stabilizált vizelet DNS-koncentrációmérési eredményei közvetlenül nem hasonlíthatók össze egymással vagy más mintatípusok eredményeivel.
- A BKV-DNS kimutatását befolyásolhatja a mintavételi mód, a beteggel kapcsolatos tényezők (pl. kor, tünetek jelenléte) és/vagy a fertőzés stádiuma.
- A hígíthatlan vizeletben a BKV-DNS bontódhat, ami hatással lehet a mérési eredményre.¹⁷ A vizeletminta stabilitását a **cobas**® PCR Media közegbe való áttétellel őrizheti meg.

- A BKV-DNS-teszt mennyiségi eredményeinek eltérését vizelet esetén mintastabilitási kísérletek során figyelték meg különféle időpontokban végrehajtott mintavételek (hígítatlan vizelet), valamint egy mintából különböző aliquotok (hígítatlan vizelet és **cobas**® PCR Media közegben stabilizált vizelet) eredményeinek összehasonlításával.
- A vizeletből végzett BKV-DNS-teszt eredményeit ezen korlátozások miatt körültekintően kell értelmezni a klinikai és a többi laboratóriumi eredmény figyelembe vételével, és önmagukban nem lehetnek kezelési döntések alapjai.
- A vizeletben a BKV-DNS nagy koncentrációban lehet jelen, és fennáll a szennyeződés átvitelének kockázata.¹⁸
- Mint minden molekuláris teszt esetén, a **cobas**® BKV targetrégióiban előforduló mutációk is hatással lehetnek a primerek és/vagy próbák kötődésére, ami miatt a vírus mennyiségi meghatározási eredménye a valósnál alacsonyabb lehet, vagy a vírus kimutatása sikertelen lehet.
- A technológiák különbözősége miatt javasolt, hogy az egyik technológiáról a másikra áttéréskor a felhasználók végezzenek korrelációs laboratóriumi vizsgálatokat, hogy a technológiák közötti különbség minősíthető legyen. A felhasználóknak a helyi specifikus irányelveket/eljárásokat kell követniük.
- A **cobas**® BKV tesztnek nem célja a BKV vérben vagy vértermékekben való szűrése.

A nem klinikai teljesítmény értékelése

Az EDTA-s plazmás mintatípus fontosabb teljesítményjellemzői a cobas® 6800/8800 rendszereken

Kimutatási határ (LoD) – WHO nemzetközi standard

A cobas® BKV kimutatási határát a WHO nemzetközi standardjával végzett sorozathígítás elemzésével határozták meg. A WHO NIBSC-től származó (NIBSC 14/212) 1. nemzetközi BKV-standardját oltották BKV-negatív humán EDTA-s plazmába. Hat koncentrációsintből és egy referenciamintából álló paneleket teszteltek a cobas® BKV reagensek három gyártási tételével, több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken.

Az EDTA-s plazmából származó eredményeket a 14. táblázatban – 16. táblázatban tartalmazza. A vizsgálat szerint a legkevésbé érzékeny gyártási tételnél a PROBIT elemzés 95%-os találati arányt 21,5 IU/ml koncentráció mellett adott, és a 95%-os konfidenciaintervallum 16,3–32,4 IU/ml volt EDTA-s plazma esetén. \geq 95%-os találati arányt legalább 19,0 IU/ml koncentrációnál figyeltek meg EDTA-s plazmánál.

14. táblázat Kimutatási határ EDTA-s plazmában, 1. gyártási tétel

Bemeneti titer koncentrációja (BKV-DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
80,0	63	63	100,0
38,0	63	63	100,0
19,0	63	60	95,2
9,5	63	46	73,0
4,75	63	36	57,1
2,38	63	23	36,5
0	62	0	0,0
LoD PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	21,5 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 16,3–32,4 IU/ml		

15. táblázat Kimutatási határ EDTA-s plazmában, 2. gyártási tétel

Bemeneti titer koncentrációja (BKV-DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
80,0	62	62	100,0
38,0	63	63	100,0
19,0	63	61	96,8
9,5	63	48	76,2
4,75	63	34	54,0
2,38	62	23	37,1
0	62	0	0,0
LoD PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	19,7 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 15,0–29,2 IU/ml		

16. táblázat Kimutatási határ EDTA-s plazmában, 3. gyártási tétel

Bemeneti titer koncentrációja (BKV-DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
80,0	63	63	100,0
38,0	63	63	100,0
19,0	63	60	95,2
9,5	63	50	79,4
4,75	63	35	55,6
2,38	63	22	35,0
0	63	0	0,0
LoD PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	19,3 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 14,8–28,5 IU/ml		

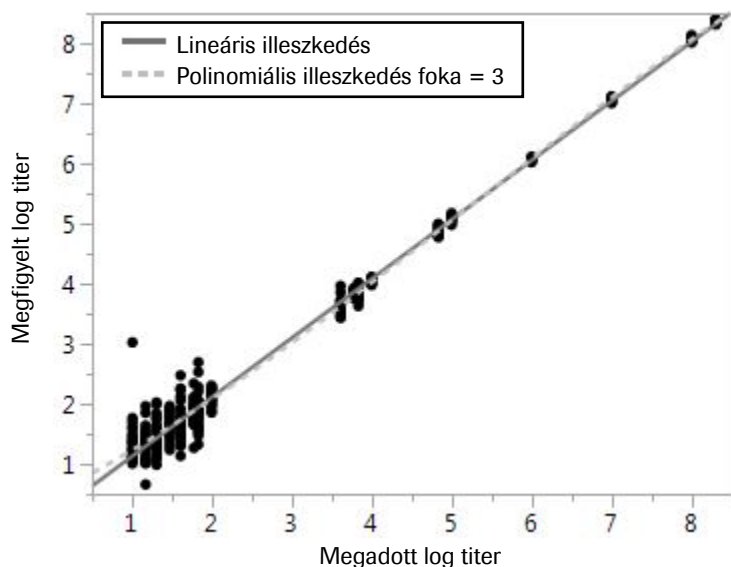
Lineáris tartomány

A cobas® BKV teszt linearitását 18 paneltagból álló hígítási sorozat elemzésével végezték, ahol a BKV-DNS Ib alcsoport fedte a teszt lineáris tartományát. Magas titerű lambda DNS-törzsből készítettek 11 paneltagot, amely lefedte a teljes lineáris tartományt. Egy klinikai mintából készítettek hét paneltagot, amelyek a lineáris tartomány középső és alsó részét fedték.

Minden paneltagot 36 ismétléssel tesztelték a cobas® BKV reagens három gyártási tételével; az eredményeket a 5. ábra tartalmazza.

A cobas® BKV lineárisnak bizonyult 1,01E+01 és 1,97E+08 IU/ml között, és az abszolút eltérés a jobban illeszkedő nemlineáris regressziótól nem haladta meg a $\pm 0,1 \log_{10}$ értéket humán EDTA-s plazmában (lásd 5. ábra). A lineáris tartományban a teszt pontossága $\pm 0,2 \log_{10}$ értéken belül volt.

5. ábra A lineáris tartomány meghatározása EDTA-s plazmában



Pontosság – laboratóriumon belül

A **cobas**® BKV pontosságát magas titerű BKV-DNS (Ib alcsoport) sorozathígításai elemzésével határozták meg BKV-negatív EDTA-s plazmában. Öt hígítási szintet vizsgáltak szintenként 72 ismétléssel a **cobas**® BKV tesztreagensek három gyártási tételével, négy készüléken és két kezelővel, 12 napon keresztül. Minden mintát végigvittek a teljes **cobas**® BKV eljárás a teljesen automatizált **cobas**® 6800/8800 rendszereken. Ezért az itt közölt pontosság a vizsgálati eljárás valamennyi aspektusát reprezentálja. Az eredményeket a 17. táblázatban tartalmazza.

A **cobas**® BKV nagy pontosságot mutatott a reagensek három gyártási tételén az 9,83E+01 IU/ml – 9,83E+05 IU/ml koncentrációtartományban.

17. táblázat A **cobas**® BKV laboratóriumi pontosságán belül*

Névleges koncentráció [IU/ml]	Megadott koncentráció [IU/ml]	EDTA-s plazma			
		1. tétel	2. tétel	3. tétel	Összes gyártási tétel
		SD	SD	SD	Poolozott SD
1,00E+06	9,83E+05	0,02	0,02	0,04	0,03
1,00E+05	9,83E+04	0,03	0,04	0,04	0,04
1,00E+04	9,83E+03	0,04	0,05	0,03	0,04
6,00E+03	5,90E+03	0,03	0,05	0,03	0,04
1,00E+02	9,83E+01	0,09	0,11	0,11	0,11

* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és \log_{10} transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

Altípusok ellenőrzése

A **cobas**® BKV teljesítményét a BKV I. (Ia és Ic alcsoportok), II., III. és IV. típusain a következő módszerekkel értékelték ki:

- A kimutatási határ ellenőrzése
- A lineáris tartomány ellenőrzése

A kimutatási határ ellenőrzése az I. (Ia és Ic alcsoportok), II. III. és IV. altípusokon

Az öt különböző altípusba/alcsoportba (Ia, Ic, II., III. és IV.) tartozó BKV-DNS-t hígítottak három különböző koncentrációsinten BKV-negatív EDTA-s plazmában. A találati arány megállapítását minden szint esetén 63 ismétléssel végezték. A tesztelést a **cobas**® BKV reagensek három gyártási tételével végezték több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken. Az eredmények szerint a **cobas**® BKV $\geq 95\%$ -os találati aránnyal mutatta ki a BKV-DNS öt különböző altípusát/alcsoportját 21,5 IU/ml koncentrációnál.

A lineáris tartomány ellenőrzése az I. (Ia és Ic alcsoportok), II., III. és IV. altípusokon

A **cobas**® BKV altípusok/alcsoportok linearitási vizsgálatában használt hígítási sorozat nyolc paneltagból áll, amelyek a teszt lineáris tartományát fedték le. A tesztelést a **cobas**® BKV reagens három gyártási tételével végezték; szintenként 12 ismétlést teszteltek EDTA-s plazmában.

A **cobas**® BKV lineáris tartományát mind az öt különböző altípusra/alcsoportra (Ia, Ic, II., III. és IV.) ellenőrizték.

Specifititás

A **cobas**® BKV specifitását különböző donoroktól származó BKV-negatív EDTA-s plazmaminták elemzésével határozták meg. 104 különböző EDTA-s plazmamintát teszteltek a **cobas**® BKV reagensek három gyártási tételével. A teszt szerint valamennyi minta negatív volt BKV-DNS-re. A tesztpanelben a **cobas**® BKV specifitása 100% volt (97,16% értékű alsó egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum).

Analitikai specifititás

A **cobas**® BKV analitikai specifitását mikroorganizmusok paneljének tesztelésével állapították meg baktériumok és élesztőgombák esetén 1,00E+06 egység/ml (CFU/ml, sejt/ml, CCU/ml, IFU/ml), vírusok esetén 1,00E+05 egység/ml – 1,00E+06 egység/ml (kópia/ml, TCID₅₀/ml, IU/ml, sejt/ml) koncentrációban. A mikroorganizmusokat BKV-DNS-re negatív humán EDTA-s plazmába hígították, valamint 100 IU/ml koncentrációban BKV-DNS-t tartalmazó humán EDTA-s plazmába. A tesztelt organizmusokat a 18. táblázatban tartalmazza. Minden mintát három ismétlésben teszteltek. A nem BKV kórokozók egyike sem zavarta a teszt teljesítményét a vizsgált koncentrációban. Minden BKV-target nélküli mikroorganizmus-mintára negatív eredményt kaptak a **cobas**® BKV teszttel, és minden BKV-targetet tartalmazó mikroorganizmus-mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan keresztreakáló organizmusokat tartalmazó pozitív BKV-minták mindegyikének az átlagos log₁₀ titer értéke $\pm 0,5$ log₁₀ eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos log₁₀ titeréhez képest.

18. táblázat Keresztreaktivitásra vizsgált mikroorganizmusok

Vírusok	Baktériumok	Sarjadzógomba
Adenovírus 5-ös típus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Cytomegalovírus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Epstein-Barr-vírus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatitis B vírus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatitis C vírus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes simplex vírus 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes simplex vírus 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Humán herpeszvírus 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Humán herpeszvírus 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Humán herpeszvírus 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Humán immundeficiencia vírus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Humán immundeficiencia vírus 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Humán papillomavírus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC vírus	<i>Salmonella enterica</i>	-
Parvovírus B19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
SV40	-	-
Varicella-zoster vírus	-	-

Analitikai specificitás – zavaró anyagok

Magas triglicerid (33 g/l), konjugált bilirubin (0,2 g/l), nem konjugált bilirubin (0,2 g/l), albumin (60 g/l), hemoglobin (2 g/l) és humán DNS (2 mg/l) tartalmú mintákat teszteltek BKV-DNS jelenlétében (100 IU/ml), illetve hiányában.

A vizsgált endogén anyagok nem mutattak zavaró hatást a **cobas**® BKV teszt teljesítményével.

A 19. táblázatban felsorolt gyógyszervegyületeket is vizsgálták a C_{max} háromszorosánál, BKV-DNS jelenlétében, illetve hiányában.

A vizsgálat minden potenciálisan zavaró anyagról kimutatta, hogy nincs hatással a teszt teljesítményére. A **cobas**® BKV tesztel minden BKV-target nélküli mintára negatív eredményt kaptak, és minden BKV-targetet tartalmazó mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan zavaró anyagokat tartalmazó pozitív BKV-minták mindegyikének az átlagos \log_{10} titer értéke $\pm 0,5 \log_{10}$ eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos \log_{10} titeréhez képest.

19. táblázat A **cobas**® BKV teszt BKV-DNS mennyiségi meghatározását esetlegesen zavaró gyógyszervegyületek vizsgálata

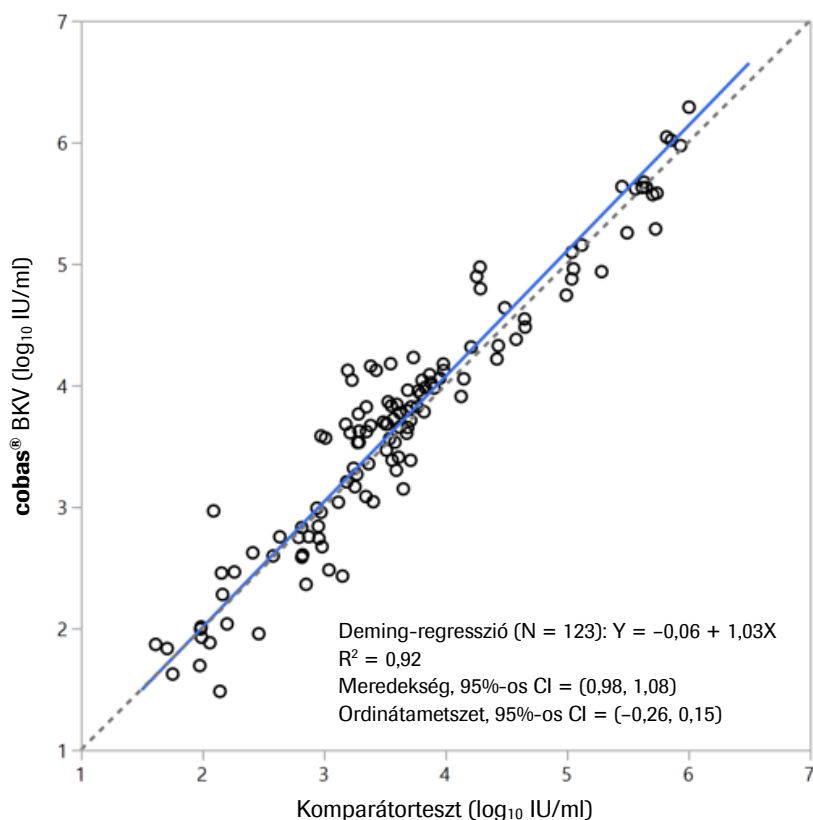
Gyógyszerosztály	Gyógyszer generikus neve	
Antimikrobiális	Cefotetan	Sulfamethoxazol
	Kálium-klavulanát	Ticarcillin dinátrium
	Flukonazol	Trimethoprim
	Piperacillin	Vancomycin
	Tazobactam nátrium	Mikafungin
Herpes vírusok kezelésére szolgáló vegyületek	Ganciclovir	Cidofovir
	Valganciclovir	Foscarnet
	Acyclovir	Letermovir
Immunszuppresszív szerek	Azathioprin	Prednizon
	Cyclosporin	Sirolimus
	Everolimus	Tacrolimus
	Mycophenolát mofetil	Mikofenolsav

Módszerkorreláció

A **cobas**® BKV teljesítményét komparátorvizsgálat eredményével összehasonlítva állapították meg BKV-fertőzött betegek EDTA-s plazmájának elemzésével. A mindkét teszt mennyiségi meghatározási tartományába eső EDTA-s plazmamintákat egy ismétléssel tesztelték. Deming-regressziós analízist végeztek.

A Deming-regresszióanalízis eredményeit a 6. ábra tartalmazza.

6. ábra A cobas® BKV regressziós analízise komparátorteszthez képest



Teljes rendszerhiba

A cobas® BKV teljes rendszerhiba-arányát BKV-pozitív klinikai mintával oltott EDTA-s plazma 100 ismétlésének tesztelésével határozták meg. Ezeket a mintákat a kimutatási határ háromszorosának megfelelő koncentráción vizsgálták ($3 \times \text{LoD}$).

A vizsgálat eredményei szerint az összes ismétlés teszteredménye érvényes és a BKV targetre pozitív volt, vagyis a teljes rendszerhiba aránya 0% (2,95%-os felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum).

Keresztszennyeződés

A cobas® BKV keresztszennyeződési arányát egy BKV-negatív mátrixminta 240 ismétlésével és egy magas titerű (kb. $2,00E+07$ IU/ml) BKV-DNS-minta 225 ismétlésével határozták meg. Összesen öt futtatást végeztek pozitív és negatív mintákkal, sakktáblaszerű konfigurációban.

A negatív minták mind a 240 ismétlése negatív volt, vagyis a keresztszennyeződési arány 0% (egyoldali, felső, 1,24% értékű 95%-os konfidenciaintervallum).

A cobas® 6800/8800 rendszereken történő feldolgozás legfontosabb teljesítményjellemzői vizelet-mintatípus esetén

Kimutatási határ (LoD) – WHO nemzetközi standard

A cobas® BKV kimutatási határát a WHO nemzetközi standardjával végzett sorozathígítás elemzésével határozták meg. A WHO NIBSC-től származó (NIBSC 14/212) 1. nemzetközi BKV-standardját oltották BKV-negatív, cobas® PCR Media közegben stabilizált egyesített vizeletmintába. Hat koncentrációsintből és egy referenciamintából álló paneleket teszteltek a cobas® BKV reagensek három gyártási tételével, több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken.

A cobas® PCR Media közegben stabilizált egyesített vizeletminta eredményeit a 20. táblázat – 22. táblázat táblázatok tartalmazzák. A vizsgálat szerint a legkevésbé érzékeny gyártási tételnél a PROBIT elemzés 95%-os találati arányt 12,2 IU/ml koncentráció mellett adott, és a 95%-os konfidenciaintervallum 9,2–18,3 IU/ml volt hígítatlan vizelet esetén. \geq 95%-os találati arányt legalább 10,0 IU/ml koncentrációnál figyeltek meg hígítatlan vizeletnél.

20. táblázat Kimutatási határ vizeletben, 1. gyártási tétel

Bemeneti titer koncentrációja (BKV-DNS, IU/ml)*	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
40,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	60	95,2
5,0	63	47	74,6
2,5	63	25	39,7
1,25	63	26	41,3
0	63	0	0,0
LoD PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	12,2 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 9,2–18,3 IU/ml		

* cobas® PCR Media közegben stabilizált vizeletminták tesztelése. Bemeneti titerkoncentráció a hígítatlan vizelethez használt számításokhoz.

21. táblázat Kimutatási határ vizeletben, 2. gyártási tétel

Bemeneti titer koncentrációja (BKV-DNS, IU/ml)*	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
40,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	60	95,2
5,0	63	42	66,7
2,5	63	32	50,8
1,25	63	17	27,0
0	63	0	0,0
LoD PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	11,9 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 9,2–17,3 IU/ml		

* cobas® PCR Media közegben stabilizált vizeletminták tesztelése. Bemeneti titerkoncentráció a hígítatlan vizelethez használt számításokhoz.

22. táblázat Kimutatási határ vizeletben, 3. gyártási tétel

Bemeneti titer koncentrációja (BKV-DNS, IU/ml)*	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
40,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	61	96,8
5,0	63	46	73,0
2,5	63	39	61,9
1,25	63	19	30,2
0	63	0	0,0
LoD PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	10,1 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 7,8–14,7 IU/ml		

* cobas® PCR Media közegben stabilizált vizeletminták tesztelése. Bemeneti titerkoncentráció a hígítatlan vizelethez használt számításokhoz.

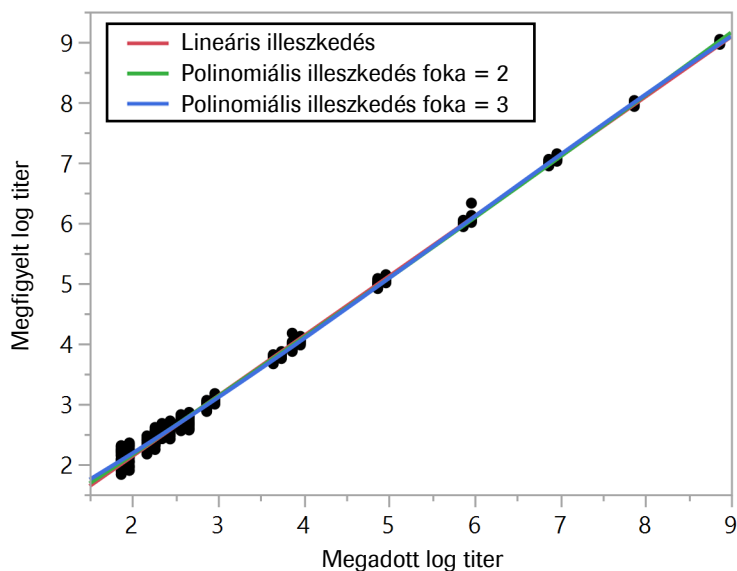
Lineáris tartomány

A cobas® BKV teszt linearitását 10 paneltagból álló hígítási sorozat elemzésével végezték, ahol a klinikai minta (BKV, Ib alcsoport) fedte a teszt lineáris tartományát. Magas titerű lambda DNS-törzsből készítettek 12 paneltagot, amely lefedte a teljes lineáris tartományt.

Minden paneltagot 36 ismétléssel tesztelték a cobas® BKV reagens három gyártási tételével; az eredményeket a 7. ábra tartalmazza.

A cobas® BKV lineárisnak bizonyult 7,41E+01 és 7,41E+08 IU/ml között, és az abszolút eltérés a jobban illeszkedő nemlineáris regressziótól nem haladta meg a $\pm 0,1 \log_{10}$ értéket cobas® PCR Media közegben stabilizált egyesített vizeletmintáknál (lásd 7. ábra). A lineáris tartományban a teszt pontossága $\pm 0,2 \log_{10}$ értéken belül volt.

7. ábra A lineáris tartomány meghatározása vizeletben



Pontosság – laboratóriumon belül

A **cobas**® BKV pontosságát magas titerű BKV-DNS (Ib alcsoport) sorozathígításai elemzésével határozták meg BKV-negatív, **cobas**® PCR Media közegben stabilizált egyesített vizeletmintában. Öt hígítási szintet vizsgáltak szintenként 72 ismétléssel a **cobas**® BKV tesztreagensek három gyártási tételével, két készüléken és két kezelővel, 12 napon keresztül. Minden mintát végigvittek a teljes **cobas**® BKV eljárás a teljesen automatizált **cobas**® 6800/8800 rendszereken. Ezért az itt közölt pontosság a vizsgálati eljárás valamennyi aspektusát reprezentálja. Az eredményeket a 23. táblázatban tartalmazza.

A **cobas**® BKV nagy pontosságot mutatott a reagensek három gyártási tételén a 7,41E+02 IU/ml – 7,41E+05 IU/ml koncentrációtartományban.

23. táblázat A **cobas**® BKV laboratóriumi pontosságán belül*

Névleges koncentráció [IU/ml]	Megadott koncentráció [IU/ml]	cobas® PCR Media közegben stabilizált vizelet			
		1. tétel	2. tétel	3. tétel	Összes gyártási tétel
		SD	SD	SD	Poolozott SD
1,00E+06	7,41E+05	0,02	0,02	0,02	0,02
1,00E+05	7,41E+04	0,02	0,03	0,02	0,03
1,00E+04	7,41E+03	0,03	0,03	0,03	0,03
6,00E+03	4,44E+03	0,04	0,03	0,04	0,03
1,00E+03	7,41E+02	0,05	0,05	0,04	0,05

* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és \log_{10} transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstétellel.

Altípusok ellenőrzése

A **cobas**® BKV teljesítményét a BKV I. (Ia és Ic alcsoportok), II., III. és IV. típusain a következő módszerekkel értékelték ki:

- A kimutatási határ ellenőrzése
- A lineáris tartomány ellenőrzése

A kimutatási határ ellenőrzése az I. (Ia és Ic alcsoportok), II. III. és IV. altípusokon

Az öt különböző altípusba/alcsoportba (Ia, Ic, II., III. és IV.) tartozó BKV-DNS-t hígítottak három különböző koncentrációsinten BKV-negatív, **cobas**® PCR Media közegben stabilizált egyesített vizeletmintában. A találati arány megállapítását minden szint esetén 63 ismétléssel végezték. A tesztelést a **cobas**® BKV reagensek három gyártási tételével végezték több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken. Az eredmények szerint a **cobas**® BKV $\geq 95\%$ -os találati aránnyal mutatta ki a BKV-DNS öt különböző altípusát/alcsoportját 12,2 IU/ml koncentrációnál.

A lineáris tartomány ellenőrzése az I. (Ia és Ic alcsoportok), II., III. és IV. altípusokon

A **cobas**® BKV altípusok/alcsoportok linearitási vizsgálatában használt hígítási sorozat nyolc paneltagból áll, amelyek a teszt lineáris tartományát fedték le. A tesztelést a **cobas**® BKV reagens három gyártási tételével végezték; szintenként 12 ismétlést teszteltek a **cobas**® PCR Media közegben stabilizált vizeletmintában.

A **cobas**® BKV lineáris tartományát mind az öt különböző altípusra/alcsoportra (Ia, Ic, II., III. és IV.) ellenőrizték.

Specifititás

A **cobas**® BKV specifitását különböző donoroktól származó BKV-negatív, **cobas**® PCR Media közegben stabilizált vizeletminták elemzésével határozták meg. Száz különböző vizeletmintát teszteltek a **cobas**® BKV reagensek három gyártási tételével. A teszt szerint valamennyi minta negatív volt BKV-DNS-re. A tesztpanelben a **cobas**® BKV specifitása 100% volt (97,05% értékű alsó egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum).

Analitikai specifititás

A **cobas**® BKV analitikai specifitását mikroorganizmusok paneljének tesztelésével állapították meg baktériumok és élesztőgombák esetén 1,00E+06 egység/ml – 2,00E+06 egység/ml (CFU/ml, sejt/ml, CCU/ml, IFU/ml), vírusok esetén 1,00E+05 egység/ml (kópia/ml, TCID₅₀/ml, IU/ml, sejt/ml) koncentrációban. A mikroorganizmusokat BKV-DNS-re negatív vizeletbe hígították, valamint 600 IU/ml koncentrációban BKV-DNS-t tartalmazó vizeletbe. A tesztelt organizmusokat a 24. táblázatban tartalmazza. Minden mintát három ismétlésben teszteltek. A nem BKV kórokozók egyike sem zavarta a teszt teljesítményét a vizsgált koncentrációban. Minden BKV-target nélküli mikroorganizmus-mintára negatív eredményt kaptak a **cobas**® BKV teszttel, és minden BKV-targetet tartalmazó mikroorganizmus-mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan keresztreakáló organizmusokat tartalmazó pozitív BKV-minták mindegyikének az átlagos log₁₀ titer értéke $\pm 0,5$ log₁₀ eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos log₁₀ titeréhez képest.

24. táblázat Keresztreaktivitásra vizsgált mikroorganizmusok

Vírusok	Baktériumok	Baktériumok	Sarjadzógomba
Herpes simplex vírus 2	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
Humán papillomavírus 16	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida glabrata</i>
-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
-	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Candida tropicalis</i>
-	<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus bovis</i>	-
-	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
-	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus oralis/viridans</i>	-
-	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	-
-	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
-	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-
-	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	-
-	<i>Lactobacillus crispatus</i>	-	-
-	<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-
-	<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-
-	<i>Lactobacillus jensenii</i>	-	-
-	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	-	-
-	<i>Morganella morganii</i>	-	-

Analitikai specificitás – zavaró anyagok

A következő anyagokat emelkedett szinten tartalmazó mintákat BKV-DNS jelenlétében (600 IU/ml) és hiányában tesztelték: albumin (0,5% m/V), konjugált bilirubin (1% m/V), glükóz (1% m/V), perifériás vér mononukleáris sejtjei (1,00E+06 sejt/ml), nyák (1 db nyákos vattapálca 4,3 ml mintában), savas kémhatás (pH 4), lúgos kémhatás (pH 9), ondó (1 db ondós vattapálca 4,3 ml mintában), nátrium (300 mEq/l) és teljes vér (10% V/V). A vizsgált endogén anyagok nem mutattak zavaró hatást a **cobas**® BKV teszt teljesítményével.

A 25. táblázatban felsorolt gyógyszervegyületeket is vizsgálták BKV-DNS jelenlétében, valamint hiányában.

A vizsgálat a hintőpor kivételével minden potenciálisan zavaró anyagról kimutatta, hogy nincs hatással a teszt teljesítményére. A hintőpor $\leq 0,05\%$ -os koncentrációban nem zavarta a **cobas**® BKV teszt teljesítményét. A **cobas**® BKV teszttel minden BKV-target nélküli mintára negatív eredményt kaptak, és minden BKV-targetet tartalmazó mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan zavaró anyagokat tartalmazó pozitív BKV-minták mindegyikének az átlagos \log_{10} titer értéke $\pm 0,5 \log_{10}$ eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos \log_{10} titeréhez képest.

25. táblázat A cobas® BKV teszt BKV-DNS mennyiségi meghatározását esetlegesen zavaró gyógyszervegyületek vizsgálata

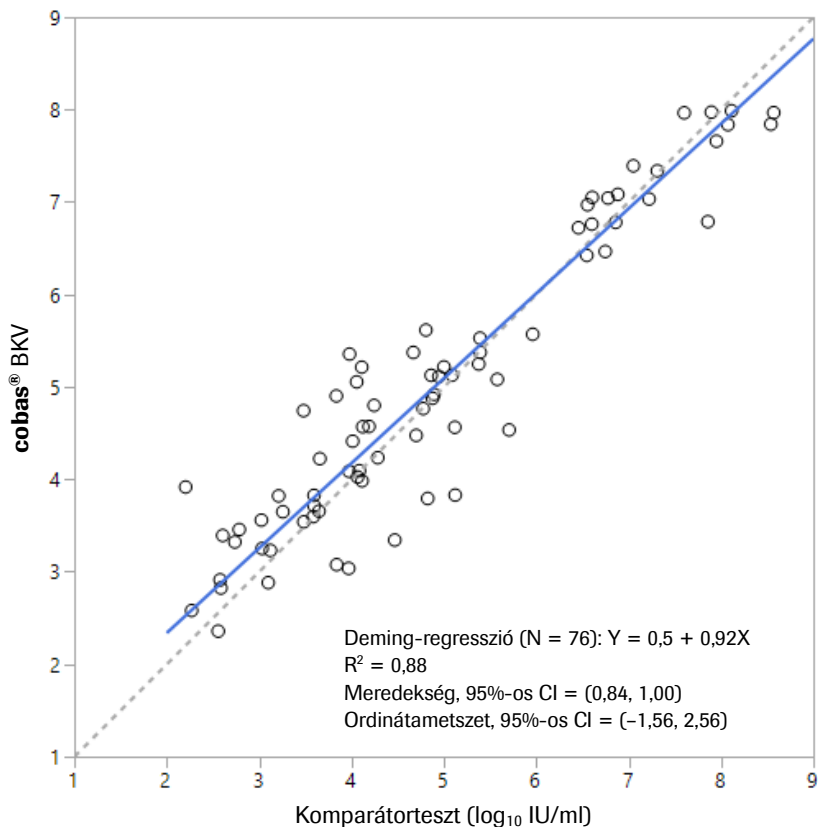
Gyógyszerosztály	Hatóanyag	Koncentráció	Gyógyszer generikus neve
Antimikrobiális	Klotrimazol	100 µg/ml	Gyne-Lotrimin 7
	Metronidazol	701 µmol/l	Arilin rapid Hüvelykúpok Vagi Metro krém Nidazea gél
Ösztrogén szteroid hormon	Ösztradiol	4,41 nmol/l	Estrace
Fájdalomcsillapítók	Fenazopiridin-hidroklorid	200 µg/ml	Fenazopiridin
	Acetaminofen	1324 µmol/l	Acetaminofen
Sikosító	Propilén-glikol	1000 µg/ml	K-Y UltraGel
NSAID (nemszteroid gyulladásgátló)	Acetilszalicilsav	3,62 mmol/l	Acetilszalicilsav
	Naproxén	2170 µmol/l	Naproxén
	Ibuprofen	2425 µmol/l	Ibuprofen
Nincs	Zsírkő	0,05% (m/V)	Hintőpor

Módszerkorreláció

A cobas® BKV teljesítményét komparátorvizsgálat eredményével összehasonlítva állapították meg BKV-fertőzött betegek vizeletének elemzésével. Mindkét teszt mennyiségi meghatározási határai közé eső vizeletmintákat teszteltek egy ismétléssel. Deming-regressziós analízist végeztek.

A Deming-regresszióanalízis eredményeit a 8. ábra tartalmazza.

8. ábra A cobas® BKV regressziós analízise komparátorteszthez képest



Keresztszennyeződés

A cobas® BKV keresztszennyeződési arányát egy BKV-negatív mátrixminta 240 ismétlésével és egy magas titerű (kb. $1,00E+09$ IU/ml) BKV-DNS-minta 225 ismétlésével határozták meg. Összesen öt futtatást végeztek pozitív és negatív mintákkal, sakktáblaszerű konfigurációban.

A negatív minták mind a 240 ismétlése negatív volt, vagyis a keresztszennyeződési arány 0,0% (egyoldali, felső, 1,24% értékű 95%-os konfidenciaintervallum).

Klinikai teljesítmény értékelése a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® BKV reprodukálhatósága EDTA-s plazmás mintatípus esetén

A cobas® BKV reprodukálhatóságát többféle olyan tényező (pl. reagensek gyártási tétele, teszt helyszíne, mintacsoportok és tesztelési napok) kombinációival vizsgálták, amelyek hatással lehetnek a rutin klinikai tesztek jelentett eredményeire. A vizsgálatot 3 tesztelészínen, a reagensek 3 gyártási tételével, pozitív és negatív mintákból álló mintapanellel végezték, ami koncentrációként összesen 270 tesztet eredményezett (a kontrollokon felül). A panelek alapja EDTA-s, BKV VCA IgG-re negatív plazma volt, és ezeket tesztelték BKV-re a plazmából felszabaduló nukleinsavak protokolljával. Egyes paneleket a WHO egyik nemzetközi BKV-standardjával oltották, másokat BKV Ib genotípussal (ez a leggyakoribb) tenyésztett virális DNS-ből. Mindegyik helyszínen két kezelő tesztelte mindegyik gyártási tételt 5 napon át. Naponta két futtatást végeztek (1 futtatás = 1 mintacsoport; 1 mintacsoport = 1 panel + 3 kontroll), és minden futtatásban minden paneltag 3-3 ismétlése szerepelt. A kiértékelés eredményeit a 26. táblázat tartalmazza.

26. táblázat A teljes variancia (%TV) és a teljes pontossági szórás (SD) százalékaránya, valamint a BKV-DNS-koncentráció lognormális variációs együtthatója (CV%; \log_{10} IU/ml) pozitív paneltagonként

Várt BKV-DNS-koncentráció (\log_{10} IU/ml)	A BKV-DNS megfigyelt átlagos ^a koncentrációja (\log_{10} IU/ml)	Tesztek száma ^b	Tétel %TV ^c (CV%) ^d	Hely %TV ^c (CV%) ^d	Nap/kezelő %TV ^c (CV%) ^d	Futás %TV ^c (CV%) ^d	Futáson belül %TV ^c (CV%) ^d	Összes pontosság SD ^e	Teljes precizitás, lognormális CV (%) ^d
1,81	1,74	270	9% (20,63)	6% (17,69)	0% (0,00)	7% (19,15)	78% (68,05)	0,304	79,43
3,70	3,52	270	10% (9,79)	10% (9,57)	14% (11,44)	25% (15,16)	40% (19,38)	0,131	30,91
4,70	4,51	270	3% (4,42)	24% (13,46)	0% (0,00)	56% (20,58)	17% (11,27)	0,118	27,71
5,70	5,54	270	7% (5,66)	28% (11,50)	0% (0,00)	40% (13,85)	25% (10,84)	0,094	21,94
7,70	7,62	269	4% (3,27)	49% (11,00)	0% (0,00)	13% (5,60)	34% (9,10)	0,068	15,74

^a SAS MIXED eljárással számítva.

^b Kimutatható DNS-szintet eredményező érvényes tesztek száma.

^c %TV = a teljes variancia százalékos aránya.

^d CV% = lognormális százalékos relatív szórások = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^e A SAS MIXED eljárás szerinti teljes változékonyságból számítva.

Megjegyzés: A táblázat csak a kimutatható DNS-szintű eredményeket tartalmazza. SD = szórás. CV = relatív szórás; BKV = BK vírus.

A cobas® BKV elfogadható klinikai reprodukálhatóságot mutatott a lineáris tartomány összes koncentrációjánál. Ezenfelül a rendszer 100%-ban kimutatta az alsó mennyiségi meghatározási határ háromszorosának megfelelő koncentrációjú mintákat. A cobas® 6800 és a cobas® 8800 rendszerek hasonlóan moduláris kialakításúak, és a cobas® BKV teszt szempontjából ekvivalensnek bizonyultak. Az összes becsült 95%-os konfidenciahatár (CL) $\pm 0,84 \log_{10}$ IU/ml-en belül volt egy-egy alanytól származó minta két mérésénél, ami arra utal, hogy a teszt ki tudja mutatni a BKV-DNS-szintek klinikailag releváns változásait.

A negatív paneltagok cobas® 6800/8800 rendszereken végzett, összesen 270 érvényes tesztjénél minden minta eredménye „Target Not Detected” lett, vagyis a negatív megfelelési arány (NPA) 100% volt 98,6–100%-os pontos 95%-os CI-nél.

A cobas® BKV teljesítménye EDTA-s plazmás mintatípus esetén

A cobas® BKV klinikai teljesítményét tovább vizsgálták három helyszínen. BKV-vel fertőzött és nem fertőzött betegektől származó (hígítatlan és hígított) klinikai mintákat, valamint tenyésztett BKV vírussal oltott mesterséges EDTA-s plazmaminták BKV-DNS-szintjét mérték, majd összehasonlították egy már bizonyított, laboratóriumban fejlesztett nukleinsavteszt eredményével („komparátor BKV-LDT”-vel). A cobas® BKV-val, valamint a komparátor BKV teszttel vizsgált összes mintából 550 db (217 hígítatlan és 303 hígított minta 129 transzplantált alanytól és 30 mesterséges minta) volt érvényes mindkét teszt szerint, és volt kiértékelhető a klinikai konkordanciaelemzéshez (27. táblázat).

27. táblázat Konkordanciaelemzés a cobas® BKV és a komparátor LDT között az összes minta BKV-DNS-szintjének tekintetében

cobas® BKV (log ₁₀ IU/ml)	Komparátor BKV-LDT (log ₁₀ IU/ml) Target Not Detected	Komparátor BKV-LDT (log ₁₀ IU/ml) < LLoQ (< 2,3)	Komparátor BKV-LDT (log ₁₀ IU/ml) 2,3– < 3,0	Komparátor BKV-LDT (log ₁₀ IU/ml) 3,0– < 3,7	Komparátor BKV-LDT (log ₁₀ IU/ml) 3,7–4,4	Komparátor BKV-LDT (log ₁₀ IU/ml) > 4,4	Össze- sen
Target Not Detected	107	7	5	0	0	0	119
< LLoQ (< 2,3)	23	51	39	0	0	0	113
2,3– < 3,0	0	3	40	62	1	0	106
3,0– < 3,7	0	0	1	71	42	0	114
3,7–4,4	0	0	0	0	26	26	52
> 4,4	0	0	0	0	1	45	46
Összesen	130	61	85	133	70	71	550
Oszlop egyezése (%)	(130/130) 100,0%	(61/61) 100,0%	(80/85) 94,1%	(133/133) 100,0%	(69/70) 98,6%	(71/71) 100,0%	-
(95%-os CI) ^a	(97,1%, 100%)	(94,1%, 100,0%)	(87,0%, 97,5%)	(97,2%, 100,0%)	(92,3%, 99,7%)	(94,9%, 100,0%)	-

Megjegyzés: CI = konfidenciaintervallum; LLoQ = a komparátor BKV-LDT alsó mennyiségi meghatározási határa (200 IU/ml = 2,3 log₁₀ IU/ml). A komparátor BKV-LDT szórása a becslés szerint 0,37 log₁₀ IU/ml (az Indiana University BKV-LDT analitikai precizitási vizsgálatából). A 3,0 log₁₀ IU/ml-es analitikoncentráció LLoQ + 2σ-nak felelt meg, a 3,7 log₁₀ IU/ml LLoQ + 4σ-nak, a 4,4 log₁₀ IU/ml pedig LLoQ + 6σ-nak 2σ tartományhatárral. Ez a táblázat a klinikai konkordanciaelemzésre alkalmas összes mintapárt tartalmazza.

^a Az összes minta feltételezett függetlensége.

Eltérő eredményeknek azt tekintették, amikor az eltérés a táblázat átlójánál egy mezőnél több (árnyékolt mezők). Az LDT-vel ki nem mutatott target (Target Not Detected, TND) oszlop egyezése a cobas® BKV-vel ki nem mutatott target (Target Not Detected) és az „< LLoQ (< 2,3)” mezők kombinációja. Az adja a szomszédos „< LLoQ” és „TND” mezők összeadásának értelmét a „TND” oszlophoz, hogy a különbség egy „TND” és egy „< LLoQ” eredmény között klinikailag nem jelentős, és hogy ezek analitikai szempontból mindketten a mérési tartomány alján vannak, és így véletlen hibák hathatnak rájuk.

A 43 komparátor BKV-DNS negatív minta közül, amelyeket a cobas® BKV teszttel való negatív megfelelési arány (NPA) becsléséhez gyűjtöttek, mind a 43 negatív volt a cobas® BKV szerint, vagyis az NPA 100% volt a 91,8–100%-os pontos 95%-os konfidenciahatárnál.

A **cobas**® BKV és a komparátor BKV-LDT közötti konkordanciát is kiértékeltek különböző klinikai küszöbök mellett (28. táblázat).

28. táblázat A **cobas**® BKV és a komparátor BKV-LDT konkordanciájának összegzése minden mintára, különböző küszöbök mellett

Küszöbök*	Megfelelési arány < küszöb 95% CI (n/N)	Megfelelési arány ≥ küszöb 95% CI (n/N)
Target Not Detected	82,3% (107/130) (74,8%, 87,9%)	97,1% (408/420) (95,1%, 98,4%)
LLoQ (2,3 log ₁₀ IU/ml)	98,4% (188/191) (95,5%, 99,5%)	87,7% (315/359) (83,9%, 90,7%)
3,0 log ₁₀ IU/ml	99,6% (275/276) (98,0%, 99,9%)	77,0% (211/274) (71,7%, 81,6%)
4,0 log ₁₀ IU/ml	100,0% (447/447) (99,1%, 100,0%)	67,0% (69/103) (57,4%, 75,3%)

Megjegyzés: A „Target Not Detected” (nem kimutatható target) eredmények a „< threshold value in IU/ml” (nem éri el az IU/ml-ben kifejezett küszöböt) kategóriába kerültek.

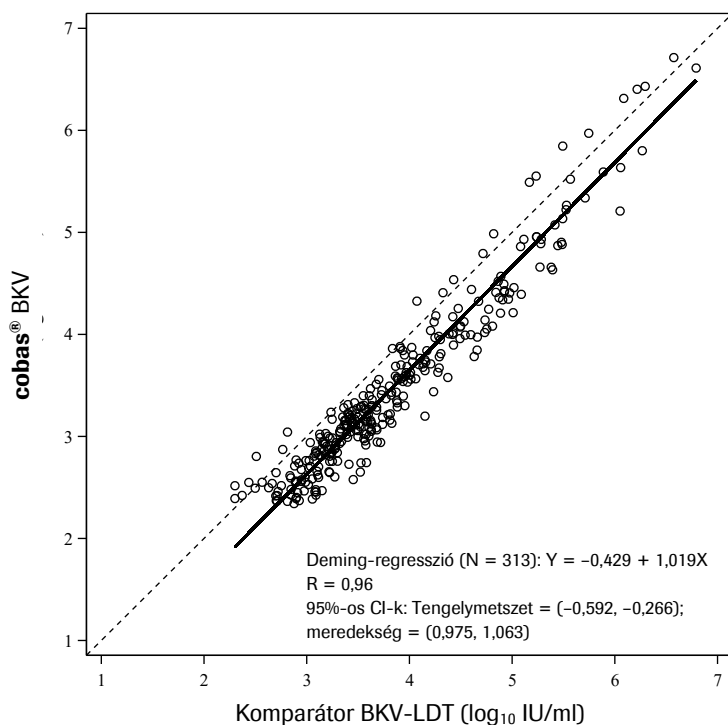
LLoQ = a komparátor BKV-LDT alsó mennyiségi meghatározási határa (200 IU/ml = 2,3 log₁₀ IU/ml).

A 95%-os konfidenciaintervallum (CI) számítása Score-módszerrel készült, ami feltételezte az összes minta függetlenségét.

* Küszöbök: 1000 IU/ml = 3,0 log₁₀ IU/ml és 10 000 IU/ml = 4,0 log₁₀ IU/ml.

Az összes **cobas**® BKV teszttel vizsgált, a komparátor BKV-teszt szerint BKV-pozitív mintából 313 db (133 hígítatlan és 159 hígított minta 68 transzplantált alanytól és 21 mesterséges minta) volt kiértékelhető korrelációelemzésre a három vizsgálati helyszínen (9. ábra).

9. ábra Korreláció a **cobas**® BKV és a komparátor BKV-LDT-teszt között az összes mintára: DNS-szintek Deming-féle lineáris regressziójának grafikonja (log₁₀ IU/ml)



A DNS-szintek különbségének további torzítási elemzése szerint szisztematikus, a lineáris tartományok átfedésében konstans különbség volt a két vizsgálat között. A torzítási grafikonok lineáris közelítése tengelymetszetének 95%-os CI-je $-0,404$ és $-0,168$ között volt, ami a $\pm 0,74 \log_{10}$ IU/ml tartományba esik (ez a komparátor BKV-LDT analitikai precizitása szórásának ± 2 -szerese). Ezenfelül az átlagos torzítást $-0,357 \log_{10}$ IU/ml-ként becsülték a torzítási grafikon lineáris közelítése alapján, a szisztematikus különbség pedig $-0,343 \log_{10}$ IU/ml, illetve $-0,362 \log_{10}$ IU/ml volt a két teszt között 3, illetve 4 \log_{10} IU/ml DNS-szint esetén.

A cobas® BKV reprodukálhatósága stabilizált vizeletes mintatípus esetén

A cobas® BKV reprodukálhatóságát többféle olyan tényező (pl. reagensek gyártási tétele, teszt helyszíne, mintacsoportok és tesztelési napok) kombinációival vizsgálták, amelyek hatással lehetnek a rutin klinikai tesztek jelentett eredményeire. A vizsgálatot 3 teszthelyszínen, a reagensek 3 gyártási tételével, pozitív és negatív mintákból álló mintapanellel végezték, ami koncentrációként összesen 270 tesztet eredményezett (a kontrollokon felül). A paneleket cobas® PCR Media közeggel stabilizált vizeletről készítették, és bizonyítottan (egy vizelethez használt nukleinsavteszt (NAT) szerint) negatívak voltak a BKV DNS-ére. Ezeket a paneleket oltották a WHO egy nemzetközi BKV-standardjával vagy a BKV Ia genotípusából tenyésztett DNS-sel. Mindegyik helyszínen két kezelő tesztelte mindegyik gyártási tételt 5 napon át. Naponta két futtatást végeztek (1 futtatás = 1 mintacsoport; 1 mintacsoport = 1 panel + 3 kontroll), és minden futtatásban minden paneltag 3-3 ismétlése szerepelt. A kiértékelés eredményeit a 29. táblázat tartalmazza.

29. táblázat A teljes variancia (%TV) és a teljes pontossági szórás (SD) százalékaránya, valamint a BKV-DNS-koncentráció lognormális variációs együtthatója (CV%; \log_{10} IU/ml) pozitív paneltagonként (stabilizált vizelet)

Várt BKV-DNS-koncentráció	A BKV-DNS megfigyelt átlagos ^a koncentrációja	Tesztek száma ^b	Tétel %TV ^c (CV%) ^d	Hely %TV ^c (CV%) ^d	Nap/kezelő %TV ^c (CV%) ^d	Futás %TV ^c (CV%) ^d	Futáson belül %TV ^c (CV%) ^d	Összes pontosság SD ^e	Összes pontosság CV (%) ^d
2,78	2,92	270	59% (12,64)	0% (1,15)	0% (0,00)	0% (0,00)	40% (10,41)	0,071	16,47
3,70	3,78	270	47% (8,14)	2% (1,62)	8% (3,31)	0% (0,00)	43% (7,72)	0,051	11,83
4,70	4,80	270	38% (5,02)	2% (1,28)	6% (2,07)	0% (0,00)	53% (5,96)	0,035	8,17
5,70	5,70	270	21% (3,12)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	79% (6,12)	0,030	6,87
7,70	7,69	270	2% (1,51)	19% (4,84)	6% (2,79)	0% (0,00)	73% (9,53)	0,048	11,17

Megjegyzés: A táblázat csak a kimutatható DNS-szintű eredményeket tartalmazza. SD = szórás; CV = relatív szórás százalékban; BKV = BK vírus.

^a SAS MIXED eljárással számítva.

^b Kimutatható DNS-szintet eredményező érvényes tesztek száma.

^c %TV = a teljes variancia százalékos aránya.

^d CV% = lognormális százalékos relatív szórások = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

^e A SAS MIXED eljárás szerinti teljes változékonyságból számítva.

A cobas® BKV elfogadható klinikai reprodukálhatóságot mutatott a lineáris tartomány összes koncentrációjánál. Ezenfelül a rendszer 100%-ban kimutatta az alsó mennyiségi meghatározási határ háromszorosának megfelelő koncentrációjú mintákat. A cobas® 6800 és a cobas® 8800 rendszerek hasonlóan moduláris kialakításúak, és a cobas® BKV teszt szempontjából ekvivalensnek bizonyultak. Az összes becsült 95%-os konfidenciahatár (CL) $\pm 0,20 \log_{10}$ IU/ml-en belül volt egy-egy alanytól származó minta két mérésénél, ami arra utal, hogy a teszt ki tudja mutatni a BKV-DNS-szintek klinikailag

releváns változásait. A rendszer 99,26%-os negatív megfelelési arányt mutatott egy 97,3–99,9% közötti CI-vel. A negatív paneltagokon végzett 270 érvényes tesztből 2 minta (0,74%) mutatott az alsó mennyiségi meghatározási határt meghaladó DNS-szintet. Az eredmények további vizsgálatuk szerint nem kapcsolódtak adott készülékhez, helyszínhez vagy reagenstételhez. A kiegészítő DNS-szekvenálás megerősítette a BKV jelenlétét. Az azonosított BKV-szekvenciák eltértek a pozitív kontrollétól és a panelt alkotó BKV-törzsetől, ami kizárta a panelkészítés során történt szennyeződést. Valószínű oka a negatív panel készítéséhez használt egyesített vizeletmintát alkotó 25 vizeletminta egyikében nyomokban lévő vírus.

A cobas® BKV teljesítménye stabilizált vizeletes mintatípus esetén

A cobas® BKV klinikai teljesítményét tovább vizsgálták három helyszínen. BKV-vel fertőzött és nem fertőzött betegektől származó, cobas® PCR Media közegben stabilizált klinikai vizeletminták BKV-DNS-szintjét hasonlították össze egy már bizonyított teszt eredményével (a „komparátor BKV-LDT”-vel).

A cobas® BKV, valamint a komparátor BKV teszttel vizsgált összes mintából 308 db cobas® PCR Media közegben stabilizált hígítatlan vizeletminta (84 transzplantált alanytól) volt érvényes mindkét teszt szerint, és volt kiértékelhető a klinikai konkordanciaelemzéshez (30. táblázat).

30. táblázat Konkordanciaelemzés a cobas® BKV és a komparátor LDT között a BKV-DNS-szint (\log_{10} IU/ml) tekintetében az összes mintára (stabilizált vizelet)

cobas® BKV (\log_{10} IU/ml)	Komparátor BKV-LDT Target Not Detected	Komparátor BKV-LDT < LLoQ (< 3,0)	Komparátor BKV-LDT 3,0– < 3,3	Komparátor BKV-LDT 3,3– < 3,6	Komparátor BKV-LDT 3,6–3,9	Komparátor BKV-LDT > 3,9	Össze- sen
Target Not Detected	62	6	0	0	0	0	68
< LLoQ (< 3,0)	4	22	0	0	0	1	27
3,0– < 3,3	0	2	0	0	0	0	2
3,3– < 3,6	0	0	6	3	0	0	9
3,6–3,9	0	0	2	11	10	0	23
> 3,9	0	0	0	2	8	169	179
Összesen	66	30	8	16	18	170	308
Oszlop egyezése (%)	(66/66) 100,0%	(30/30) 100,0%	(6/8) 75,0%	(14/16) 87,5%	(18/18) 100,0%	(169/170) 99,4%	-
(95%-os CI) ^a	(94,5%, 100,0%)	(88,6%, 100,0%)	(40,9%, 92,9%)	(64,0%, 96,5%)	(82,4%, 100,0%)	(96,7%, 99,9%)	-

Megjegyzés: CI = konfidenciaintervallum; LLoQ = a komparátor BKV-LDT alsó mennyiségi meghatározási határa (1000 IU/ml = 3,0 \log_{10} IU/ml); LDT = laboratóriumban fejlesztett teszt; BKV = BK vírus.

A komparátor BKV-LDT szórása a becslés szerint 0,15 \log_{10} IU/ml (a komparátor BKV-LDT vizsgálatából).

A 3,3 \log_{10} IU/ml-es analitkoncentráció LLoQ + 2 σ -nak felel meg, a 3,6 \log_{10} IU/ml LLoQ + 4 σ -nak, a 3,9 \log_{10} IU/ml pedig LLoQ + 6 σ -nek 2 σ tartományhatárral.

Ez a táblázat a klinikai konkordanciaelemzésre alkalmas összes mintapárt tartalmazza.

^a Az összes minta feltételezett függetlensége.

Az olyan alanyok reprezentatív mintáin végzett DNS-szekvenálás során, ahol az eredmények következetesen $1 \log_{10}$ IU/ml-nél DNS-szintnél többel tértek el, a DNS-szint nem fedett fel szekvenciaeltérést a cobas® BKV teszt primer- és próbatargetjeinél. Eltérő eredményeknek azt tekintették, amikor az eltérés a táblázat átlójánál egy mezőnél több (árnyékolt mezők). Az LDT-vel ki nem mutatott target (Target Not Detected, TND) oszlop egyezése a cobas® BKV-vel ki nem mutatott target (Target Not Detected) és az „< LLoQ (< 3,0)” mezők kombinációja. Az adja a szomszédos „< LLoQ” és „TND” mezők összeadásának értelmét a „TND” oszlophoz, hogy a különbség egy „TND” és egy „< LLoQ” eredmény között klinikailag nem jelentős, és hogy ezek analitikai szempontból mindketten a mérési tartomány alján vannak, és így véletlen hibák hathatnak rájuk. A 66 komparátor BKV-DNS-negatív minta közül, amelyeket a cobas® BKV tesztel való negatív megfelelési arány (NPA) becsléséhez gyűjtöttek, 61-nél kaptak érvényes eredményt, és mind a 61 negatív volt a cobas® BKV szerint, vagyis az NPA 100% volt a 94,1–100%-os pontos 95%-os konfidenciahatárnál.

A cobas® BKV és a komparátor BKV-LDT közötti konkordanciát is kiértékeltek különböző klinikai küszöbök mellett (31. táblázat).

31. táblázat A cobas® BKV és a komparátor BKV-LDT konkordanciájának összegzése minden mintára, különböző küszöbök mellett (stabilizált vizelet)

Küszöb*	Megfelelési arány < küszöb 95%-os CI (n/N)	Megfelelési arány ≥ küszöb 95%-os CI (n/N)
Target Not Detected	93,9% (62/66) (85,4%, 97,6%)	97,5% (236/242) (94,7%, 98,9%)
LLoQ (3,0 \log_{10} IU/ml)	97,9% (94/96) (92,7%, 99,4%)	99,5% (211/212) (97,4%, 99,9%)
4,0 \log_{10} IU/ml	90,9% (130/143) (85,1%, 94,6%)	99,4% (164/165) (96,6%, 99,9%)
7,0 \log_{10} IU/ml	97,2% (242/249) (94,3%, 98,6%)	94,9% (56/59) (86,1%, 98,3%)

Megjegyzés: A „Target Not Detected” (nem kimutatható target) eredmények a „< threshold value in IU/ml” (nem éri el az IU/ml-ben kifejezett küszöböt) kategóriába kerültek.

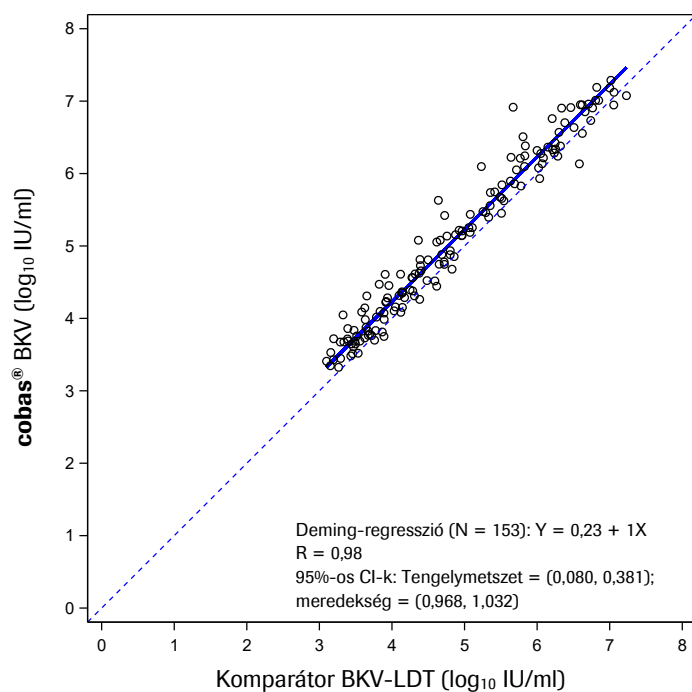
LLoQ = a komparátor BKV-LDT alsó mennyiségi meghatározási határa ($1000 \text{ IU/ml} = 3,0 \log_{10} \text{ IU/ml}$).

A 95%-os konfidenciaintervallum (CI) számítása Score-módszerrel készült, ami feltételezte az összes minta függetlenségét.

* Küszöbök: $10\,000 \text{ IU/ml} = 4,0 \log_{10} \text{ IU/ml}$ és $10\,000\,000 \text{ IU/ml} = 7,0 \log_{10} \text{ IU/ml}$.

Az összes cobas® BKV tesztel vizsgált, a komparátor BKV teszt szerint BKV-pozitív mintából a cobas® PCR Media közegben stabilizált 153 hígítatlan vizeletminta (55 transzplantált alanytól) volt kiértékelhető korrelációelemzésre a három vizsgálati helyszínen (10. ábra).

10. ábra Korreláció a **cobas®** BKV és a komparátor BKV-LDT-teszt között az összes mintára: DNS-szintek Deming-féle lineáris regressziós grafikonja (\log_{10} IU/ml; stabilizált vizelet)



A DNS-szintek különbségének további torzítási elemzése szerint szisztematikus, a lineáris tartományok átfedésében konstans különbség volt a két vizsgálat között. A torzítási grafikonok lineáris közelítése tengelymetszetének 95%-os CI-je 0,168 és 0,488 között volt, ami a $\pm 0,5 \log_{10}$ IU/ml tartományba esik. Ezenfelül az átlagos torzítást $0,231 \log_{10}$ IU/ml-ként becsülték a torzítási grafikon lineáris közelítése alapján, a szisztematikus különbség pedig $0,248 \log_{10}$ IU/ml, illetve $0,188 \log_{10}$ IU/ml volt a két teszt között $4 \log_{10}$ IU/ml, illetve $7 \log_{10}$ IU/ml DNS-szint esetén.

Rendszerek ekvivalenciája/összehasonlítása

A **cobas®** 5800, **cobas®** 6800 és **cobas®** 8800 rendszerek ekvivalenciáját a teljesítmény vizsgálataival bizonyították. A használati útmutatóban bemutatott eredmények alátámasztják, hogy az összes rendszer teljesítménye ekvivalens.

További információk

A teszt legfontosabb tulajdonságai





















































Mintatípus	EDTA-s plazma	cobas® PCR Media közegben stabilizált vizelet
Minimálisan szükséges mintamennyiség	350 µl*	550 µl*
Mintafeldolgozási térfogat	200 µl	400 µl
Analitikai érzékenység	21,5 IU/ml (kétoldalú 95%-os konfidenciaintervallum: 16,3–32,4 IU/ml)	12,2 IU/ml (kétoldalú 95%-os konfidenciaintervallum: 9,2–18,3 IU/ml)
Lineáris tartomány	21,5 IU/ml – 1E+08 IU/ml	200 IU/ml – 1E+08 IU/ml
Specifitás	100%	100%
Kimutatott altípusok	BKV I. (Ia, Ib és Ic alcsoportok), II., III. és IV. altípusok	

* **cobas® omni** másodlagos csövek esetében 150 µl-es holt térfogattal kell számolni. A teszthez használt egyéb csöveknek eltérő holt térfogata lehet, és a minimális térfogat is eltérhet. További információkért forduljon a Roche helyi szervizképviselőjéhez.

Szimbólumok

A Roche PCR diagnosztikai termékek jelölésére a következő szimbólumokat használják.

32. táblázat A Roche PCR diagnosztikai termékek címkéjén használt szimbólumok

 Age/DOB Kor vagy születési dátum	 Nem a beteg közelében használható teszteszköz	 QS IU/PCR QS-IU-k száma PCR-reakciónként; használja a QS-IU-k (nemzetközi egységek) reakciónkénti számát az eredmények számításához.
 SW Segédsoftver	 Nem öntesztelő eszköz	 SN Sorozatszám
 Assigned Range [copies/mL] Megadott tartomány (kópia/ml)	 Forgalmazó (Megjegyzés: Az alkalmazandó ország/régió a szimbólum alatt jelölhető meg.)	 Site Hely
 Assigned Range [IU/mL] Megadott tartomány (IU/ml)	 Ne használja újra	 Procedure Standard Szokásos eljárás
 EC REP Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben	 Nő	 STERILE EO Etilén-oxiddal sterilizálva
 BARCODE Vonalkód-adatlap	 Csak IVD teljesítmény értékelésre	 Sötétben tárolandó
 LOT Lotszám	 GTIN Globális kereskedelmi cikkszám	 Hőmérsékletkorlát
 Biológiai veszély	 Importőr	 TDF Vizsgálatdefiníciós fájl
 REF Katalógusszám	 IVD <i>In vitro</i> diagnosztikai felhasználásra	 Felfelé nézzen
 CE CE megfelelési jelzés: ez az eszköz megfelel az <i>in vitro</i> diagnosztikai felhasználású orvostechnikai eszközök CE jelölésére vonatkozó előírásoknak.	 LLR Megadott tartomány alsó határa	 Procedure UltraSensitive Ultraérzékeny eljárás
 Collect Date Adatgyűjtés	 Férfi	 UDI Egyedi eszközazonosítás
 Olvassa el a használati útmutatót	 Gyártó	 ULR Megadott tartomány felső határa
 Tartalma <n> vizsgálathoz elegendő	 CONTROL - Negatív kontroll	 Urine Fill Line Eddig töltendő vizelettel
 CONTENT A készlet tartalma	 NON STERILE Nem steril	 Rx Only Csak az USA-ban: Az USA szövetségi törvényei értelmében az eszköz csak orvos részére vagy rendelvényére adható ki.
 CONTROL Kontroll	 ? Beteg neve	 Lejárati dátuma
 Gyártás napja	 # Beteg száma	
 Beteg közelében használható teszteszköz	 ✂ Itt válassza le	
 Öntesztelő eszköz	 CONTROL + Pozitív kontroll	
	 QS copies / PCR QS-kópiák száma PCR-reakciónként; használja a QS-kópiák reakciónkénti számát az eredmények számításához.	

Technikai segítségnyújtás

Technikai segítségnyújtásért (segítségért) forduljon a helyi kirendeltséghez:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Gyártó és importőr

33. táblázat Gyártó és importőr



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

Készült az USA-ban



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Védjegyek és szabadalmak

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

Szerzői jogok

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Hivatkozások

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. Morel V, Martin E, Francois C, et al. A Simple and Reliable Strategy for BK Virus Subtyping and Subgrouping. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1177-85. PMID: 28151406.
4. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199:837-46. PMID: 19434930.
5. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect*. 2014;68 Suppl 1:S2-8. PMID: 24119828.
6. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13528. PMID: 30859620.
7. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30:503-28. PMID: 28298471.
8. Yamada Y, Tsuchiya T, Inagaki I, Seishima M, Deguchi T. Prediction of Early BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients by the Number of Cells With Intranuclear Inclusion Bodies (Decoy Cells). *Transplant Direct*. 2018;4:e340. PMID: 29464201.
9. Nickleit V, Singh HK. Polyomaviruses and disease: is there more to know than viremia and viruria? *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20:348-58. PMID: 25933251.
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 Services, Centers for Disease Control and Preventions, 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-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.
17. Goetsch HE, Zhao L, Gnegy M, et al. Fate of the Urinary Tract Virus BK Human Polyomavirus in Source-Separated Urine. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84. PMID: 29374036.
18. Boan P, Hewison C, Swaminathan R, et al. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect Dis*. 2016;16:342. PMID: 27448566.

Dokumentumverzió

Dokumentum verzióinformációi	
Doc Rev. 2.0 09/2022	<p>Az első oldal és a 2. és 3. táblázat frissítve a kontrollkészletek további P/N kódjaival.</p> <p>A védjegyekre és szabadalmakra vonatkozó rész és a hivatkozás frissítve.</p> <p>Esetleges kérdésével forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.</p>
Doc Rev. 3.0 05/2023	<p>A minimális mintatérfogat szintje ismét az eredeti a Használati útmutatóban és A teszt legfontosabb tulajdonságai részben.</p> <p>Az illetékes hatóságra vonatkozó állítás frissítve.</p> <p>A 20. táblázat kiegészítve a hiányzó lábjegyzettel.</p> <p>Kisebb átfogalmazások.</p> <p>A cobas® márka jelzése frissítve.</p> <p>Esetleges kérdésével forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.</p>

A biztonsági és teljesítményjelentés összegzését a következő hivatkozáson találja: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.