

cobas[®] **MPX**

HIV, HCV ja HBV nukleinhappe kompleksseks testimiseks süsteemiga cobas[®] 6800/8800

Kasutamiseks *in vitro* diagnostikas

cobas[®] MPX – 96	P/N: 06997708190
cobas[®] MPX – 480	P/N: 06997716190
cobas[®] MPX Control Kit	P/N: 06997724190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 07002220190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Sisukord

Testi ülevaade ja selgitus	4
Reaktiivid ja materjalid	7
Reaktiivid ja kontrollid cobas® MPX.....	7
Reaktiivid cobas omni proovi ettevalmistamiseks	11
Reaktiivide säilitamise ja käitlemise nõuded	12
Täiendavad vajalikud materjalid.....	13
Vajalikud seadmed ja tarkvara	13
Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded	14
Hoiatused ja ettevaatusabinõud	14
Reaktiivide käitlemine	14
Hea laboritava	15
Proovide võtmine, transportimine, säilitamine ja puulimine	15
Elusdoonorite vereproovid	15
Kadaveerilised vereproovid.....	18
Kasutusjuhised	19
Proovide automatiseeritud pipeteerimine ja puulimine (valikuline)	19
Märkused protseduuride kohta.....	19
Süsteemiga cobas® MPX testi tegemine	19
Tulemused	20
Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus.....	20
Tulemuste tõlgendamine.....	21
Korrake individuaals(et)e proovi(de) testimist	21
Meetodi piirangud	21
Mittekliinilise toimivuse uuring	22
Testi olulisemad sooritusnäitajad	22
Elusdoonorite proovid	22
Tuvastuspiir (LoD)	22
Reprodutseeritavus.....	26
Genotüüpide kontrollimine	29
Serokonversioonipaneelid.....	34

Analüütiline spetsiifilisus	37
Analüütiline spetsiifilisus - segavat mõju avaldavad ained	38
Korrelatsioon.....	39
Süsteemivead	40
Ristsaastumine	40
Kadaveerilised proovid.....	41
Tundlikkus	41
Spetsiifilisus	42
Reprodutseeritavus.....	42
Kliinilise toimivuse hindamine	45
Reprodutseeritavus.....	45
Kliiniline spetsiifilisus	48
Reaktiivsus veredoonorite populatsioonis	48
Algse plasmadoonorite populatsiooni reaktiivsus	49
Uuringud suure riskiga populatsioonides.....	50
Kliiniline tundlikkus.....	52
Uuringud NAT-positiivsetes populatsioonides	52
HIV-1 grupp O ja HIV-2 seropositiivse populatsiooni kliiniline tundlikkus.....	53
HIV-1 grupp O seropositiivne populatsioon	53
HIV-2 seropositiivne populatsioon.....	53
Seroloogiliste tulemuste kinnitamine	54
Lisateave.....	55
Testi olulisemad omadused	55
Sümbolid.....	56
Tehniline tugi	57
Tootja ja turustajad	57
Kaubamärgid ja patendid	57
Autoriõigus.....	57
Viited	58
Dokumendi redaktsioon	60

Sihtotstarve

cobas® MPX-test, mida kasutatakse süsteemidega **cobas®** 6800 ja **cobas®** 8800, on kvalitatiivne *in vitro* test inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1. tüübi (HIV-1) grupi M RNA, HIV-1 grupi O RNA, inimese immuunpuudulikkuse viiruse 2. tüübi (HIV-2) RNA, C-hepatiidi viiruse (HCV) RNA ja B-hepatiidi viiruse (HBV) DNA otseseks määramiseks inimese plasmast ja seerumist.

See test on ette nähtud kasutamiseks doonorite plasma ja seerumiproovide sõeluuringu jaoks HIV-1 grupi M RNA, HIV-1 grupi O RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA määramiseks, sealhulgas individuaalsete elusdoonorite plasma ja seerumiproovide ning täisvere, verekomponentide ja teiste proovide testimiseks. See test on ette nähtud ka organite ja kudede doonorite testimiseks juhul, kui doonori proovid on saadud talitleva südamega või kadaveeriliselt doonorilt (südametöö puudub). Plasma ja seerumit võib testida individuaalsete proovidenä. Täisverd, verekomponente, plasmat ja seerumit võib testida ühekaupa. Plasmat võib testida lisaks ka erinevaid plasmaproove kokku segades puulidena. Kadaveeriliste (puuduva südametööga) organite ja koedonorite proove võib testida ainult individuaalsete proovidenä.

Individuaalsete proovide puhul tuvastab ja eristab süsteem samaaegselt HIV, HBV ja HCV nukleiinhappeid.

Testi **cobas®** MPX võib käsitleda täiendava testina HIV nakkuse kinnitamiseks proovides, mis on CE-IVD testil HIV antikehade suhtes ja testil **cobas®** MPX korduvalt reaktiivsed.

Testi **cobas®** MPX võib käsitleda täiendava testina HCV nakkuse kinnitamiseks proovides, mis on CE-IVD testil HCV antikehade suhtes ja testil **cobas®** MPX korduvalt reaktiivsed.

Testi **cobas®** MPX võib käsitleda täiendava testina HBV nakkuse kinnitamiseks proovides, mis on CE-IVD testil hepatiit B viiruse pinnaantigeeni suhtes ja testil **cobas®** MPX korduvalt reaktiivsed.

See test ei ole ette nähtud kasutamiseks HIV, HCV ja HBV nakkuste diagnoosimise abivahendina.

Testi ülevaade ja selgitus

Taust: vere testimine vereülekannetega seonduvate viirusnakkuste suhtes

Vere ja vereproduktide ülekannetel on peamine probleem võimalik viirusnakkuste, eriti inimese immuunpuudulikkuse viiruse 1 (HIV-1) ja 2 (HIV-2), hepatiit C viiruse (HCV) ja hepatiit B viiruse (HBV) ülekanne. Neid nakkuseid kantakse peamiselt edasi saastunud vere või vereproduktidega, kokkupuutel mõningate koevedelike või kudedega, seksuaalkontaktiga või nakatunud emalt vastsündinud lapsele.

HIV-1 on levinud kõikjal maailmas ja tema üldine levimus on 1,1% (0,56% Põhja-Ameerika ja 0,25% Lääne-Euroopas).¹ Umbes 3 kuni 6 nädalat pärast esialgset nakatumist HIV-1-ga võib esineda lühiajaline akuutne gripilaadne haigestumine, mille käigus on perifeerses veres määratav kõrge viiruskoormus. Käesoleval ajal eristatakse kolme põhilist HIV-1 geneetilist gruppi: grupp M (main), grupp N (non-M-non-O) ja grupp O (outlier). Grupp M on laialdaselt levinud ja jaotatud omakorda 9 alatüübiks ning mitmeteks tsirkuleerivateks rekombinantseteks vormideks (CRF).²⁻⁴

HIV-2 isoleeriti esimest korda aastal 1986 Lääne-Aafrika patsientidelt. HIV-1-I ja HIV-2-I on sarnased ülekandeteed, nad on seotud sarnaste oportunistike nakkustega ja omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS).^{5, 6} HIV-2 esinemissagedus mõnede Aafrika rahvaste seas ulatub üle 1% ja HIV-2 on kasvav probleem mõningates Euroopa ja India piirkondades.⁷⁻¹¹

HCV-d peetakse 90% kuni 95% vereülekandejärgse mitte-A ja mitte-B hepatiidijuhtumi põhjustajaks.¹²⁻¹⁴ HCV esinemissagedus on 0,5% kuni 2,0% Lääne-Euroopas¹⁵ ja vahemikus 6% ja 40% Egiptuses.¹⁶

Üle 2 miljardi praegusel ajal elavat inimest on mingil eluhetkel olnud nakatunud HBV-ga. Nendest inimestest umbes 350 miljonit on nakatunud krooniliselt ja on viirusekandjad.¹⁷⁻¹⁹ Nii HCV kui ka HBV võivad viia kroonilise maksahaiguse ja maksavähini, põhjustades 78% juhtudest maailmas.²⁰

Näidustus NAT testimiseks

Seroloogilised sõeltestid on suuresti vähendanud, ehkki mitte täielikult kõrvaldanud, viirusnakkuse ülekandumist vere ja vereproduktide ülekandel. HBV testimist doonorite täisverest ja vereplasmast alustati HBsAg määramisega 1970ndate aastate alguses ja anti-HBc määramisega 1980ndatel aastatel. Lisaks HBV testimisele analüüsitakse doonorverd ja plasmat rutiinselt HIV ja HCV antikehade suhtes, kasutades ensüümimmunoanalüüsi (EIA).^{21,22} Viiruse ülekande jääkrisk esineb serokonversiooni akna perioodi jooksul, mis kestab HIV-1 puhul umbes 19 päeva, HCV puhul 65 päeva ja HBV puhul 36 päeva.²³ Viiruste nukleiinhapete (HIV-1 RNA, HCV RNA ja HBV DNA) määramine nukleiinhapete amplifikatsiooni tehnoloogiat (NAT) kasutades võib seda riski märkimisväärselt vähendada.^{24,25} NAT meetodit kasutamata on vereülekandel nakkuse saamise risk Ameerika Ühendriikides HIV-1 puhul 1:1,5 miljoni kohta, HCV puhul 1:1,2 miljoni kohta ja HBV puhul 1:280 000–1:355 000 kohta.^{26,27} Sarnased hinnangulised väärtused Saksamaal, kus NAT testimist alustati 1999, näitavad, et nakatumise jääkrisk on HIV-1 puhul 1:4,3 miljoni kohta, HCV puhul 1:10,9 miljoni ja HBV puhul 1:360 000 kohta.²⁴ Lisaks takistab NAT testimine HBV korral peit-HBV ülekannet, mille puhul HBV DNA on tuvastatav, kuid HBsAg ei ole määratav.²⁸ Samuti on võimalik tuvastada vaktsineeritud doonoreid, kellel esineb vaktsineerimisest tingitud subkliiniline nakkus.²⁹⁻³¹

Testi selgitus

cobas® MPX on kvalitatiivne komplekstest, mis viiakse läbi süsteemil **cobas®** 6800 ja süsteemil **cobas®** 8800. Test **cobas®** MPX võimaldab samaaegset HIV RNA, HCV RNA, HBV DNA ja sisemise kontrolli määramist individuaalsetes proovides või erinevate doonorite puulitud vereplasmaproovides. Test ei erista üksteisest HIV-1 grupi M, HIV-1 grupi O ja HIV-2 viiruseid.

Protseduuri põhimõtted

cobas® MPX-test põhineb reaalaja PCR-tehnoloogial täielikult automaatsel proovi ettevalmistamisel (nukleiinhappe ekstraktsioon ja purifikatsioon), millele järgneb PCR-amplifikatsioon ja tuvastussüsteem. Süsteem **cobas®** 6800/8800 koosneb proovi sisestusmoodulist, üleviimismoodulist, töötlusmoodulist ja analüüsimumoodulist. Automatiseeritud andmeanalüüs toimub tarkvara **cobas®** 6800/8800 abil, millega igale testile väljastatakse kas mittereaktiivne, reaktiivne või kehtetu tulemus. Tulemusi saab vaadelda otse süsteemiekraanilt ja prinditud aruandelt või saata labori teabehaldamise süsteemi või muusse tulemuste haldamise süsteemi.

Proove võib testida ühekaupa või puulides, segades kokku üksikuid proove. Seadet **cobas p** 680 või **cobas® Synergy** tarkvara koos Hamilton MICROLAB® STAR IVD-ga (**cobas® Synergy** Core) võib valikuliselt kasutada preanalüütilises etapis, kui pannakse kokku kogum.

Uuritav proov ja lisatud armored RNA sisekontrolli (IC) molekulid, mis on kasutusel proovi ettevalmistuse, amplifikatsiooni ning määramise kontrollina, eraldatakse samaaegselt. Lisaks kasutab test nelja välist kontrolli (kolme positiivset ja ühte negatiivset). Viiruse nukleiinhape eraldatakse proovile proteinaasi ja lüüsireagenti lisades. Eraldatud nukleiinhape seondub lisatud klaasmagnetosakeste ränipinnale. Seondumata ained ja muud lisandid nagu denatureeritud valgud, rakusade ja võimalikud PCR-i inhibiitorid (näiteks hemoglobiin) eraldatakse järgnevate pesuetappidega. Puhastatud nukleiinhape elueeritakse klaasmagnetosakestelt elueerimispuhvriga kõrgendatud temperatuuril.

Doonori proovi sihtmärk-nukleiinhape amplifitseeritakse selektiivselt, kasutades viiruspetsiifilisi päripidiseid ja äraspidiseid praimereid, mis on valitud viiruse nukleiinhappe kõrgelt konserveerunud piirkondadest. Pöördtranskriptsiooniks ja amplifikatsiooniks kasutatakse termostaabilset DNA polümeraasi. Reaktsiooni põhisegu sisaldab deoksütümidinotriposfaadi (dTTP) asemel deoksüuridinotriposfaati (dUTP), mis lisatakse sünteesitava DNA ahelasse (amplikoni).³²⁻³⁴ Varasemate PCR-i etappide lisandamplikonid elimineeritakse reaktsiooni põhisegu sisalduva AmpErase ensüümiga [uratsiil-N-glükosülaas], mis sisaldub PCR-i põhisegu, esimeses kuumutustsüklis. Järgnevates tsüklites sünteesitud amplikone ei elimineerita, sest AmpErase ensüüm inaktiveeritakse temperatuuril üle 55 °C.

Põhisegu **cobas**® MPX sisaldab spetsiifilisi sonde HIV-1 (grupid M ja O), HIV-2, HCV, HBV ja IC nukleiinhapete määramiseks. HIV, HCV, HBV ja IC spetsiifilised sondid on igaüks märgistatud ühega neljast unikaalsest fluorestseeruvast reportervärvist. Iga sondi küljes on lisaks ka viies värv, mis toimib kustutusvärvina. Nelja reportervärvi esinemist mõõdetakse kindlatel lainepikkustel, mis võimaldab HIV, HCV, HBV ja IC samaaegset määramist.^{35,36} Kui fluorestseeruva märkega sond ei ole seotud sihtmärkjärjestusele, siis summutab kustutusvärv fluorestseeruva signaali. PCR-i amplifikatsiooni etapis toimub sondide hübridisatsioon üheaheelalisele DNA sihtmärkmolekulile. Selle tulemusena lõikab DNA polümeraasi 5' 3' suunalise nukleaasse aktiivsusega subühik teineteisest lahti reporter-molekuli ja kustutusmolekuli ning tekib fluorestseeruv signaal. Iga PCR-i tsükliga suureneb lahti lõigatud sondide hulk ja samaaegselt suureneb kumulatiivne reportervärvi signaal. Kuna nelja erineva reportervärvi signaale mõõdetakse erinevatel lainepikkustel, on võimalik samaaegselt eristada ning määrata amplifitseeritud HIV, HCV, HBV sihtmärkmolekule ja IC-d.

Reaktiivid ja materjalid





Reaktiivid ja kontrollid cobas® MPX

Tabel 1 kuni Tabel 4 näitavad soovituslikke avamata reaktiivide ja kontrollide säilitustingimusi.

Tabel 1 Test cobas® MPX



Komplekti osad	Reaktiivi toimeained	Kogus ühes testis	
		96 testi	480 testi
Test cobas® MPX Säilitada temperatuuril 2–8 °C 96 testi kassett (P/N 06997708190) 480 testi kassett (P/N 06997716190)			
Proteinaasilahus (PASE)	Tris-puhver, < 0,05% EDTA, kaltsiumkloriid, kaltsiumatsetaat, 8% proteinaas (w/v) EUH210: Ohutuskaart nõudmisel kättesaadav. EUH208: Sisaldab subüliini. Võib esile kutsuda allergilise reaktsiooni.	13 ml	38 ml
Sisekontroll (IC)	Tris-puhver, < 0,05% EDTA, < 0,001% armored sisekontrolli RNA konstruktsioon (mittenakkuslik RNA MS2 bakteriofaagis), < 0,002% sünteetiline polü-rA RNA, < 0,1% naatriumasiid	13 ml	38 ml
Elueerimispuhver (EB)	Tris-puhver, 0,2% metüül-4 hüdroksübensoaat	13 ml	38 ml
Põhisegu reaktiiv 1 (MMX-R1)	Mangaanatsetaat, kaaliumhüdroksiid, < 0,1% naatriumasiid	5,5 ml	14,5 ml
MPX põhisegu reaktiiv 2 (MPX MMX-R2)	Tritsiini puhver, kaaliumatsetaat, glütserool, 18% dimetüül-sulfoksiid, Tween 20, EDTA, < 0,06% dATP, dGTP, dCTP, < 0,14% dUTP, < 0,01% üles- ja allavoolu HIV-1 grupp M, HIV-1 grupp O, HIV-2, HCV, HBV ja sisekontrolli praimerid, < 0,01% fluorestsents-sildistatud HIV, HCV ja HBV sondid, < 0,01% fluorestsents-märgistatud sisekontrolli sond, < 0,01% oligonukleotiidi aptameer, < 0,01% Z05D DNA polümeraas, < 0,01% AmpErase (uratsiil-N-glükosülaas) ensüüm (mikrobiaalne), < 0,1% naatriumasiid	6 ml	17,5 ml

Tabel 2 Kontrolli komplekt cobas® MPX Control Kit

cobas® MPX Control Kit			
Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997724190)			
Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus*
MPX multi-positiivne kontroll (MPX M (+) C)	< 0,001% sünteetiline (armored) HIV-1 grupp M RNA MS2 bakteriofaagis, < 0,001% sünteetiline (armored) HCV RNA MS2 bakteriofaagis, < 0,001% sünteetiline (plasmiid) HBV DNA Lambda bakteriofaagis, inimese normplasma, mis on testide põhjal HCV antikehade, HIV-1/2 antikehade, HBsAg, HbC antikehade; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA suhtes, mis ei ole tuvastatav PCR-meetoditel 0,1% säilitusaine ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	  HOIATUS H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/ pihustatud aine sissehingamist. P272: Saastunud tööriivaid töökohast mitte välja viia. P280: Kanda kaitsekindaid. P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama. 55965-84-9 Reaktsioonisegu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1).
MPX HIV-1 O positiivne kontroll (MPX O (+) C)	< 0,001% sünteetiline (armored) HIV-1 rühma O RNA MS2 bakteriofaagis, inimese normplasma, mis on testide põhjal HCV antikehade, HIV-1/2 antikehade, HBsAg, HbC antikehade, HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA suhtes, mis ei ole tuvastatav PCR-meetoditel 0,1% säilitusaine ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	  HOIATUS H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/ pihustatud aine sissehingamist. P272: Saastunud tööriivaid töökohast mitte välja viia. P280: Kanda kaitsekindaid. P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama. 55965-84-9 Reaktsioonisegu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1).

Tabel 2 Kontrolli komplekt cobas® MPX Control Kit**cobas® MPX Control Kit**

Säilitada temperatuuril 2–8 °C
(P/N 06997724190)

Komplekti osad	Reaktiivi koostisained	Kogus komplektis	Ohutussümbol ja hoiatus*
MPX HIV-2 positiivne kontroll (MPX 2 (+) C)	< 0,001% sünteetiline (armored) HIV-2 RNA MS2 bakteriofaagis, inimese normplasma, mis on testide põhjal HCV antikehade, HIV-1/2 antikehade, HBsAg, HBc antikehade; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA suhtes, mis ei ole tuvastatav PCR-meetoditel 0,1% säilitusaine ProClin® 300**	4 ml (4 × 1 ml)	  HOIATUS H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni. P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/ pihustatud aine sissehingamist. P272: Saastunud tööriivaid töökohast mitte välja viia. P280: Kanda kaitsekindaid. P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole. P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust. P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama. 55965-84-9 Reaktsioonisegu: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1).



* Toote ohutusmärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

** Ohtlik aine.

Tabel 3 Negatiivse kontrolli komplekt cobas® NHP**cobas® NHP Negative Control Kit**

Säilitada temperatuuril 2–8 °C

(P/N 07002220190)

Komplekti osad	Reaktiivi toimeained	Kogus ühes testis	Ohutussümbol ja hoiatus*
Inimese normplasma negatiivne kontroll (NHP-NC)	Inimese normplasma, mis on testide põhjal HCV antikehade, HIV-1/2 antikehade, HBsAg, HBc antikehade; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA suhtes mittereaktiivne, pole PCR meetodil tuvastatav. < 0,1% säilitusaine ProClin® 300**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>HOIATUS</p> <p>H317: Võib põhjustada allergilist nahareaktsiooni.</p> <p>P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist.</p> <p>P272: Saastunud tööriivaid töökohast mitte välja viia.</p> <p>P280: Kanda kaitsekindaid.</p> <p>P333 + P313: Nahaärrituse või lööbe korral: pöörduda arsti poole.</p> <p>P362 + P364: Võtta seljast saastunud rõivad ja pesta enne korduskasutust.</p> <p>P501: Sisu/mahuti tuleb toimetada volitatud jäätmekäitlusjaama.</p> <p>55965-84-9 Segu vahekorras: 5-kloro-2-metüül-4-isotiasool-3-oon [EÜ nr 247-500-7] ja 2-metüül-2H-isotiasool-3-oon [EÜ nr 220-239-6] (3:1)</p>

* Toote ohutusmärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

** Ohtlik aine.

Reaktiivid cobas omni proovi ettevalmistamiseks

Tabel 4 Reaktiivid cobas omni proovi ettevalmistamiseks*

Reaktiivid	Reaktiivi toimeained	Kogus ühes testis	Ohutussümbol ja hoiatus**
Reaktiiv cobas omni MGP (MGP) Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997546190)	Klaasmagnetosakesed, Tris-puhver, 0,1% metüül-4 hüdrosensoaat, < 0,1% naatriumasiid	480 testi	Pole kohaldatav
Proovilahjendi cobas omni (SPEC DIL) Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-puhver, 0,1% metüül-4 hüdrosensoaat, < 0,1% naatriumasiid	4 × 875 ml	Pole kohaldatav
Lüsiireaktiiv cobas omni (LYS) Säilitada temperatuuril 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56% (w/w) guanidiin- tiotsüanaat***, 5% (w/v) polidokanool***, 2% (w/v) ditiotreitool, dihüdronaatriumtsitraat	4 × 875 ml	 <p>ETTEVAATUST</p> <p>H302 + H332: Allaneelamisel või sissehingamisel kahjulik.</p> <p>H314: Põhjustab rasket nahasöövitust ja silmakahjustusi.</p> <p>H412: Ohtlik veeorganismidele, pikaajaline toime.</p> <p>EUH032: Kokkupuutel hapetega eraldub väga mürgine gaas.</p> <p>P261: Vältida tolmu/suitsu/gaasi/udu/auru/pihustatud aine sissehingamist.</p> <p>P273: Vältida sattumist keskkonda.</p> <p>P280: Kanda kaitsekindaid/kaitserõivastust/kaitseprille/kaitsemaski.</p> <p>P303 + P361 + P353: NAHALE (või juustele) SATTUMISE KORRAL: kõik saastunud rõivad viivitamata seljast võtta. Loputada nahka veega.</p> <p>P304 + P340 + P310: SISSEHINGAMISE KORRAL: toimetada isik värske õhu kätte ja hoida asendis, mis võimaldab kergesti hingata. Võtta viivitamata ühendust MÜRGIKUSTEABEKESKUSE/arstiga.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: SILMA SATTUMISE KORRAL: loputada mitme minuti jooksul ettevaatlikult veega. Eemaldada kontaktläätsed, kui neid kasutatakse ja kui neid on kerge eemaldada. Loputada veel kord. Võtta viivitamata ühendust MÜRGIKUSTEABEKESKUSE/arstiga.</p> <p>593-84-0 Guanidiintsiotsüanaat 9002-92-0 Polidokanool 3483-12-3(R*,R*)-1,4-dimeerkaptobutaan-2,3-diool</p>
Pesureaktiiv cobas omni (WASH) Säilitada temperatuuril 15–30 °C (P/N 06997503190)	Naatriumtsitraatdihüdraat, 0,1% metüül-4 hüdrosensoaat	4,2 l	Pole kohaldatav

* Need reaktiivid ei sisaldu testikomplektis cobas® MPX. Vaadake täiendavate vajalike materjalide loetelu (Tabel 7).

** Toote ohutusmärgised järgivad standardi EU GHS juhiseid.

*** Ohtlik aine.

Reaktiivide säilitamise ja käitlemise nõuded

Reaktiive tuleb säilitada ja käsitleda vastavalt juhistele Tabel 5 kuni Tabel 6.

Tabel 5 juhised reaktiivide säilitamiseks juhul, kui reaktiive ei laadita süsteemi **cobas®** 6800/8800.

Tabel 5 Reaktiivide säilitamine (juhul kui reaktiiv ei ole süsteemis)

Reaktiiv	Säilitamistemperatuur
cobas® MPX – 96	2–8 °C
cobas® MPX – 480	2–8 °C
Kontrollkomplekt cobas® MPX	2–8 °C
Negatiivse kontrolli komplekt cobas® NHP	2–8 °C
Lüüsireaktiiv cobas omni	2–8 °C
Reaktiiv cobas omni MGP	2–8 °C
Proovilahjendi cobas omni	2–8 °C
Pesureaktiiv cobas omni	15–30 °C

Süsteemi **cobas®** 6800/8800 laaditud reaktiive säilitakse ettenähtud temperatuuridel ja nende aegumistähtaega jälgib süsteem. Süsteem võimaldab reaktiive kasutada ainult juhul, kui kõik vajalikud tingimused Tabel 6 on täidetud. Süsteem välistab automaatselt aegunud reaktiivide kasutamise. Tabel 6 võimaldab kasutajal tutvuda reaktiivide käitlemise tingimustega, mida süsteem **cobas®** 6800/8800 kasutab.

Tabel 6 Reaktiivide aegumise tingimused, mida süsteem **cobas®** 6800/8800 rakendab

Reaktiiv	Komplekti aegumistähtaeg	Avatud komplekti stabiilsus	Tööseeriade arv, mille vältel seda komplekti saab kasutada.	Seadmes oleku aegne stabiilsus (kumulatiivne aeg seadmes külmutustsoonist väljas)
cobas® MPX – 96	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates esmasest kasutuselevõtust	Kuni 10 tööseeriat	Kuni 8 tundi
cobas® MPX – 480	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates esmasest kasutuselevõtust	Kuni 20 tööseeriat	Kuni 20 tundi
Kontrollkomplekt cobas® MPX	Kuupäev ei ole möödunud	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Kuni 8 tundi
Negatiivse kontrolli komplekt cobas® NHP	Kuupäev ei ole möödunud	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav	Kuni 10 tundi
Lüüsireaktiiv cobas omni	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest*	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
Reaktiiv cobas omni MGP	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest*	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
Proovilahjendi cobas omni	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest*	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav
Pesureaktiiv cobas omni	Kuupäev ei ole möödunud	30 päeva alates süsteemi laadimisest*	Pole kohaldatav	Pole kohaldatav

* Aega mõõdetakse esimest korrast, kui reaktiiv **cobas®** 6800/8800 süsteemi laaditakse.

Täiendavad vajalikud materjalid

Tabel 7 Materjal ja tarvikud süsteemi **cobas®** 6800/8800 kasutamiseks

Materjalid	P/N
Töötlemisplaat cobas omni	05534917001
Amplifikatsiooniplaat cobas omni	05534941001
Pipetiotsikud cobas omni	05534925001
Vedeljäätmete mahuti cobas omni	07094388001
Lüüsireaktiiv cobas omni	06997538190
Reaktiiv cobas omni MGP	06997546190
Proovilahjendi cobas omni	06997511190
Pesureaktiiv cobas omni	06997503190
Tahkete jäätmete kott	07435967001
Tahkete jäätmete mahuti	07094361001

Vajalikud seadmed ja tarkvara

Seadme(te)le installitakse tarkvara **cobas®** 6800/8800 ja analüüsipakett **cobas®** MPX. Seadme Instrument Gateway (IG) server sisaldub süsteemis. Vajaduse korral tuleb installida **cobas® Synergy** tarkvara.

Tabel 8 Seadmed

Süsteem cobas® 6800 / 8800	P/N
Süsteem cobas® 6800 (teisaldatav)	05524245001 ja 06379672001
Süsteem cobas® 6800 (kohakindel)	05524245001 ja 06379664001
Süsteem cobas® 8800	05412722001
Proovi sisestusmoodul	06301037001
Pipeteerimise ja puulimise valikud	P/N
Seade cobas p 680	06570577001
cobas® Synergy tarkvara pordilukk (valikuline)	07788339001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001

Lisateavet seadmetega sobivate primaarsete ja sekundaarsete katsutite kohta leiate süsteemi **cobas®** 6800/8800 kasutusjuhendist ja seadme **cobas p** 680 kasutusjuhendist või tarkvara **cobas® Synergy** kasutajatoest.

Märkus. Seadmetega sobivate proovirestide, ummistunud otsikute aluste ja resti aluste tellimisnimekirja kohta teabe saamiseks võtke ühendust Roche'i kohaliku esindajaga.

Ettevaatusabinõud ja käitlemise nõuded

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Nagu kõigi testiprotseduuride puhul, on selle analüüsi toimimise eelduseks hea laboritava. Testi suure tundlikkuse tõttu tuleb komplekti reaktiivide ja amplifikatsioonisegude käsitlemisel olla saastumise vältimiseks ülimalt hoolikas.

- Kasutamiseks ainult *in vitro* diagnostikas.
- Kõiki proove tuleb käsitada nakkusohtlikena, rakendades väljaandes Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories ja CLSI dokumendis M29-A4 kirjeldatud laboriohutuseeskirju.^{37,38} Seda protseduuri võivad teha vaid isikud, kes on oskuslikud infektsioosete materjalide ja **cobas®** MPX-testi, süsteemide **cobas®** 6800/8800 ja valikuliselt ka seadme **cobas p 680** või Hamilton MICROLAB® STAR IVD koos **cobas® Synergy Core**’iga käitlemisel.
- Kõiki inimverest pärinevaid materjale tuleb pidada potentsiaalselt nakkuslikeks ja neid tuleb käsitseda universaalseid ettevaatusabinõusid rakendades. Kui materjali läheb üle anuma ääre, tuleb piikord viivitamatult desinfitseerida värskelt valmistatud 0,5%-lise naatriumhüpokloriti lahusega destilleeritud või deioniseeritud vees (lahjendage olmepleegitusvedelikku 1:10) või järgige sobivaid kohapealseid protseduure.
- Kontrollkomplekt **cobas®** MPX ja negatiivse kontrolli komplekt **cobas®** NHP sisaldavad inimverest saadud plasmat. Lähtematerjal on antikeha testide põhjal osutunud HCV antikehade, HIV-1/2 antikehade, HBsAg ja HBe antikehade suhtes mittereaktiivseks. Inimese normplasma testimisel PCR meetodiga ei leitud samuti HIV-1 (gruppide M ja O) RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ega HBV DNA olemasolu. Siiski ei anna ükski teadaolev katsemeetod täielikku kindlust, et inimverest pärinevad tooted ei kannu nakkusetekitajaid.
- Täisverd ei tohi külmutada.
- Soovitav on kasutada ühekordselt kasutatavaid pipette ja nukleaasivabu pipetiotsikuid. Testi optimaalseks läbiviimiseks tuleb kasutada ainult komplektis olevaid või selleks ette nähtud tarvikuid.
- Testi korrektseks läbiviimiseks tuleb täpselt järgida etteantud protseduure ja juhiseid. Kõik protseduuridest ja juhtistest kõrvalekaldumised võivad kahjustada testi optimaalset sooritust.
- Juhul, kui proovide käsitlemise ja töötlemise käigus ei kontrollita piisavalt nende ristsaastumist, võib test anda valepositiivseid tulemusi.

Reaktiivide käitlemine

- Käidelge kõiki reaktiive, kontrolle ja proove vastavalt õigetele laboriprotokollidele, et vältida proovide või kontrollide ristsaastust.
- Enne kasutamist tuleb lekete suhtes visuaalselt kontrollida kõiki reaktiivikassette, lahjendeid, lüüsiireaktiive ja pesureaktiive. Lekkimismärkide olemasolul ei tohi vastavat materjali katses kasutada.
- Lüüsiireaktiiv **cobas omni** sisaldab potentsiaalselt ohtlikku guanidiintiotsüanaati. Vältige reaktiivide kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega. Kokkupuute korral tuleb kokkupuutekohta kohe pesta rohke veega, vastasel juhul võib tekkida põletus.
- Test **cobas®** MPX, reaktiiv **cobas omni** MGP ja proovilahjendi **cobas omni** sisaldavad säilitusainena naatriumasiidi. Vältige reaktiivide kokkupuudet naha, silmade ja limaskestadega. Kokkupuute korral tuleb kokkupuutekohta kohe pesta rohke veega, vastasel juhul võib tekkida põletus. Nende reaktiivide mahavoolamisel tuleb mahavoolanud kogust enne kuivatamist veega lahjendada.
- Guanidiintiotsüanaati sisaldav lüüsiireagent **cobas omni** ei tohi kokku puutuda naatriumhüpokloriti (pleegitusaine) lahusega. Nende segamisel võib tekkida väga mürgine gaas.
- Ohutuskaardid (SDS) on saadaval kohalikus Roche’i esinduses.
- Kõik materjalid, mis on proovide ja reaktiividega kokku puutunud, tuleb hävitada vastavalt riiklikele ja kohalikele nõuetele.

Hea laboritava

- Suu abil mitte pipeteerida.
- Laboratooriumi tööpiirkondades ei tohi süüa, juua ega suitsetada.
- Proovide ja reaktiivide käitlemisel tuleb kanda kaitsekindaid, laborikitlit ja silmade kaitset. Saastumise vältimiseks tuleb erinevate proovide, erinevate testikomplektide **cobas®** MPX ja erinevate reaktiivide **cobas omni** käitlemise vahepeal vahetada kindaid. Proovide ja reaktiivide käitlemisel tuleb vältida kinnaste saastumist.
- Pärast proovide ja komplektireaktiivide käitlemist ning kinnaste eemaldamist tuleb hoolikalt käsi pesta.
- Kõik labori tööpinnad tuleb põhjalikult puhastada ja desinfitseerida värskelt destilleeritud või deioniseeritud vees valmistatud 0,5% naatriumhüpokloriti lahusega (lahjendades olmepleegitusvedelikku vahekorras 1:10). Seejärel tuleb pind üle pühkida 70%-lise etanooliga.
- Seadme **cobas®** 6800/8800 lekete korral järgige süsteemi **cobas®** 6800/8800 kasutusjuhendit nõuetekohaseks puhastamiseks ja seadme(te) pinna dekontaminatsiooniks.

Proovide võtmine, transportimine, säilitamine ja puulimine

Märkus. Kõiki proove ja kontrolle tuleb käsitleda potentsiaalselt nakkusohtlikena.

Säilitage kõiki doonorite proove ettenähtud temperatuuridel.

Kõrgenenud temperatuurid mõjutavad proovide stabiilsust.

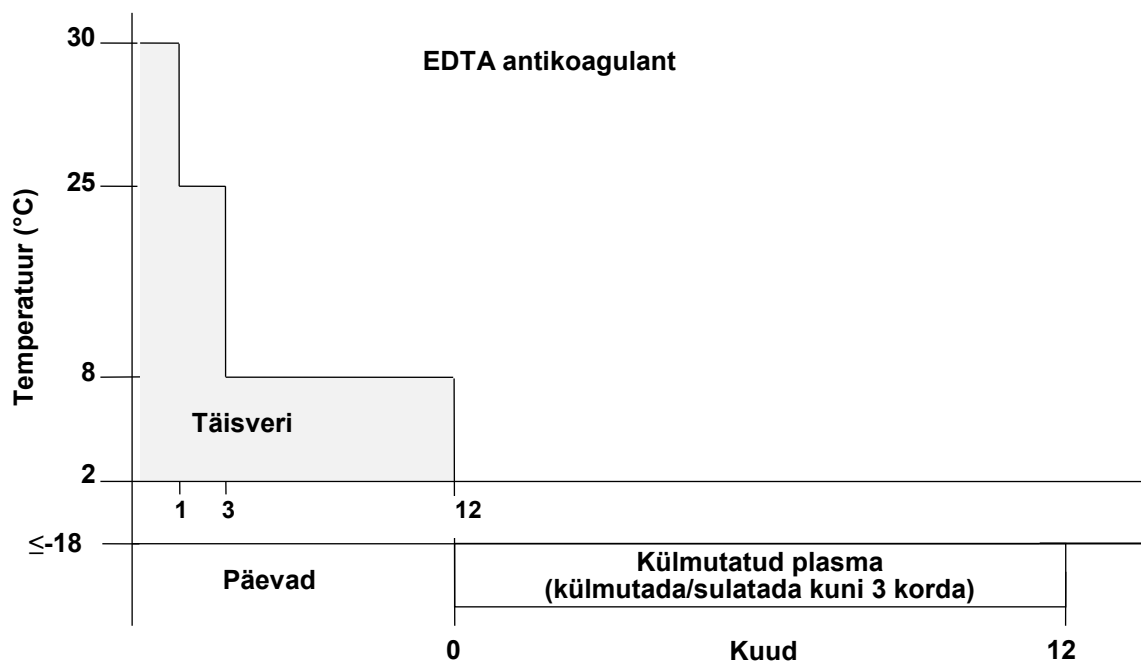
- Soovitatav on testida seerumi proove 8 tunni jooksul pärast tsentrifuugimist 1600 g juures 20 minutit või 24 tunni jooksul pärast tsentrifuugimist suurel kiirusel (näiteks 2600 g juures 20 minutit).

Elusdoonorite vereproovid

- Testi **cobas®** MPX jaoks võib kasutada EDTA, CPD, CPDA1, CP2D ja 4% naatriumtsitraati sisaldavatesse hüübimist takistavatesse katsutitesse kogutud vereplasmat ning hüübimisaktivaatoriga katsutitesse kogutud seerumit. Proovi käitlemiseks ja tsentrifuugimiseks järgige katsuti/koti tootja juhiseid.
- EDTA antikoagulanti sisaldavatesse katsutitesse kogutud verd võib säilitada kuni 12 päeva järgmistel tingimustel:
 - proovid tuleb tsentrifuugida 72 tunni jooksul alates verevõtmisest;
 - proovide säilitamine üle 8 °C temperatuuril: proove võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja 24 tunni jooksul 72-st tunnist temperatuuril kuni 30 °C.

Välja arvatud eespool mainitud juhtudel, säilitatakse proove temperatuurivahemikus 2–8 °C. Lisaks võib rakkudest eraldatud plasmat säilitada temperatuuril ≤ -18 °C kuni 12 kuud proove kolm korda külmutades/üles sulatades. Vt joonis 1.

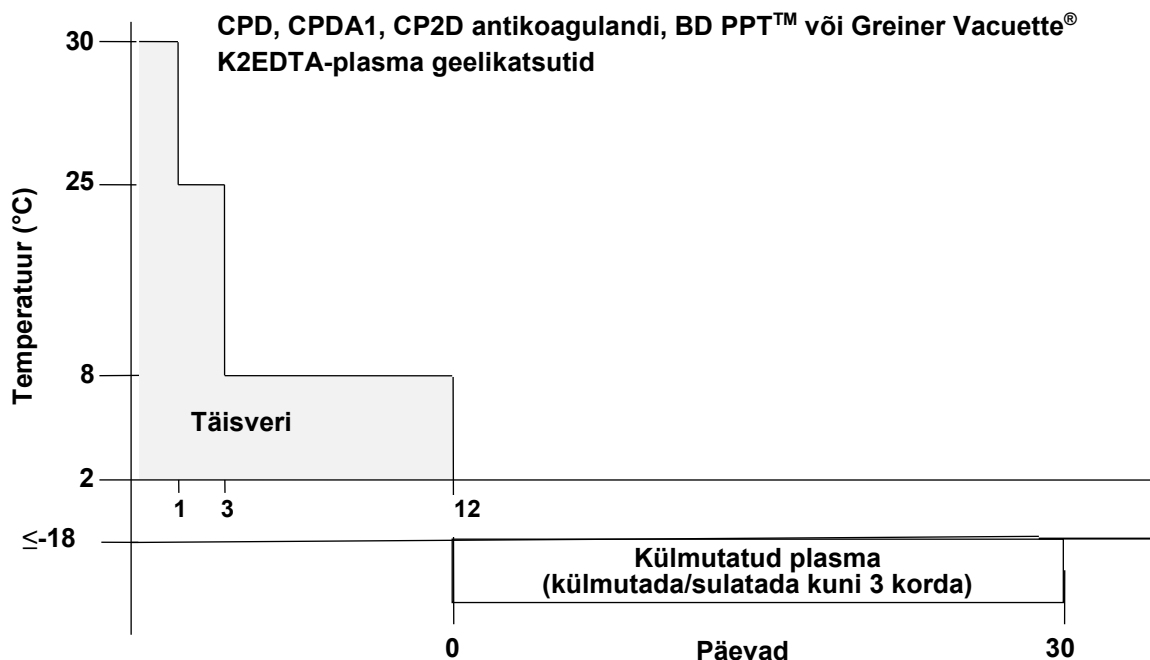
Joonis 1 Proovi säilitustingimused elusdoonorite EDTA antikoagulandiga proovidele



- CPD, CPDA1, CP2D antikoagulante sisaldavatesse katsutitesse, Becton-Dickinsoni EDTA-plasma ettevalmistuskatsutitesse (BD PPT™) või Greiner Vacuette® K2EDTA-plasmageeli katsutitesse kogutud vereproove võib säilitada kuni 12 päeva järgmistel tingimustel:
 - proovid tuleb tsentrifugida 72 tunni jooksul alates verevõtmisest;
 - proovide säilitamine üle 8 °C temperatuuril: proove võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja 24 tunni jooksul 72-st tunnist temperatuuril kuni 30 °C.

Välja arvatud eespool mainitud juhtudel, säilitatakse proove temperatuurivahemikus 2–8 °C. Lisaks võib rakkudest eraldatud plasmat säilitada temperatuuril ≤ –18 °C kuni 30 päeva proove kolm korda külmutades/üles sulatades. Vaadake Joonis 2.

Joonis 2 Proovi säilitustingimused elusdoonorite proovidele



- Verd, mis on kogutud hüübimisaktivaatoriga seerumikatsutitesse, võib säilitada kuni 7 päeva temperatuurivahemikus 2–8 °C järgmistel tingimustel:
 - proovid tuleb tsentrifugida 72 tunni jooksul alates verevõtmisest;
 - proovide säilitamine üle 8 °C temperatuuril: proove võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja 24 tunni jooksul 72-st tunnist temperatuuril kuni 30 °C.

Välja arvatud eespool mainitud juhtudel, säilitatakse proove temperatuurivahemikus 2–8 °C. Lisaks võib rakkudest eraldatud seerumit säilitada temperatuuril ≤ –18 °C kuni 30 päeva proove kolm korda külmutades/üles sulatades.

- Plasma, mis on kogutud 4% naatriumtsitraadi antikoagulandiga katsutisse, võib säilitada kuni 30 päeva temperatuuril 2–8 °C järgmistel tingimustel:
 - proovide säilitamine üle 8 °C temperatuuril: proove võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja 24 tunni jooksul 72-st tunnist temperatuuril kuni 30 °C.

Peale selle võib 4% naatriumtsitraadi antikoagulandiga katsutisse kogutud plasmat säilitada kuni 12 kuud temperatuuril ≤ –18 °C kahe külmutamise/sulatamise tsükliga või

- Plasma, mis on kogutud 4% naatriumtsitraadi antikoagulandiga katsutisse, võib säilitada kuni 18 päeva temperatuuril 2–8 °C järgmistel tingimustel:
 - proovide säilitamine üle 8 °C temperatuuril: proove võib säilitada kuni 72 tundi temperatuuril kuni 25 °C ja 24 tunni jooksul 72-st tunnist temperatuuril kuni 30 °C.

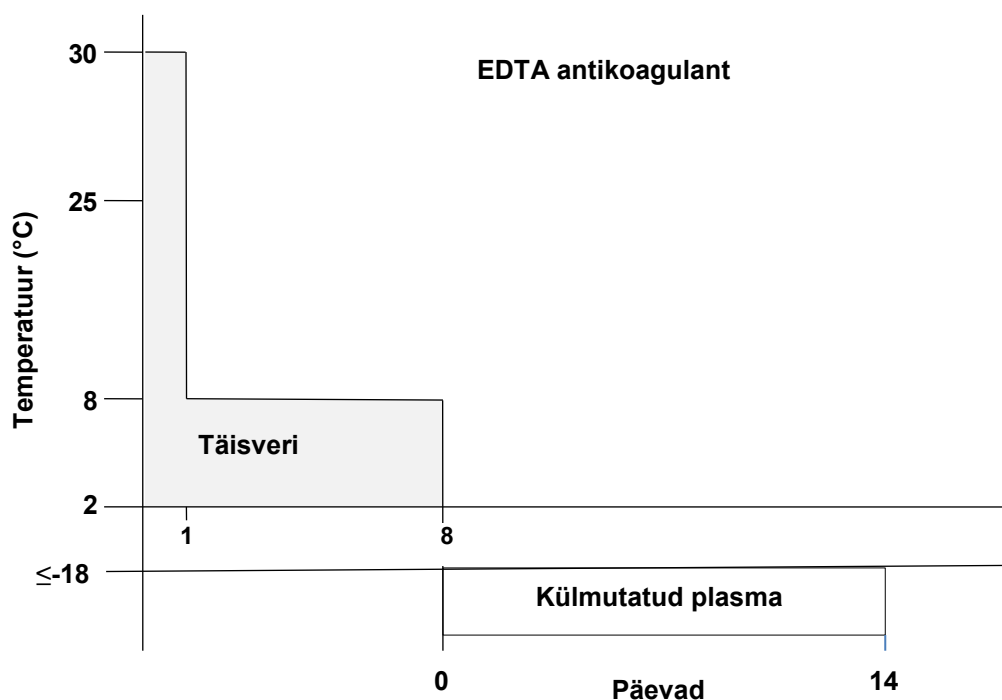
Lisaks võib 4% naatriumtsitraadi antikoagulandiga katsutisse kogutud plasmat säilitada kuni 12 kuud temperatuuril ≤ –18 °C kolme külmutamise/sulatamise tsükliga.

Kadaveerilised vereproovid

- EDTA antikoagulandi ja/või hüübimisaktivaatoriga seerumikatsutitesse kogutud kadaveerilise vere proovide analüüsimiseks võib kasutada testi **cobas® MPX**. Proovi käitlemiseks ja tsentrifugimiseks järgige katsuti/koti tootja juhiseid.
- EDTA antikoagulanti sisaldavatesse katsutitesse kogutud kadaveerilist verd võib säilitada kuni 8 päeva temperatuuril 2–8 °C järgmistel tingimustel:
 - proovid tuleb tsentrifugida 72 tunni jooksul alates verevõtmisest;
 - proovide säilitamine üle 8 °C temperatuuril: proove võib säilitada temperatuuril kuni 30 °C 24 tunni jooksul 72-st tunnist.

Välja arvatud eespool mainitud juhtudel, võib kadaveerilist EDTA katustitesse kogutud rakkudest eraldatud plasmat säilitada kuni 14 päeva temperatuuril ≤ -18 °C. Vt Joonis 3.

Joonis 3 Kadaveeriliste proovide säilitustingimused



- Kadaveerilise vere proove, mis on kogutud hüübimisaktivaatoriga seerumi katsutitesse, võib säilitada kuni 5 päeva temperatuuril 2–8 °C järgmistel tingimustel:
 - proovid tuleb tsentrifugida 72 tunni jooksul alates verevõtmisest;
 - proovide säilitamiseks üle 8 °C: proove võib säilitada temperatuuril kuni 30 °C 24 tunni jooksul 72-st tunnist.
- Kui elus- ja kadaveeriliste doonorite proove on vaja transportida, tuleb need pakendada ja märgistada vastavalt riiklikele ja/või rahvusvahelistele regulatsioonidele, mis kehtivad proovide ja nakkusohtliku materjali kohta.

Kasutusjuhised

Proovide automatiseeritud pipeteerimine ja puulimine (valikuline)

Seadet **cobas p 680** või tarkvara **cobas® Synergy Core** võib kasutada süsteemi **cobas® 6800/8800** lisadena automaatselt pipeteerimiseks ja erinevate primaarsete alikvootide puulimiseks üheks prooviks.

Lisateabe saamiseks vaadake seadme **cobas p 680** kasutusjuhendit või tarkvara **cobas® Synergy** kasutajatuge.

Märkused protseduuride kohta

- Ärge kasutage testi **cobas® MPX** reaktiive, kontrollkomplekti **cobas® MPX**, negatiivse kontrolli komplekti **cobas® NHP** või reaktiive **cobas omni** pärast nende aegumistähtaegu.
- Ärge taaskasutage tarvikuid. Need on ainult ühekordseks kasutamiseks.
- Süsteemi korrektseks hoolduseks vaadake seadme **cobas® 6800/8800** kasutusjuhendit.

Süsteemiga **cobas® MPX** testi tegemine

Testimise protseduuri on täpsemalt kirjeldatud süsteemi **cobas® 6800/8800** kasutusjuhendis; vaadake seadme **cobas p 680** kasutusjuhendit või tarkvara **cobas® Synergy** kasutajatuge, kust leiate vajalikku teavet proovide puulimise kohta.

Joonis 4 allpool võtab protseduuri kokku.

Joonis 4 **cobas® MPX** testi läbiviimise protseduur

1	Pipeteerimine ja kokkusegamine
2	Koostage tellimus
3	Täitke vastavalt süsteemi soovitudele uuesti reaktiivid ja tarvikud: <ul style="list-style-type: none"> • Täitke uuesti pesureaktiiv, lüüsiireaktiiv ja lahjendi • Täitke uuesti proovi töötuluse ja amplifikatsiooniplaadid • Täitke uuesti klaasmagnetosakesed • Täitke uuesti katsespetsiifilised reaktiivid • Täitke uuesti kontrollikassetid • Täitke uuesti otsikute restid • Asendage ummistunud otsikute rest
4	Alustage tööseeriat <ul style="list-style-type: none"> • Laadige seadmesse proovidega restid • Valige kasutajaliidesest nupp Start:
5	Vaadake üle ja eksportige tulemused
6	Võtke tarvikud seadmest välja: <ul style="list-style-type: none"> • Eemaldage analüüsimoodulist amplifikatsiooniplaadid • Võtke tühjad kontrollikassetid seadmest välja • Tühjendage tahkete jäätmete anum • Tühjendage vedelate jäätmete anum

Tulemused

Süsteem **cobas**® 6800/8800 määrab ja eristab automaatselt proovidest ja kontrollidest HIV RNA, HCV RNA ja HBV DNA.

Kvaliteedikontroll ja tulemuste kehtivus

- Iga seeria puhul analüüsitakse ühte negatiivset kontrolli [(-) C] ja kolme positiivset kontrolli [MPX M (+) C, MPX O (+) C ja MPX 2 (+) C].
- Kontrollige tarkvaras **cobas**® 6800/8800 ja/või aruandes lippe ning nendega seonduvaid tulemusi, et veenduda katseseeria kehtivuses.
- Katseseeria tulemused kehtivad juhul, kui kõigi nelja kontrolli puhul lippe ei esine.

Süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvara tunnistab tulemused automaatselt kehtetuks juhul, kui negatiivsed või positiivsed kontrollid annavad vääri tulemusi.

Kontrollige lippe

Tabel 9 Negatiivse ja positiivsete kontrollide lipud

Negatiivne kontroll	Lipp	Tulemus	Tõlgendus
(-) C	Q02	Invalid	Terve katseseeria on kehtetu juhul, kui (-) C tulemus on väär.
Positiivne kontroll	Lipp	Tulemus	Tõlgendus
MPX M (+) C	Q02	Invalid	Terve katseseeria on kehtetu juhul, kui MPX M (+) C tulemus on väär.
MPX O (+) C	Q02	Invalid	Terve katseseeria on kehtetu juhul, kui MPX O (+) C tulemus on väär.
MPX 2 (+) C	Q02	Invalid	Terve katseseeria on kehtetu juhul, kui MPX 2 (+) C tulemus on väär.

Kui katseseeria tulemus on kehtetu, korrake tervet katseseeriat, sealhulgas testige uuesti kõiki proove ja kontrolle.

Tulemuste tõlgendamine

Kehtiva katseseeria korral kontrollige süsteemi **cobas**® 6800/8800 tarkvarast ja/või aruandest ega ühegi proovi tulemustes ei esine lippe. Tulemusi tuleks tõlgendada järgmiselt.

- Kehtiv katseseeria võib sisaldada nii kehtivaid kui ka mittekehtivaid proovide tulemusi, mis sõltub lippudest individuaalsete proovide juures.
- Proovide tulemused on kehtivad ainult juhul, kui vastava katseseeria positiivsed kontrollid ja negatiivne kontroll on kehtivad.

Igas proovis mõõdetakse samaaegselt nelja parameetrit: HIV-d, HCV-d, HBV-d ja sisekontrolli. Tarkvara **cobas**® MPX väljastab lõplikud testi tulemused. Lisaks üldistele tulemustele kuvab tarkvara **cobas**® 6800/8800 ka individuaalsed tulemused, mida tuleks tõlgendada järgmiselt.

Tabel 10 Individuaalsete sihtmärktulemuste tõlgendamine

Sihtmärktulemused	Tõlgendus
HIV Non-Reactive	HIV sihtmärgi signaali ei tuvastatud ja IC signaal tuvastati.
HIV Reactive	HIV sihtmärgi signaal tuvastati ja IC signaal tuvastati või ei tuvastatud.
HCV Non-Reactive	HCV sihtmärgi signaali ei tuvastatud ja IC signaal tuvastati.
HCV Reactive	HCV sihtmärgi signaal tuvastati ja IC signaal tuvastati või ei tuvastatud.
HBV Non-Reactive	HBV sihtmärgi signaali ei tuvastatud ja IC signaal tuvastati.
HBV Reactive	HBV sihtmärgi signaal tuvastati ja IC signaal tuvastati või ei tuvastatud.
Invalid	Sihtmärgi ja sisekontrolli signaali ei tuvastatud.

Korrake individuaals(et)e proovi(de) testimist

Proove, mille lõplik tulemus ühe sihtmärgi puhul on kehtetu, tuleb uuesti testida, sõltumata kehtivatest tulemustest teiste sihtmärkide korral.

Meetodi piirangud

- Testi **cobas**® MPX toimimist on hinnatud, kasutades seda ainult koos kontrollkomplektiga **cobas**® MPX, negatiivse kontrolli komplektiga **cobas**® NHP, reaktiiviga **cobas omni** MGP, lüüsireaktiiviga **cobas omni**, proovilahjendiga **cobas omni** ja pesureaktiiviga **cobas omni** süsteemil **cobas**® 6800/8800.
- Tulemuste usaldusväärsus sõltub transportimise, säilitamise ja töötlemise kvaliteedist.
- Ärge kasutage selle testi jaoks hepariiniga töödeldud plasmat, sest hepariin inhibeerib PCR-i.
- HIV-1 grupi M RNA, HIV-1 grupi O RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA määramise tulemus sõltub viirusosakeste arvust proovis. Tulemust võib mõjutada proovi kogumine, säilitamine ja käitlemine ning patsiendist sõltuvad faktorid (näiteks vanus, sümptomine esinemine) ja/või nakkuse staadium ja puulitud proovide maht.
- Ehkki selline juhtum on haruldane, võivad mutatsioonid viiruse genoomi kõrgelt konserveerunud piirkonnas, millega on seotud testi **cobas**® MPX praimerite ja/või sondi seondumine, kaasa tuua viiruse mitteavastamise.
- Tehnoloogiate sisemiste erinevuste tõttu on soovitatav, et kasutaja teeks enne ühelt tehnoloogialt teisele lülitumist oma laboris tehnoloogiate erinevuste hindamiseks meetodi korrelatsiooniuringu. Kasutajad peaksid järgima endi spetsiifilisi ettekirjutusi/protseduure.

Mittekliinilise toimivuse uuring

Testi olulisemad sooritusnäitajad

Elusdoonorite proovid

Tuvastuspiir (LoD)

WHO rahvusvahelised standardid/Roche'i primaarsed standardid

Testi **cobas**® MPX HIV-1 grupp M RNA, HIV-1 grupp O RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA tuvastuspiirid määrati vastavalt järgmistele standarditele.

- WHO 3. rahvusvaheline standard HIV-1 grupi M RNA (NIBSC kood 10/152) määramiseks
- WHO rahvusvaheline standard HIV-2 RNA (NIBSC kood 08/150) määramiseks³⁹
- Roche'i primaarsed standardid HIV-1 grupi O RNA määramiseks
- WHO 2. rahvusvaheline standard HCV RNA (NIBSC kood 96/798) määramiseks
- WHO 3. rahvusvaheline standard HBV DNA (NIBSC kood 10/264) määramiseks

HIV-1 grupi O RNA määramiseks ei ole kehtivat rahvusvahelist standardit. Roche'i HIV-1 grupi O RNA standard on seostatud CBER HIV-1 alatüübi RNA standardpaneeliga #1 partiinumbriga 01. Roche'i HIV-1 grupi O RNA primaarsed standardid pärinevad müügil olevatest kultiveeritud viirustest P/N 2420 (katalooginumber 500493, SeraCare Life Sciences).

WHO rahvusvahelise HIV-1 grupi M, HCV, HBV, HIV-2 ja Roche'i primaarse HIV-1 grupi O standarditest valmistati igaühel 3 iseseisvat lahenduste seeriat. Koos analüüsiti HIV-1 grupi M, HCV ja HBV viiruseid ja üksikult HIV-1 grupi O viirust. HIV-2 analüüsiti HIV, HBV ja HCV viirusnegatiivse inimese EDTA-plasmaga. Iga lahenduste seeriat testiti 3 erineva **cobas**® MPX testi partiiga umbes 63 korduses partii kohta, kokku umbes 189 korduses ühe kontsentratsiooni kohta. WHO HIV-2 rahvusvahelist standardit testiti 33 korduses 3 erineva partiiga 3 erineva lahjendusega, kokku 99 korduses ühe kontsentratsiooni kohta. Iga viiruse puhul kasutati lahjendusseeriade ja reagentipartiide kombineeritud andmete peal 95% PROBIT-analüüsi (Tabel 11) ja 50% PROBIT-analüüsi (Tabel 12), et määrata LoD ning alumine ja ülemine 95% usaldusvahemik. Tabel 13 kuni Tabel 17 näitab iga viiruse LoD uuringute reaktiivsuse tasemeid.

Tabel 11 95% PROBIT-analüüsi tulemused LoD-andmete kohta, mis koguti viirusproovide standardite kohaselt EDTA plasmas ja seerumis

Maatriksid	Analüüsiobjekt	Mõõtühik	LoD	Alumine 95% usalduspiir	Ülemine 95% usalduspiir
EDTA-plasma	HIV-1 grupp M	IU/ml	25,7	21,1	32,8
	HIV-1 grupp O	koopiat/ml	8,2	7,0	10,0
	HIV-2	IU/ml	4,0	3,3	5,2
	HCV	IU/ml	7,0	5,9	8,6
	HBV	IU/ml	1,4	1,2	1,7
Seerum	HIV-1 grupp M	IU/ml	23,7	20,0	29,1
	HIV-1 grupp O	koopiat/ml	12,2	10,3	14,9
	HIV-2	IU/ml	4,4	3,5	5,8
	HCV	IU/ml	8,1	6,8	10,1
	HBV	IU/ml	1,3	1,1	1,5

Tabel 12 50% PROBIT-analüüsi tulemused LoD-andmete kohta, mis koguti viirusproovide standardite kohaselt EDTA plasmas ja seerumis

Maatriksid	Analüüsiobjekt	Mõõtühik	LoD	Alumine 95% usalduspiir	Ülemine 95% usalduspiir
EDTA-plasma	HIV-1 grupp M	IU/ml	3,8	3,4	4,3
	HIV-1 grupp O	koopiat/ml	1,7	1,5	1,9
	HIV-2	IU/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	IU/ml	1,3	1,1	1,4
	HBV	IU/ml	0,3	0,3	0,3
Seerum	HIV-1 grupp M	IU/ml	4,6	4,1	5,1
	HIV-1 grupp O	koopiat/ml	2,5	2,2	2,7
	HIV-2	IU/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	IU/ml	1,4	1,3	1,6
	HBV	IU/ml	0,3	0,3	0,3

Tabel 13 Reaktiivsuse tasemete kokkuvõte HIV-1 grupp M kohta EDTA-plasmas ja seerumis

Maatriksid	HIV-1 grupp M RNA kontsentratsioon (IU/ml)	Reaktiivsete arv	Kehtivate paralleelproovide arv	% reaktiivseid	95% usaldusvahemiku alumise piiri väärtus (ühepoolne)
EDTA-plasma	30	186	188	98,9%	96,7%
	15	170	189	89,9%	85,6%
	7,5	124	189	65,6%	59,5%
	4,5	96	189	50,8%	44,6%
	1,5	50	189	26,5%	21,2%
Seerum	30	186	189	98,4%	95,9%
	15	170	189	89,9%	85,6%
	7,5	123	189	65,1%	59,0%
	4,5	85	189	45,0%	38,8%
	1,5	31	189	16,4%	12,1%

Tabel 14 Reaktiivsuse tasemete kokkuvõte HIV-1 grupi O kohta EDTA-plasmas ja seerumis

Maatriksid	HIV-1 grupi O RNA kontsentratsioon (koopiat/ml)	Reaktiivsete arv	Kehtivate paralleelproovide arv	% reaktiivseid	95% usaldusvahemiku alumise piiri väärtus (ühepoolne)
EDTA-plasma	18	187	187	100,0%	98,4%
	9	181	187	96,8%	93,8%
	4,5	162	189	85,7%	80,8%
	2,7	117	189	61,9%	55,7%
	0,9	57	189	30,2%	24,7%
Seerum	18	186	187	99,5%	97,5%
	9	173	188	92,0%	88,0%
	4,5	142	189	75,1%	69,4%
	2,7	79	189	41,8%	35,8%
	0,9	39	189	20,6%	15,9%

Tabel 15 Reaktiivsuse tasemete kokkuvõte HIV-2 kohta EDTA-plasmas ja seerumis

Maatriksid	HIV-2 RNA kontsentratsioon (IU/ml)	Reaktiivsete arv	Kehtivate paralleelproovide arv	% reaktiivseid	95% usaldusvahemiku alumise piiri väärtus (ühepoolne)
EDTA-plasma	10	98	98	100,0%	97,0%
	5	98	99	99,0%	95,3%
	2,5	80	98	81,6%	74,0%
	1,5	71	99	71,7%	63,3%
	0,5	26	99	26,3%	19,1%
Seerum	10	98	98	100,0%	97,0%
	5	98	99	99,0%	95,3%
	2,5	81	99	81,8%	74,2%
	1,5	63	98	64,3%	55,6%
	0,5	28	98	28,6%	21,1%

Tabel 16 Reaktiivsuse tasemete kokkuvõte HCV kohta EDTA-plasmas ja seerumis

Maatriksid	HCV RNA kontsentratsioon (IU/ml)	Reaktiivsete arv	Kehtivate paralleelproovide arv	% reaktiivseid	95% usaldusvahemiku alumise piiri väärtus (ühepoolne)
EDTA-plasma	12	187	188	99,5%	97,5%
	6	178	189	94,2%	90,6%
	3	148	189	78,3%	72,8%
	1,8	112	189	59,3%	53,0%
	0,6	50	189	26,5%	21,2%
Seerum	12	186	189	98,4%	95,9%
	6	173	189	91,5%	87,4%
	3	139	189	73,5%	67,7%
	1,8	112	189	59,3%	53,0%
	0,6	41	189	21,7%	16,9%

Tabel 17 Reaktiivsuse tasemete kokkuvõte HBV kohta EDTA-plasmas ja seerumis

Maatriksid	HBV DNA kontsentratsioon (IU/ml)	Reaktiivsete arv	Kehtivate paralleelproovide arv	% reaktiivseid	95% usaldusvahemiku alumise piiri väärtus (ühepoolne)
EDTA-plasma	3,40	188	188	100,0%	98,4%
	1,70	184	189	97,4%	94,5%
	0,85	165	189	87,3%	82,6%
	0,51	126	189	66,7%	60,6%
	0,17	58	189	30,7%	25,2%
Seerum	3,40	189	189	100,0%	98,4%
	1,70	184	189	97,4%	94,5%
	0,85	166	189	87,8%	83,2%
	0,51	140	189	74,1%	68,3%
	0,17	52	189	27,5%	22,2%

Reprodutseeritavus

Testi **cobas**® MPX reprodutseeritavus süsteemil **cobas**® 6800/8800 määrati järgmiste standardite abil.

- Roche'i sekundaarsed standardid HIV-1 grupi M, HCV ja HBV määramiseks
- Roche'i primaarsed standardid HIV-1 grupi O ja HIV-2 määramiseks

Uuringu käigus testiti testiga **cobas**® MPX 3 HIV-1 grupi M, HCV ja HBV ühispaneeli ja üksikult HIV-1 grupi O ning HIV-2 paneele umbkaudsetel kontsentratsioonidel 0,5 ×, 1 × ja 2 × iga viiruse LoD testi väärtusest. Testiti järgmisi varieeruvaid komponente.

- Päevadevaheline varieeruvus 3 päeva jooksul
- Partiidevaheline varieeruvus, kasutades 3 erinevat testipartiid **cobas**® MPX
- Instrumentidevaheline erinevus, kasutades 3 erinevat süsteemi **cobas**® 8800

Umbes 21 paralleelproovi testiti 3 paneeliga kokku 63 korduses iga reaktiivpartiiga. Kõiki kehtivaid tulemusti hinnati, arvutades reaktiivsete testide tulemused iga kontsentratsiooni taseme kohta ja kõigi varieeruvate komponentide kohta.

Arvutati iga kolme reaktiivsustaseme kahepoolsed 95% usaldusvahemikud iga HIV-1 grupi M, HIV-1 grupi O, HIV-2, HCV ja HBV testi kohta 3 päeva, 3 reaktiivpartii ja 3 süsteemi **cobas**® 8800 puhul. Test **cobas**® MPX on reprodutseeritav mitmete päevade, reaktiivpartiide ja seadmete puhul. Tabel 18 esitab kokkuvõtte partiidevahelise varieeruvuse kohta.

Tabel 18 Testi cobas® MPX reaktiivide partiidevahelise reprodutseeritavuse kokkuvõte

Analüüsiobjekt	Kontsentratsioon	Reaktiivi partii	% reaktiivseid (reaktiivseid/kehtivaid paralleelproove)	95% usaldusvahemiku alumine usalduspiir	95% usaldusvahemiku ülemine usalduspiir
HIV-1 grupp M	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	0,5 × LoD	1	85,7% (54/63)	74,6%	93,3%
		2	95,2% (60/63)	86,7%	99,0%
		3	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
HIV-1 grupp O	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	92,1% (58/63)	82,4%	97,4%
		2	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
	0,5 × LoD	1	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
		2	76,2% (48/63)	63,8%	86,0%
		3	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%

Analüüsiobjekt	Kontsentratsioon	Reaktiivi partii	% reaktiivseid (reaktiivseid/kehtivaid paralleelproove)	95% usaldusvahemiku alumine usalduspiir	95% usaldusvahemiku ülemine usalduspiir
HIV-2	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
	1 × LoD	1	82,5% (52/63)	70,9%	90,9%
		2	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
		3	87,3% (55/63)	76,5%	94,4%
	0,5 × LoD	1	74,6% (47/63)	62,1%	84,7%
		2	71,4% (45/63)	58,7%	82,1%
		3	73,0% (46/63)	60,3%	83,4%
HCV	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
	0,5 × LoD	1	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%
		2	98,4% (62/63)	91,5%	100,0%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
HBV	2 × LoD	1	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1 × LoD	1	90,5% (57/63)	80,4%	96,4%
		2	90,5% (57/63)	80,4%	96,4%
		3	93,7% (59/63)	84,5%	98,2%
	0,5 × LoD	1	84,1% (53/63)	72,7%	92,1%
		2	76,2% (48/63)	63,8%	86,0%
		3	77,8% (49/63)	65,5%	87,3%

Genotüüpide kontrollimine

Testi **cobas**® MPX võimet määrata HIV-1 grupi M (A-H, J, K, BF, BG) ja tsirkuleerivate rekombinantsete vormide (CRF01_AE ja CRF02_AG), HIV-1 grupi O, HIV-1 grupi N ja HIV-2 (alatüübid A ja B), HCV (genotüübid 1–6) ja HBV (genotüübid A-H ja pre-core mutandid) analüüsiti, kasutades unikaalseid kliinilisi ja/või kultuurist isoleeritud proove iga alatüübi või genotüübi kohta, mis on esitatud loeteludes Tabel 19 kuni Tabel 23.

HIV-1 grupp M

Kokku 115 teadaoleva HIV-1 grupi M teadaoleva HIV-1 alatüübiga kliinilise proovi HIV-1 kontsentratsioonid määrati, kasutades testi COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 v2.0. Kõik 115 proovi testiti lahjendatuna (HIV, HCV ja HBV negatiivse) inimese EDTA-plasmaga kontsentratsioonil 5 × LoD testiga **cobas**® MPX. Nendest proovidest 102 testiti ka lahjendamata kujul. Kõik 115 teadaoleva alatüübiga proovi tuvastati lahjendamata ja/või 5 × LoD kontsentratsioonis (Tabel 19).

Tabel 19 HIV-1 grupi M kliinilised proovid

Alatüüp	% reaktiivseid (reaktiivseid/testitud proove) lahjendamata	% reaktiivseid (reaktiivseid/testitud proove) lahjendatud kontsentratsioonini 5 × LoD
A	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
CRF01_AE	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
CRF02_AG	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
B	100,0% (11/11)	100,0% (11/11)
C	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
D	100,0% (11/11)	100,0% (11/11)
F	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
G	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
H	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
BF	Pole testitud*	100% (3/3)
BG	Pole testitud*	100% (4/4)
J	Pole testitud*	100% (2/2)
K	Pole testitud*	100% (4/4)

* Ebapiisav kogus lahjendamata testimiseks

HIV-1 grupp O ja HIV-1 grupp N

Kokku testiti 7 HIV-1 grupi O ja 2 HIV-1 grupi N kultiveeritud isolaati, mis olid logaritmiliselt lahjendatud (HIV, HCV ja HBV viirusnegatiivses) inimese EDTA-plasmas. HIV-1 grupi O isolaatide puhul testiti kokku 4 paralleelproovi 7 korduses, saades kokku 28 paralleelproovi. HIV-1 grupi N puhul testiti kahte isolaati. Ühest isolaadist testiti 4 paralleelproovi lahjendustel 1:1,00E+02 kuni 1:1,00E+03 ja 1 paralleelproovi teisest isolaadist lahjendusel 1:1,00E+04. HIV-1 grupi O kultuuri isolaate tuvastati kuni lahjendusastmeni 1:1,00E+07 ja grupi N kultuuri isolaate tuvastati kuni lahjendusastmeni 1:1,00E+04 (Tabel 20).

Tabel 20 HIV-1 grupi O ja HIV-1 grupi N kultiveeritud isolaadid

Proovi lahjendamine	% reaktiivseid (reaktiivseid/kehtivaid paralleelproove)	
	HIV-1 grupp O	HIV-1 grupp N
1:1,00E+02	100,0% (28/28)	100,0% (4/4)
1:1,00E+03	100,0% (28/28)	100,0% (4/4)
1:1,00E+04	89,3% (25/28)	20% (1/5)
1:1,00E+05	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)
1:1,00E+06	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)
1:1,00E+07	71,4% (20/28)	0,0% (0/4)

HIV-2

Kokku testiti 5 HIV-2 alatüüp A (4) ja B (1) kultiveeritud isolaati, mis olid logaritmiliselt lahjendatud (HIV, HCV ja HBV negatiivses) inimese EDTA-plasmas. Alatüüp A puhul testiti kokku 16 paralleelproovi 4 isolaadi ja iga lahjenduse kohta. Alatüübi B 1 isolaati testiti kokku 4 paralleelproovi iga lahjenduse kohta. Kokku testiti 11 HIV-2 alatüübi A (5) ja B (6) kultuuri isolaati, mis olid logaritmiliselt lahjendatud (HIV, HCV ja HBV viirusnegatiivses) inimese EDTA-plasmas. Alatüüp A puhul testiti kokku 20 paralleelproovi 5 kliinilise proovi kohta ja alatüüp B puhul 24 paralleelproovi 6 kliinilise proovi kohta. Igat proovi testiti 4 korda iga lahjenduse kohta. Kõik kultiveeritud isolaadid tuvastati testiga **cobas® MPX**. Alatüüp A ja B kliinilisi proove tuvastati testiga **cobas® MPX** lahjendusastmeni 1:1,00E+03. Tabel 21 võtab kokku üldised tulemused.

Tabel 21 HIV-2 kultiveeritud isolaadid ja kliinilised proovid

Proovi lahjendamine	% reaktiivseid (reaktiivseid/kehtivaid paralleelproove)			
	Kultiveeritud isolaat		Kliiniline proov	
	Alatüüp A	Alatüüp B	Alatüüp A	Alatüüp B
1:1,00E+02	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	100,0% (20/20)	100,0% (24/24)
1:1,00E+03	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	65,0% (13/20)	50,0% (12/24)
1:1,00E+04	100,0% (15/15)	100,0% (4/4)	25,0% (5/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+05	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	5,0% (1/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+06	100,0% (16/16)	100,0% (4/4)	0,0% (0/20)	0,0% (0/24)
1:1,00E+07	81,2% (13/16)	0% (0/4)	0,0% (0/20)	0,0% (0/24)

HCV

Kokku 96 HCV teadaoleva genotüübiga unikaalse HCV kliinilise proovi HCV kontsentratsioonid määrati, kasutades testi COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV, v2.0. Kõik 96 HCV teadaoleva genotüübiga proovi testiti lahjendatuna (HIV, HCV ja HBV viirusnegatiivse) inimese EDTA-plasmaga kontsentratsioonil $5 \times \text{LoD}$ testiga cobas® MPX. Nendest proovidest testiti 95 ka lahjendamata. Kõiki proove testiti ühes korduses. Kõik 96 HCV positiivset kliinilist proovi tuvastati lahjendamata ja/või lahjendatult nagu esitab kokkuvõtlikult Tabel 22.

Tabel 22 HCV kliinilised proovid

Genotüüp	% reaktiivseid (reaktiivseid/testitud proove) lahjendamata	% reaktiivseid (reaktiivseid/testitud proove) lahjendatud kontsentratsioonini $5 \times \text{LoD}$
1a	100,0% (9/9)	100,0% (9/9)
1b	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
1	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
2b	100,0% (1/1)	100,0% (1/1)
2	100,0% (13/13)	100,0% (13/13)
3a	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
3	100,0% (1/1)	100,0% (1/1)
4	100,0% (13/13)	100,0% (13/13)
5a	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)
5	100,0% (2/2)	100,0% (2/2)
6	100,0% (10/10)	100,0% (11/11)

HBV

Kokku 94 HBV teadaoleva genotüübiga unikaalse HBV kliinilise proovi ja pre-core mutandi HBV kontsentratsioonid määrati, kasutades testi COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV. Kõik 94 HBV teadaoleva genotüübiga proovi testiti lahjendamata ja/või lahjendatuna (HIV, HCV ja HBV viirusnegatiivse) inimese EDTA-plasmaga kontsentratsioonil $5 \times \text{LoD}$ testiga cobas® MPX. Kõiki proove testiti ühes korduses. Kõik 94 HBV positiivset kliinilist proovi tuvastati lahjendamata ja/või lahjendatult nagu kokkuvõtlikult esitab Tabel 23.

Tabel 23 HBV kliinilised proovid

Genotüüp	% reaktiivseid (reaktiivseid/testitud proove) lahjendamata	% reaktiivseid (reaktiivseid/testitud proove) lahjendatud kontsentratsioonini $5 \times \text{LoD}$
A	100,0% (15/15)	100,0% (15/15)
B	100,0% (12/12)	100,0% (11/11)
C	100,0% (10/10)	100,0% (9/9)
D	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
E	100,0% (12/12)	100,0% (11/11)
F	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)
G	Pole testitud*	100% (1/1)
H	100,0% (8/8)	100,0% (8/8)
Pre-core mutant	100,0% (12/12)	100,0% (12/12)

* Ebapiisav kogus lahjendamata testimiseks

Serokonversioonipaneelid

Testi **cobas**® MPX toimivust hinnati müügil olevate HIV-1 grupi M, HCV ja HBV serokonversioonipaneelidega. Testi **cobas**® MPX tulemusi võrreldi samade paneelide FDA litsentsitud testide **cobas**® TaqScreen MPX tulemustega süsteemil **cobas s** 201. Lisaks võrreldi iga sihtmärgi testi **cobas**® MPX ja CE-IVD ja FDA litsentseeritud seroloogiatestide tulemusi.

HIV-1 grupp M serokonversioonipaneelid

Kasutati kümnet müügil olevat serokonversiooni paneeli. Igat paneeli liiget testiti lahjendamata ning lahjendatult 1:6 ja 1:96, simuleerimaks testimist puulidena, et neid testida testisüsteemidega **cobas**® MPX ja **cobas**® TaqScreen MPX. Testi **cobas**® MPX lahjendamata tulemusi võrreldi testi **cobas**® TaqScreen MPX ja CE-IVD ja FDA litsentsitud HIV seroloogiatestidega. Tabel 24 näitab üldisi sooritusnäitajaid.

Tabel 24 Testi **cobas**® MPX toimivus HIV serokonversioonipaneelide korral

HIV serokonversiooni-paneelid	Päeva varem, kui määramine on võimalik HIV antikeha/antigeeni või HIV RNA abil								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: lahjendamata			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: lahjendamata			Test cobas® TaqScreen MPX: lahjendamata, 1:6, 1:96		
	Päeva varem on määramine võimalik testiga cobas® MPX								
	lahjendamata	1:6	1:96	lahjendamata	1:6	1:96	lahjendamata	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Miinum	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Aritmeetiline keskmine	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Maksimum	15	15	15	15	15	9	5	0	2

HCV serokonversioonipaneelid

Kasutati kümnet müügil olevat serokonversiooni paneeli. Iga paneeli liiget testiti lahjendamata ning lahjendatult 1:6 ja 1:96, simuleerimaks testimist puulidena, et testida proove testidega **cobas® MPX** ja **cobas® TaqScreen MPX**. Testi **cobas® MPX** tulemusi võrreldi testi **cobas® TaqScreen MPX** ja CE-IVD ja FDA litsentsitud HCV seroloogia lahjendamata testide tulemustega. Tabel 25 näitab üldisi sooritusnäitajaid.

Tabel 25 **cobas® MPX** HCV serokonversioonipaneelide testitulemused

HCV serokonversiooni-paneelid	Päeva varem, kui määramine on võimalik HCV antikeha/antigeeni või HCV RNA abil								
	Testisüsteem ORTHO HCV versioon 3.0 ELISA: lahjendamata			Abbott PRISM HCV: lahjendamata			Test cobas® TaqScreen MPX: lahjendamata, 1:6, 1:96		
	Päeva varem on määramine võimalik testiga cobas® MPX								
	lahjendamata	1:6	1:96	lahjendamata	1:6	1:96	lahjendamata	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	-6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	-24**	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7*	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9*	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10*	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Miinumum	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Keskmine koos välja jäetud paneelidega*	34	34	34	34	34	34	-3	0	0
Maksimum	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Nende paneelide summaarsetest arvutustest, mis olid testiga **cobas® MPX** järjepidevalt reaktiivsed, jäeti välja miinumum-, keskmise ja maksimumpäeva varasem määramine kui HCV antikehaga.

** 24-päevane vahemik proovivõttude vahel.

HBV serokonversioonipaneelid

Kasutati kümnet müügil olevat serokonversiooni paneeli. Iga paneeli liiget testiti lahjendamata ning lahjendatult 1:6 ja 1:96, simuleerimaks testimist puulidena, et testida proove testidega **cobas®** MPX ja **cobas®** TaqScreen MPX. Testi **cobas®** MPX tulemusi võrreldi testi **cobas®** TaqScreen MPX ja CE-IVD ja FDA litsentsitud HBV seroloogia lahjendamata testide tulemustega. Tabel 26 näitab üldisi sooritusnäitajaid.

Tabel 26 Testi **cobas®** MPX toimivus HBV serokonversioonipaneelide korral

HBV serokonversiooni-paneelid	Päeva varem, kui määramine on võimalik HBsAg või HBV DNA abil								
	Testisüsteem ORTHO HBSAg ELISA 3: lahjendamata			Abbott PRISM HBsAg: lahjendamata			Test cobas® TaqScreen MPX: lahjendamata, 1:6, 1:96		
	Päeva varem on määramine võimalik testiga cobas® MPX								
	lahjenda-mata	1:6	1:96	lahjenda-mata	1:6	1:96	lahjenda-mata	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4*	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17*	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2*	-16*	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Miinimum	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Aritmeetiline keskmine	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Maksimum	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* Lahjendatud paneeliliikmete madalaid HBV DNA kontsentratsioone tuvastati testiga **cobas®** MPX hiljem kui seroloogiaga: 0,6 IU/ml paneelis 2 lahjendusel 1:96, 2,0 IU/ml paneelis 4 lahjendusel 1:96 (lisaks ebanormaalselt varajane, kuid madal S/Co seroloogia tulemus), ei määratud paneelis 8 lahjendusel 1:6 ja 0,5 IU/ml paneelis 8 lahjendusel 1:96 testi **cobas®** MPX NAT teisendamisel, kasutades alternatiivset NAT-kvantifitseerimist.

Analüütiline spetsiifilisus

Testi **cobas**® MPX analüütilist spetsiifilisust hinnati, kasutades ristreaktiivsust 25 mikroorganismi suhtes 10^6 osakese, koopia või PFU/ml kohta. Kasutati 18 viiruse isolaati, 6 bakteritüve ja 1 pärmi isolaati (Tabel 27). Mikroorganismid lisati (HIV, HCV ja HBV viirusnegatiivsele) inimese EDTA-plasmale ja testiti koos ning ilma HIV-1 grupi M, HCV, HBV (ühiselt), HIV-1 grupi O ja HIV-2 lisatud viirusega kontsentratsioonil umbes $3 \times \text{LoD}$ testiga **cobas**® MPX. Testitud mikroorganismid ei andnud ristreaktsioone ega takistanud testi **cobas**® MPX.

Tabel 27 Mikroorganismid, mida testiti analüütilise spetsiifilisuse suhtes

Viirused	Flaviviirus	Bakterid	Pärmseen
Adenoviirus 5	Lääne-Niiluse palaviku viirus	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Tsütomegaloviirus	Dengue palaviku viirus, 1. tüüp	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Epsteini-Barri viirus	Usutu viirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	
1. tüüpi Herpes simplex viirus		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
2. tüüpi Herpes simplex viirus		<i>Streptococcus viridans</i>	
Hepatiit A viirus		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Hepatiit E viirus			
Hepatiit G viirus			
Inimese T-lümfotroopne viirus, I tüüp			
Inimese T-lümfotroopne viirus, II tüüp			
Inimese herpesviirus 6			
B-gripiviirus			
Parvoviirus B19			
Chikungunya viirus			
Varicella-zoster viirus			

Iga haigusstaadiumi (Tabel 28) plasmaproove testiti koos ning ilma HIV-1 grupi M, HCV, HBV (ühiselt), HIV-1 grupi O ja HIV-2 lisatud viirusega kontsentratsioonil umbes $3 \times \text{LoD}$ iga viiruse kohta testiga **cobas**® MPX. Need haigusstaadiumid ei anna ristreaktsioone ega takista testi **cobas**® MPX.

Tabel 28 Haigusstaadiumid, mida testiti analüütilise spetsiifilisuse suhtes

Haigusstaadium		
5. tüüpi adenoviirus	Herpes simplex viirus, I tüüp	Inimese T-lümfotroopne viirus, I tüüp
Tsütomegaloviirus	2. tüüpi Herpes simplex viirus	Inimese T-lümfotroopne viirus, II tüüp
Dengue palaviku viirus	Hepatiit A viirus	Parvoviirus B19
Epsteini-Barri viirus	Hepatiit E viirus	Lääne-Niiluse palaviku viirus

Analüütiline spetsiifilisus - segavat mõju avaldavad ained

Endogeensed segavat mõju avaldavad ained

Ebanormaalselt kõrgete triglütseriidide (kuni 33,2 g/l), hemoglobiini (kuni 2 g/l), konjugeerimata bilirubiini (kuni 0,236 g/l), albumiini (kuni 60 g/l) ja inimese DNA sisaldusega (kuni 0,002 g/l) plasmaproove testiti ilma ja koos HIV-1 grupi M, HCV, HBV (ühiselt), HIV-1 grupi O ja HIV-2 viirusega kontsentratsioonil $3 \times \text{LoD}$ testiga **cobas**® MPX. Neid endogeenseid aineid sisaldavad proovid ei vähendanud testi **cobas**® MPX tundlikkust ega spetsiifilisust.

Eksogeensed segavat mõju avaldavad ained

Ebatavaliselt kõrge ravimite (Tabel 29) sisaldusega (HIV, HCV ja HBV negatiivset) inimese EDTA-plasmat testiti koos ning ilma HIV-1 grupi M, HCV, HBV (ühiselt), HIV-1 grupi O ja HIV-2 lisatud viirusega kontsentratsioonil umbes $3 \times \text{LoD}$ testiga **cobas**® MPX. Need eksogeensed aineid ei vähendanud **cobas**® MPX testi tundlikkust ega spetsiifilisust.

Tabel 29 Ravimitega testitud kliinilised proovid

Testitud ravimi nimetus	Kontsentratsioon
Atsetaminofeen	1324 µmol/l
Atsetüülsalitsüülhape	3620 µmol/l
Askorbiinhape	342 µmol/l
Atrovastatiin	600 µg Eq/l
Fluoksetiin	11,2 µmol/l
Ibuprofeen	2425 µmol/l
Loratadiin	0,78 µmol/l
Nadolool	3,88 µmol/l
Naprokseen	2170 µmol/l
Paroksetiin-HCl	3,04 µmol/l
Fenüülefriin-HCl	491 µmol/l
Sertraliin	1,96 µmol/l

Korrelatsioon

Testi cobas® MPX toimivus võrreldes testiga cobas® TaqScreen MPX v2.0

Testi cobas® MPX ja testi cobas® TaqScreen MPX v2.0 võrreldi, kasutades 100 individuaalset seropositiivset plasmata HIV-1 grupi M HCV ja HBV suhtes, mida testiti lahjendamata ja 1:6 lahjendades. HIV-2 puhul testiti 48 seropositiivset proovi lahjendamata ja 99 proovi lahjendusega 1:6. HIV-1 grupi O puhul testiti 13 seropositiivset proovi lahjendusega 1:6. Lisaks testiti mõlema meetodiga 103 seronegatiivset plasmaproovi.

Seronegatiivsed proovid olid mõlema meetodiga 100% spetsiifilised, andes 103 mittereaktiivset tulemust 103-st.

McNemarsi testi alusel on test cobas® MPX ja test cobas® TaqScreen MPX v2.0 HIV-1 grupi M, HIV-1 grupi O, HIV-2, HCV ja HBV positiivsete proovide määramise osas samaväärsed (Tabel 30 ja Tabel 31).

Tabel 30 Seropositiivsete proovide korrelatsioon (lahjendamata)

Meetodid		Individuaalsete viiruste sihtmärktulemused			
Test cobas® TaqScreen MPX v2.0	Test cobas® MPX	HIV-1 grupp M	HBV	HCV	HIV-2
Mittereaktiivne	Mittereaktiivne	0	0	0	4
Reaktiivne	Mittereaktiivne	0	0	0	4*
Mittereaktiivne	Reaktiivne	0	0	0	7
Reaktiivne	Reaktiivne	100	100	100	33
Kokku		100	100	100	48
McNemari testi, p-väärtus (kahepoolne, $\alpha=0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,55

* Neli testi cobas® MPX alusel mittereaktiivset lahknevat proovi, mille lahjendamata HIV-2 tiitrid olid Quant PCR testiga alla määramispiiri (< 100 koopiat/ml, Hopital Bichat-Claude Bernard) ja mittereaktiivsed mõlema testiga lahjendusel 1:6.

Tabel 31 Seropositiivsete proovide korrelatsioon (1:6 lahendus)

Meetodid		Individaalsete viiruste sihtmärktulemused				
Test cobas® TaqScreen MPX v2.0	Test cobas® MPX	HIV-1 M	HBV	HCV	HIV-2	HIV-1 O
Mittereaktiivne	Mittereaktiivne	0	0	0	39	0
Reaktiivne	Mittereaktiivne	0	0	0	6*	0
Mittereaktiivne	Reaktiivne	0	0	0	8	0
Reaktiivne	Reaktiivne	100	100	100	46	13
Kokku		100	100	100	99	13
McNemari testi, p-väärtus (kahepoolne, $\alpha=0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

* Kuus testi **cobas**® MPX alusel mittereaktiivset lahknevat proovi. Kolm kuuest testi **cobas**® MPX alusel mittereaktiivsest 1:6 lahendusel lahknevast proovist olid HIV-2 Quant PCR testiga alla määramispiiri (< 100 koopiat/ml, Hopital Bichat-Claude Bernard). Ka ülejäänud 3 proovil olid madalad tiitrid (27,7 IU/ml, alla HIV-2 RNA määramispiiri ja 150 koopiat/ml HIV-2 Quant PCR-i testi kohta). Kõik 3 proovi andsid lahjendamata kujul mõlemal testil reaktiivse tulemuse.

Süsteemivead

Testi **cobas**® MPX süsteemiviga määrati, testides 100 paralleelproovis EDTA-plasmat kas HIV-1 grupi M, HCV, HBV (ühiselt), HIV-1 grupi O või HIV-2 lisandiga kokku 300 korduses. Neid proove testiti sihtkontsentratsiooniga umbes $3 \times \text{LoD}$ ja katsetati puulidena (lahjendamata). Uuring viidi läbi, kasutades süsteemi **cobas**® 8800 koos seadmega **cobas p** 680 (pipeteerimiseks ja puulimiseks).

Uuringu tulemused näitasid, et kõik paralleelproovid olid kõikide sihtmärkide suhtes reaktiivsed ja süsteemiviga on 0%. Kahepoolse 95% täpse usaldusvahemiku alumise piiri väärtus oli 0% ja ülemise piiri väärtus 1,22% [0%: 1,22%].

Ristsaastumine

Testi **cobas**® MPX ristsaastumise tase määrati, testides 240 (HIV, HCV ja HBV negatiivset) inimese EDTA-plasma paralleelproovi ja 220 kõrge tiitriga ($1,00E+08$ IU/ml) HBV proovi. Katse viidi läbi, kasutades süsteemi **cobas**® 8800. Kokku teostati positiivsete ja negatiivsete proovidega 5 malelauakonfiguratsioonis tööseriat.

Kõigi 240 paralleelproovi puhul andsid kõik negatiivsed proovid mittereaktiivse tulemuse ja ristsaastumise tase oli 0%. Kahepoolse 95% täpse usaldusvahemiku alumise piiri väärtus oli 0% ja ülemise piiri väärtus 1,53% [0%: 1,53%].

Kadaveerilised proovid

Tundlikkus

Testi **cobas**® MPX kliinilist tundlikkust HIV-1 grupp M RNA, HIV-1 grupp O RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA ja HBV DNA viiruste korral hinnati testides kokku 60 viirusnegatiivset kadaveerilist proovi. Nendest proovidest olid 35 mõõdukalt hemolüüsunud (kapillaar värvunud roosaks) ja 25 proovi olid väga hemolüüsunud (värvus punasest pruunini). Lisaks testiti kokku 60 viirusnegatiivse doonori proove. Kõik kadaveeriliste ja elusdoonorite proovid jaotati ühtlaselt 3 reaktiivipartii vahel. Moodustati 5 kliinilisi proove sisaldavat gruppi (HIV-1 M, HCV ja HBV), kus oli 12 proovi grupi kohta. Igale kadaveerilisele ja elusdoonori proovile lisati kolmest kliinilisest proovist koosnevat segu (HIV-1 grupp M, HCV ja HBV) või Roche'i primaarset standardit (HIV-1 grupp O või HIV-2) umbkaudselt kontsentratsioonil $5 \times \text{LoD}$ vastava proovi kohta. Iga kadaveerilist proovi lahjendati proovilahjendiga **cobas omni** mahus 1:5,6 ja testiti, kasutades kadaveerilise proovi testimisprotseduuri.

Kõikide kadaveeriliste ja elusdoonorite proovide reaktiivsuspotsent oli 100% (95% usaldusvahemik 94,0–100%). Fisheri täpse testi alusel oli kadaveeriliste proovide kliiniline tundlikkus samaväärne elusproovide tundlikkusega. Tabel 32 võtab kokku testi tulemused.

Tabel 32 Kadaveeriliste ja elusdoonorite EDTA-plasma proovide reaktiivsuspotsent

Analüüsiobjekt	Kadaveeriline proov	Elusdoonori proov
	% reaktiivseid (reaktiivsete arv/testitud proovide arv)	% reaktiivseid (reaktiivsete arv/testitud proovide arv)
HIV-1 grupp M	100% (60/60)	100% (60/60)
HIV-1 grupp O	100% (60/60)	100% (60/60)
HIV-2	100% (60/60)	100% (60/60)
HCV	100% (60/60)	100% (60/60)
HBV	100% (60/60)	100% (60/60)
Fisheri täpne test, p-väärtus ($\alpha = 0,05$)	Statistiliselt olulisi erinevusi reaktiivsetes tulemustes ei ole ($p = 1,000$)	

Spetsiifilisus

Testi **cobas**® MPX spetsiifilisust kadaveerilise EDTA-plasma ja seerumiproovides võrreldi elusdoonorite proovidega. Selleks testiti 60 individuaalset kadaveerilist EDTA-plasma proovi ühes korduses. Nendest proovidest 37 proovi olid mõõdukalt hemolüüsunud (kapillaar värvunud roosaks) ja 23 proovi olid väga hemolüüsunud (värvus punasest pruunini). Seerumi 61 proovist olid 42 mõõdukalt hemolüüsunud ja 19 väga hemolüüsunud. Kontrollproovidena kasutati 60 individuaalse seronegatiivse elusdoonori plasma ja 60 individuaalse doonori seerumiproove. Uuring viidi läbi, kasutades 3 erinevat reaktiivipartiid **cobas**® MPX. Iga kadaveerilist proovi lahjendati proovilahjendiga **cobas omni** mahus 1:5,6 ja testiti, kasutades kadaveerilise proovi testimisprotseduuri. Kõik kadaveerilised ja elusdoonorite EDTA proovid olid mittereaktiivsed spetsiifilisusprotsendiga 100%. Fisheri täpse testi alusel oli kadaveeriliste proovide kliiniline spetsiifilisus samaväärne elusproovide tundlikkusega ($\alpha = 0,05$), nagu esitab kokkuvõtlikult Tabel 33.

Tabel 33 Kadaveeriliste ja elusdoonorite EDTA-plasma ja seerumi proovide spetsiifilisus

Maatriksid	Proovi tüüp	Mittereaktiivsete arv	Testitud proovide arv	% mittereaktiivseid	Kahepoolne 95% usaldusvahemik
EDTA-plasma	Kadaveeriline doonor	60	60	100%	94,0% – 100%
	Elusdoonor	60	60	100%	94,0% – 100%
Seerum	Kadaveeriline doonor	61	61	100%	94,1% – 100%
	Elusdoonor	60	60	100%	94,0% – 100%
Fisherit täpse testi üldised tulemused ($\alpha = 0,05$)		Kadaveeriliste ja elusdoonorite proovide spetsiifilisus on samaväärne: Fisherit täpne test, p-väärtus=1,000			

Reprodutseeritavus

Testi **cobas**® MPX reprodutseeritavus süsteemil **cobas**® 6800/8800 määrati, kasutades 20 kadaveerilist proovi (mõõdukalt ja väga hemolüüsunud). Vastavatele proovidele lisati HIV-1 M, HBV ja HCV kliinilisi proove ja Roche'i primaarseid standardeid HIV-1 grupi O RNA ja HIV-2 RNA jaoks kontsentratsioonidel umbes $5 \times \text{LoD}$ ning testiti, kasutades testi **cobas**® MPX. Neid tulemusi võrreldi elusate doonorite proovide testimise tulemustega. Elusdoonorite proovide testimise reprodutseeritavust analüüsiti 20 elusdoonori proovile Roche'i primaarsete ja sekundaarsete standardite lisamisel kontsentratsioonini umbes $5 \times \text{LoD}$ ning testimisel testiga **cobas**® MPX.

Testiti järgmisi varieeruvaid komponente.

- Päevadevaheline varieeruvus 6 päeva jooksul
- Partiidevaheline varieeruvus, kasutades 3 erinevat testipartiid **cobas**® MPX

Ühte paralleelproovi testiti igaühena 3 reaktiivipartiist 6 päeva jooksul kokku 18 korduses elusdoonorite ja kadaveeriliste proovide kohta. Iga kadaveerilist proovi lahjendati proovilahjendiga **cobas omni** mahus 1:5,6 ja testiti, kasutades kadaveerilise proovi testimisprotseduuri. Kõiki kehtivaid reprodutseeritavuse tulemusi hinnati võrreldes elusdoonorite ja kadaveeriliste proovide reaktiivsete tulemuste tasemeid (kahepoolne 95% usaldusvahemik) kõikides varieeruvates komponentides. Elusdoonorite ja kadaveeriliste proovide reaktiivsete tulemuste proportsioone võrreldi Fisherit täpse p-väärtusega. Statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

Testi **cobas**® MPX tulemused on reprodutseeritavad kadaveeriliste ja elusdoonorite proovide testimisel mitmete päevade ja reaktiivpartiide korral. Tabel 34 esitab kokkuvõtte partiidevahelise varieeruvuse kohta.

Tabel 34 Testi cobas® MPX reaktiivide partiidevahelise reprodutseeritavuse kokkuvõte elusdoonorite ja kadaveeriliste proovide testimise korral

Analüüsi-objekt	Reaktiivi partii	Proovi tüüp	% reaktiivseid (reaktiivseid/kehtivaid paralleelproove)	95% usaldusvahemiku alumine usalduspiir	95% usaldusvahemiku ülemine usalduspiir	Statistiliselt oluline erinevus kasutades Fisheri täpset testi ($\alpha=0,05$)
HIV-1 grupp M	1	Kadaveeriline	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Kadaveeriline	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Kadaveeriline	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HIV-1 grupp O	1	Kadaveeriline	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Kadaveeriline	100,0% (117/117)	96,9%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Kadaveeriline	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	p-väärtus=0,4979
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HIV-2	1	Kadaveeriline	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Kadaveeriline	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	p-väärtus=0,4979
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Kadaveeriline	99,2% (118/119)	95,4%	100,0%	p-väärtus=0,4979
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	

Analüüsi-objekt	Reaktiivi partii	Proovi tüüp	% reaktiivseid (reaktiivseid/ kehtivaid paralleelproove)	95% usaldusvahemiku alumine usalduspiir	95% usaldusvahemiku ülemine usalduspiir	Statistiliselt oluline erinevus kasutades Fisheri täpset testi ($\alpha=0,05$)
HCV	1	Kadaveeriline	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	p-väärtus=0,4979
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Kadaveeriline	98,3% (118/120)	94,1%	99,8%	p-väärtus=0,4979
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Kadaveeriline	97,5% (115/118)	92,7%	99,5%	p-väärtus=0,1203
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
HBV	1	Kadaveeriline	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	2	Kadaveeriline	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	100,0% (120/120)	97,0%	100,0%	
	3	Kadaveeriline	100,0% (118/118)	96,9%	100,0%	p-väärtus=1,0000
		Elusdoonor	99,2% (119/120)	95,4%	100,0%	

Kliinilise toimivuse hindamine

Reprodutseeritavus

cobas® MPX-i reprodutseeritavus süsteemides **cobas®** 6800/8800 kasutamiseks leiti paneeliosade (mis hõlmasid HIV-1 gruppi M, gruppi O, HIV-2, HCV-d ja/või HBV-d) testimisel kolme erineva kontsentratsiooniga iga viiruse kohta olenevalt paketest, asutusest/seadmest, päevast ja partiist.

Kõikide **cobas®** MPX-testi keskuste operaatorid tegid teste viis päeva, kasutades kolme **cobas®** MPX-reagentide paketti, et saada kaks valideeritud partiid päeva kohta.

Tabel 35 on toodud positiivsete paneeliosade valideeritud testitulemustest saadud protsendikokkulepe olenevalt asutusest/seadmest, paketest, päevast ja partiist. See uuring näitab, et **cobas®** MPX-süsteemides **cobas®** 6800/8800 kasutades annab reprodutseeritavaid tulemusi hinnatavate muutujate (pakett, asutus/seade, päev ja partii) ja viie testitud analüüsiobjekti kohta.

Tabel 35 Kokkuvõtte testitulemustest asutuse/seadme, paketi, päeva ja partii kohta (positiivsed paneeliosad)

		Asutus/instrument		Partii		Päev		Partii	
Viiruslik sihtmärk	Viiruslik kontsentratsioon	ID	Positiivseid tulemusi (%)	ID	Positiivseid tulemusi (%)	ID	Positiivseid tulemusi (%)	ID	Positiivseid tulemusi (%)
HIV-1 grupp M	~0,5 × LoD	1	81,7% (49/60)	1	81,7% (49/60)	1	91,7% (33/36)	1	84,3% (75/89)
		2	84,7% (50/59)	2	88,3% (53/60)	2	77,1% (27/35)	2	81,1% (73/90)
		3	81,7% (49/60)	3	78,0% (46/59)	3	83,3% (30/36)		
						4	83,3% (30/36)		
						5	77,8% (28/36)		
	~1 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	97,2% (35/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	97,2% (35/36)	2	97,8% (88/90)
		3	96,7% (58/60)	3	96,7% (58/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		

HIV-1 grupp O	~0,5 × LoD	1	78,3% (47/60)	1	83,3% (50/60)	1	72,2% (26/36)	1	73,3% (66/90)
		2	76,7% (46/60)	2	78,3% (47/60)	2	77,8% (28/36)	2	86,7% (78/90)
		3	85,0% (51/60)	3	78,3% (47/60)	3	77,8% (28/36)		
						4	86,1% (31/36)		
						5	86,1% (31/36)		
	~1 × LoD	1	98,3% (59/60)	1	98,3% (59/60)	1	94,4% (34/36)	1	95,6% (86/90)
		2	100,0% (60/60)	2	96,7% (58/60)	2	100,0% (36/36)	2	98,9% (89/90)
		3	93,3% (56/60)	3	96,7% (58/60)	3	97,2% (35/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	94,4% (34/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
HIV-2	~0,5 × LoD	1	74,1% (43/58)	1	73,3% (44/60)	1	77,8% (28/36)	1	69,7% (62/89)
		2	76,7% (46/60)	2	79,7% (47/59)	2	69,4% (25/36)	2	79,8% (71/89)
		3	73,3% (44/60)	3	71,2% (42/59)	3	75,0% (27/36)		
						4	71,4% (25/35)		
						5	80,0% (28/35)		
	~1 × LoD	1	96,7% (58/60)	1	100,0% (60/60)	1	97,2% (35/36)	1	100,0% (90/90)
		2	98,3% (59/60)	2	96,7% (58/60)	2	100,0% (36/36)	2	96,7% (87/90)
		3	100,0% (60/60)	3	98,3% (59/60)	3	97,2% (35/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	97,2% (35/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		

HCV	~0,5 × LoD	1	75,0% (45/60)	1	80,0% (48/60)	1	66,7% (24/36)	1	79,8% (71/89)
		2	70,7% (41/58)	2	76,7% (46/60)	2	77,8% (28/36)	2	74,2% (66/89)
		3	85,0% (51/60)	3	74,1% (43/58)	3	69,4% (25/36)		
						4	91,2% (31/34)		
						5	80,6% (29/36)		
	~1 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	98,3% (59/60)	1	97,2% (35/36)	1	100,0% (90/90)
		2	96,7% (58/60)	2	98,3% (59/60)	2	100,0% (36/36)	2	97,8% (88/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	97,2% (35/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (59/59)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (89/89)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (59/59)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (35/35)		
						5	100,0% (36/36)		
HBV	~0,5 × LoD	1	80,0% (48/60)	1	80,0% (48/60)	1	80,6% (29/36)	1	72,2% (65/90)
		2	78,3% (47/60)	2	73,3% (44/60)	2	80,6% (29/36)	2	82,2% (74/90)
		3	73,3% (44/60)	3	78,3% (47/60)	3	75,0% (27/36)		
						4	77,8% (28/36)		
						5	72,2% (26/36)		
	~1 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (60/60)	1	100,0% (36/36)	1	100,0% (90/90)
		2	100,0% (60/60)	2	100,0% (60/60)	2	100,0% (36/36)	2	100,0% (90/90)
		3	100,0% (60/60)	3	100,0% (60/60)	3	100,0% (36/36)		
						4	100,0% (36/36)		
						5	100,0% (36/36)		

Kliiniline spetsiifilisus

Reaktiivsus veredoonorite populatsioonis

Proovid koguti nõusoleku andnud veredoonoritelt neljast testimiskeskusest. Testimine cobas® MPX-iga tehti kahe testimisalgoritmi kohaselt: üks individuaalsete annetuste testimiseks, mis vajasis ühetasemelist testimist; üks kuue kogumi testimiseks, mis vajasis mittereaktiivsete esmaste kogumite ühetasemelist testimist ja kahetasemelist testimist (esmase kogumi ja individuaalsete annetuste resolutsioontestimine esmaste reaktiivsete kogumite korral) (Tabel 36). Kogumi spetsiifilisus oli 99,91% (10 524/10 534; 99,83%–99,95%) (Tabel 37). Kümme reaktiivset kogumit sisaldasid kõiki negatiivse staatusega proove. Individuaalsete proovide testimise spetsiifilisus oli 99,95% (95% CI: 99,88% kuni 99,98%). Kehtetute partiide määr cobas® MPX-testi puhul oli 3,5% (18/509) esialgsete proovide testimisel kuueste kogumitena ja individuaalsete proovide testimisel oli see 6,8% (16/219). Uuringu käigus tuvastati kaks HCV-positiivset NAT-juhtu.

Tabel 36 cobas® MPX-i kliiniline spetsiifilisus – üldine

Kogumi suurus	Sagedus (n/N)	Hinnang protsentides (95% Clopper Pearsoni täpne usaldusvahemik)
Individuaalne (plasma)	5 523 / 5 528	99,91% (99,79% kuni 99,986%)
Individuaalne (seerum)	5 669 / 5 670	99,98% (99,90% kuni 100,00%)
Individuaalne (plasma/seerum)	11 192 / 11 198	99,95% (99,88% kuni 99,98%)
6 proovi kogum (plasma)	62 982 / 62 982	100,00% (99,99% kuni 100,00%)

N = negatiivse staatusega proovide koguarv; n = cobas® MPX-i mittereaktiivsed proovid

Tabel 37 cobas® MPX-i kogumi reaktiivsus vabatahtlikel veredoonoritel

Kategooria	Kogumite arv	Testitud kogumite protsent
Testitud kogumid	10 563	100
Mittereaktiivsed kogumid	10 524	99,63
Reaktiivsed kogumid	39	0,37
Reaktiivsed kogumid, mille doonorite staatus on positiivne	29	0,27
Reaktiivsed kogumid, mille doonorite staatus on negatiivne (valepositiivne)*	10	0,10

* 10 valereaktiivset kogumit oli üks HIV-i suhtes valereaktiivne, neli olid HCV suhtes valereaktiivsed ja viis olid HBV suhtes valereaktiivsed.

Algse plasmadoonorite populatsiooni reaktiivsus

96 kogumis testiti kokku 24 514 individuaalse doonori 108 306 hinnatavat proovi nii **cobas**® MPX-iga kui ka multipleks-NAT-ga, mille on FDA heaks kiitnud. Anti-HIV, anti-HCV ja HBsAg suhtes saadi negatiivsed tulemused 108 297 proovil (Tabel 38). Proovi staatus määrati indeksproovil tehtud kahe viirusspetsiifilise testi vastavusele (nt kaks NAT tulemust või NAT ja seroloogia) või järelkontrolli testimiste tulemustele tuginedes. **cobas**® MPX-iga testiti kokku 1106 hinnatavat kogumit, millest 1092 (98,7%) olid mittereaktiivsed ja 14 (1,3%) olid reaktiivsed. 1092 mittereaktiivsest kogumist sisaldasid 1090 kõiki negatiivse staatusega proove ja kaks kogumit sisaldasid vähemalt ühte positiivse staatusega proovi. 1106 testitud kogumis oli kaks mittereaktiivset kogumit, milles oli vähemalt üks positiivse staatusega proov, ja seitse reaktiivset kogumit, milles oli vähemalt üks positiivse staatusega proov (Tabel 39).

Tabel 38 **cobas**® MPX-i kliiniline spetsiifilisus – proovide tase

Parameeter	Negatiivse staatusega proovide koguarv	cobas® MPX-i tulemus		Hinnang protsentides (95% täpne CI)
		Reaktiivne	Mitte-reaktiivne	
Kliiniline spetsiifilisus	108 297	6	108 291	99,99 (99,99, 100,00)
HIV-i kliiniline spetsiifilisus	108 297	3	108 294	100,00 (99,99, 100,00)
HCV kliiniline spetsiifilisus	108 297	1	108 296	100,00 (100,00, 100,00)
HBV kliiniline spetsiifilisus	108 297	2	108 295	100,00 (99,99, 100,00)

Tabel 39 Kogumi reaktiivsus algsetes plasmaproovides

Kategooria	Kogumite arv	Testitud kogumite protsent
Testitud 96 ^a kõik kogumid:	1 106	100
Mittereaktiivsed kogumid ^b	1 092	98,7
Mittereaktiivsed kogumid, mille kõik proovid on negatiivse staatusega	1 090	98,6 (1 090/1 106)
Mittereaktiivsed kogumid, milles on vähemalt üks positiivse staatusega proov	2 ^c	0,2 (2/1 106)
Reaktiivsed kogumid ^b	14	1,3
Reaktiivsed kogumid, milles on vähemalt üks positiivse staatusega proov	7	0,6 (7/1 106)
Reaktiivsed kogumid, mille proovid on negatiivse staatusega (valereaktiivsed kogumid)	7	0,6 (7/1 106)

^a 479/1106 kogumil oli < 96 proovi

^b Proovi staatus määrati indeksproovil tehtud kahe viirusspetsiifilise testi vastavusele (nt kaks NAT-i tulemust või NAT ja seroloogia) või järelkontrolli testimiste tulemustele tuginedes.

^c Need kaks mittereaktiivset kogumit sisaldasid HBV-positiivse doonori proove. Doonori indeksproov oli HBV-positiivne **cobas**® MPX-iga, kuid **cobas**® TaqScreen MPX-testiga negatiivne. HBV-positiivsus kinnitati alternatiivse ülitundliku NAT-iga. Doonori kolme järjestikuse annetuse proovid olid mõlema NAT-i skriinimisanalüüsiga mittereaktiivsed. Üks nendest proovidest oli HCV-positiivses kogumis.

Üksteist individuaalset doonorit andsid 12 reaktiivset annetust (kuus HCV, kuus HIV ja kolm HBV). Seitse doonorit läbisid järeltestimise: kolmel neist ei esinenud infektsioonitunnuseid järelkontrollis; neljal doonoril kinnitati järelkontrollis infektsioon, kellest kahel tekkis serokonversioon (HCV) järelkontrolli ajal (Tabel 40). Leiti, et üks kolmest HBV-doonorist oli NAT-i HBV-juhtum.

Tabel 40 Täheldatud testimise reaktiivsuse mustrid hinnatavate proovide esialgsest testimisest

cobas® MPX-i tulemus	Annetuse staatus ^a	Annetuste arv
HCV+	Positiivne	5
HBV+	Negatiivne	2
HBV+	Positiivne	4 ^b
HCV+	Negatiivne	1
HIV+	Negatiivne	3
Mittereaktiivne	Negatiivne	108 291
	Kokku	108 306

^a Annetuse staatus määrati testi reaktiivsuse mustrile (indeksannetusel tehtud kahe viiruspetsiifilise testi vastavusele [nt kaks NAT-i tulemust või NAT ja seroloogia] või järelkontrolli testimiste tulemustele tuginedes).

^b Annetused pärinevad kõik samalt doonorilt, kelle indeksannetus oli HBV+ ja järgneva kolme annetuse proovid klassifitseeriti positiivse staatusena, kuigi cobas® MPX-test oli HBV suhtes mittereaktiivne.

Märkus. Kokkuvõttes tabelis on toodud vaid hinnatavad annetused; + = reaktiivne/positiivne

cobas® MPX-i kliiniline spetsiifilisus algsete plasmakogumite puhul määrati 108 306 hinnatava annetuse (mis koguti 24 514 iseseisvalt doonorilt) analüüsiga. Hinnatavatel annetustel olid kehtivad **cobas® MPX-i**, **cobas® TaqScreen MPX-testi** ja **CAS-i** tulemused testimiskogumitest ja kehtivad seroloogilised tulemused (analüüsiobjektide kaupa) individuaalsete annetuste testimisest. Nendest 108 306 hinnatavast annetusest määrati 108 297-l negatiivne staatus, millest 108 291 olid **cobas® MPX-i** mittereaktiivsed. Kliiniline spetsiifilisus oli 99,994% (95% usaldusvahemik: 99,988% kuni 99,997%). Lahendati 7 **cobas® MPX-i** valereaktiivset kogumit 96-st, et need kõik sisaldaksid negatiivse staatusega annetusi. 24 514 individuaalsest testitud doonorist andsid 24 509 ainult negatiivse staatusega annetused, millest 24 503 olid mittereaktiivsed **cobas® MPX-iga** ja kuuel esinesid valereaktiivsed tulemused. Seega oli spetsiifilisuseks (doonori tasemel) 99,976% (95% usaldusvahemik: 99,947% kuni 99,989%).

Uuringud suure riskiga populatsioonides

Kolmandad osapooled kogusid proove indiviididelt, kelle oli suur risk HIV-i, HCV või HBV suhtes. Suure riski faktorid hõlmasid muu hulgas järgmist: vangistus; anamneesis seksuaalsel teel leviv haigus; mitmed seksuaalpartnerid; süstitavate narkootikumide kasutus; diagnoositud või ravitud HIV; diagnoositud või ravitud hepatiit. Mõnel prooviandjal oli mitu riskifaktorit. Kolme uuringukeskuse vahel jagati võrdselt kokku 510 proovi suure riskiga populatsioonist ning neid testiti **cobas® MPX-i** ja **cobas® TaqScreen MPX-iga**, kasutades **CAS-i**.

Kõik proovid valmistati paneelidena. Lahjendatud proove lahjendati käsitsi kogutud inimese plasmaga, mis olid kinnitatult negatiivsed HIV-1/2, HCV ja HBV suhtes. Uuringukeskustes testiti proove lahjendamata nii **cobas® MPX-i** kui ka **cobas® TaqScreeni** ja **CAS-iga** (sihtmärgi resolutsiooniks) **cobas® TaqScreen MPX-testi** pakendilehel soovitatud proovi töötlemise standardite kohaselt. Proove testiti ka lahjendatult, et simuleerida kuueseid kogumeid nii **cobas® MPX-iga** kui ka **cobas® TaqScreeniga**. Lahjendatud proovidel ei tehtud **CAS-i**.

510 lahjendamata prooviga saadi tulemused **cobas® MPX-i** ja **cobas® TaqScreen MPX-testiga**, mis hõlmasid 179 **cobas® MPX-iga** reaktiivset proovi (ühe või mitme sihtmärgi suhtes) (35,1%); ja 181 proovi, mis olid **cobas® TaqScreen MPX-testiga** reaktiivsed (35,5%). 488 (95,7%) proovi tulemused olid vastavuses **cobas® MPX-i** ja **cobas® TaqScreen MPX-testi** vahel. Samas 22 (4,3%) proovi tulemused ei olnud **cobas® MPX-i** ja **cobas® TaqScreen MPX-testi** vahel vastavuses.

510 suure riskiga lahjendamata proovide puhul tuvastas **cobas® MPX** viiruslike sihtmärkide olemasolu või puudumise korrektselt 97,0% (495/510) ajast **CAS-i** või alternatiivse **NAT-i** (NGI; *National Genetics Institute*) testitulemustega võrreldes. **cobas® MPX** ei tuvastanud korrektselt viiruslike sihtmärkide olemasolu või puudumist 3% proovidest. 1,8% juhtudest (9/510) tuvastas **cobas® MPX** valesi viirusliku sihtmärgi proovides, mis ei sisaldanud viiruslikku sihtmärki (valereaktiivsed tulemused). 1,2% juhtudest (6/510) ei suutnud **cobas® MPX** tuvastada viiruslikku sihtmärki proovides, mis seda sisaldasid (valed mittereaktiivsed tulemused). Tulemused on võetud kokku Tabel 41.

Tabel 41 Viiruse korrektne *versus* ebakorrektnen tuvastamine – lahjendamata

	cobas® MPX-i tulemus ^a	%	Korrektne kokku
Tõesed reaktiivsed	170	97,0%	495
Tõesed mittereaktiivsed	325		
Valereaktiivsed	9	1,8%	15
Valed mittereaktiivsed	6	1,2%	
Kokku	510	100,0%	510

^a Lõplik staatus (võrreldes CAS-i või alternatiivse NAT-i [NGI testimine] tulemustega).

Märkus. Korrektne tuvastamine = tõesed reaktiivsed ja tõesed mittereaktiivsed tulemused (näidatud paksus trükis).

510 testitud lahjendatud proovist olid 153 reaktiivsed cobas® MPX-iga (30,0%), võrreldes 151 prooviga, mis olid reaktiivsed cobas® TaqScreen MPX-testiga (29,6%). 510 lahjendatud proovist olid 484 (94,9%) vastavuses cobas® MPX-i ja cobas® TaqScreen MPX-testi vahel. 26 (5,1%) proovide tulemused ei olnud cobas® MPX-i ja cobas® TaqScreen MPX-testi vahel vastavuses.

cobas® MPX tuvastas viirusliku sihtmärgi korrektselt 96,7% (492/509) ajast (509 lahjendatud proovi, välja arvatud üks proov, mille kohta NGI tulemust ei saadud). cobas® MPX ei tuvastanud korrektselt viiruslikku sihtmärki 3,4% proovidest. 1,2% juhtudest (6/509) tuvastas cobas® MPX valesti viirusliku sihtmärgi proovides, mis ei sisaldanud viiruslikku sihtmärki (valereaktiivsed tulemused). 2,2% juhtudest (11/509) ei suutnud cobas® MPX tuvastada viiruslikku sihtmärki proovides, mis seda sisaldasid (valed mittereaktiivsed tulemused). Tulemused on võetud kokku Tabel 42.

Tabel 42 Viiruse korrektne *versus* ebakorrektnen tuvastamine – lahjendatud

	cobas® MPX-i tulemus ^a	%	Korrektne kokku
Tõesed reaktiivsed	147	96,7	492
Tõesed mittereaktiivsed	345		
Valereaktiivsed	6	1,2	17
Valed mittereaktiivsed	11	2,2	
Kokku	509 ^b	100	509 ^b

^a Lõplik staatus (võrreldes CAS-i või alternatiivse NAT-i [NGI testimine] tulemustega), mis tehti lahjendamata alikvoodil.

^b Välja arvatud üks proov, mille NGI tulemust ei saadud.

Märkus. Korrektne tuvastamine = tõesed reaktiivsed ja tõesed mittereaktiivsed tulemused (näidatud paksus trükis).

Kliiniline tundlikkus

Uuringud NAT-positiivsetes populatsioonides

cobas® MPX-iga ning **cobas®** TaqScreen MPX-testi ja CAS-iga testiti kokku 2569 HIV-, HCV- ja HBV NAT-positiivset proovi neljas uuringukeskuses. Kasutati nelja **cobas®** MPX-i reagentide partiid. 2569 proovi, mis olid teadaolevalt NAT-positiivsed, hõlmasid 1015 HIV-positiivset proovi, 1016 HCV-positiivset proovi ja 538 HBV-positiivset proovi. Igat proovi testiti **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testiga lahjendamata ja lahjendatult (1 : 6). Litsentsitud CAS-i testidega ei testitud lahjendatud, vaid lahjendamata proove **cobas®** TaqScreen MPX-testi pakendilehel soovitatud proovi töötlemise protseduuri standardite kohaselt. Tabel 43 võrdleb **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreeni testi teadaolevate positiivsete HIV-, HCV- ja HBV-proovide testide tulemuste tundlikkust.

cobas® MPX-i üldine kliiniline tundlikkus oli 100,0% (2549/2549) lahjendamata teadaolevalt positiivsete proovide puhul ja 100,0% (2555/2555) lahjendatud (1 : 6) teadaolevate positiivsete proovide puhul. **cobas®** TaqScreen MPX-testi üldine kliiniline tundlikkus oli 99,9% (2523/2524) lahjendamata teadaolevalt positiivsete proovide puhul ja 99,8% (2559/2563) lahjendatud (1 : 6) teadaolevalt positiivsete proovide puhul. Üldine kokkuleppeline positiivne protsent (*positive percent agreement*, PPA) kõikide uuringu proovide korral **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testi vahel oli 100,0% nii lahjendamata kui ka lahjendatud proovide puhul (Tabel 43).

Tabel 43 **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreeni teadaolevalt positiivsete HIV-, HCV- ja HBV-proovide tundlikkuse võrdlus

		Teadaolevalt positiivsete proovide tundlikkus ^a		Erinevus (cobas® MPX Result – cobas® TaqScreen MPX Test)	
Lahjendus	Sihhtmärk-viirus	cobas® MPX-i tulemus	cobas® TaqScreen MPX-test	Hinnanguline väärtus	95% usaldusvahemik
lahjendamata	Üldine	100,00% (2 549/2 549)	99,96% (2 523/2 524)	0,04%	(-0,04%, 0,12%)
	HIV	100,00% (1 006/1 006)	99,90% (1 007/1 008)	0,10%	(-0,10%, 0,29%)
	HCV	100,00% (1 015/1 015)	100,00% (1 014/1 014)	0,00%	Pole kohaldatav
	HBV	100,00% (528/528)	100,00% (502/502)	0,00%	Pole kohaldatav
1:6	Üldine	100,00% (2 555/2 555)	99,84% (2 559/2 563)	0,16%	(0,00%, 0,31%)
	HIV	100,00% (1 006/1 006)	99,60% (1 005/1 009)	0,40%	(0,01%, 0,78%)
	HCV	100,00% (1 016/1016)	100,00% (1 016/1 016)	0,00%	Pole kohaldatav
	HBV	100,00% (533/533)	100,00% (538/538)	0,00%	Pole kohaldatav

^a Tundlikkuse analüüsidesse hõlmati vaid teadaolevalt positiivsed proovid valideeritud testitulemustega.

HIV NAT-positiivne populatsioon

1015 lahjendamata HIV-positiivsest proovist saadi 1006 hinnatavat testitulemust **cobas®** MPX-iga ning 1008 hinnatavat testitulemust **cobas®** TaqScreen MPX-testi ja CAS-iga. 1015 lahjendatud HIV-proovist saadi 1006 hinnatavat testitulemust **cobas®** MPX-iga ja 1009 hinnatavat testitulemust saadi **cobas®** TaqScreen MPX-testiga (lahjendatud proovidel ei tehtud CAS-i).

cobas® MPX oli reaktiivne 1006-l lahjendamata HIV-i proovil 1006-st (100,0%) ja 1006-l lahjendatud HIV-i proovil 1006-st (100,0%). **cobas®** TaqScreen MPX-test, mis hõlmab CAS-i, oli reaktiivne 1007 lahjendamata HIV-prooviga 1008-st (99,90%). **cobas®** TaqScreen MPX-test (CAS-i ei tehtud) oli reaktiivne 1005 lahjendatud HIV-prooviga 1009-st (99,60%). **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testi vaheline PPA oli nii lahjendamata kui ka lahjendatud HIV-proovide puhul 100,0%.

HCV NAT-positiivne populatsioon

cobas® MPX oli reaktiivne 1015 lahjendamata HCV prooviga 1015-st (100,0%) ja 1016 lahjendatud HCV-prooviga 1016-st (100,0%). **cobas®** TaqScreen MPX-test, mis hõlmab CAS-i, oli samuti reaktiivne 1014 lahjendamata prooviga 1014-st (100,0%). **cobas®** TaqScreen MPX-test (CAS-i ei tehtud) oli reaktiivne 1016 lahjendatud prooviga 1016-st (100,0%). **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testi vaheline PPA oli nii lahjendamata kui ka lahjendatud HCV-proovide puhul 100,0%.

HBV NAT-positiivne populatsioon

538-st lahjendamata HBV-positiivsest proovist saadi 528 hinnatavat testitulemust **cobas®** MPX-iga ning 502 hinnatavat testitulemust **cobas®** TaqScreen MPX-testi ja CAS-iga. 538-st lahjendatud HBV-proovist saadi 533 hinnatavat testitulemust **cobas®** MPX-iga ja 538 hinnatavat testitulemust saadi **cobas®** TaqScreen MPX-testiga (lahjendatud proovidel ei tehtud CAS-i).

cobas® MPX oli reaktiivne 528 lahjendamata HBV-positiivse prooviga 528-st (100,0%) ja 533 lahjendatud HBV-positiivse prooviga 533-st (100,0%). **cobas®** TaqScreen MPX-test, mis hõlmas CAS-i, oli samuti reaktiivne 502 lahjendamata HBV-prooviga 502-st (100,0%). **cobas®** TaqScreen MPX-test (CAS-i ei tehtud) oli reaktiivne 538 lahjendatud HBV-prooviga 538-st (100,0%). **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testi vaheline PPA oli nii lahjendamata kui ka lahjendatud HBV-proovide puhul 100,0%.

HIV-1 grupp O ja HIV-2 seroposiitivse populatsiooni kliiniline tundlikkus

HIV-1 grupp O seroposiitivne populatsioon

Kokku testiti 12 HIV-1 grupi O seroposiitivset proovi pärast 1 : 6 lahjendamist, kasutades **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testi. Proove testiti pärast 1 : 6 lahjendamist piiratud mahu tõttu. Nagu on toodud Tabel 44, olid kõik HIV-1 grupi O proovid testimisel **cobas®** MPX-iga reaktiivsed HIV-ile pärast 1 : 6 lahjendamist. Kliiniline tundlikkus oli 100,0% seroloogia suhtes.

Tabel 44 HIV-1 grupi O seroposiitivsete proovide (1 : 6 lahjendus) üldise reaktiivsuse võrdlus

cobas® TaqScreen MPX Test (1 : 6 lahjendus)	cobas® MPX (1 : 6 lahjendus)		Kokku
	Reaktiivne	Mittereaktiivne	
Reaktiivne	11	0	11
Mittereaktiivne	1	0	1
Kokku	12	0	12

HIV-2 seroposiitivne populatsioon

cobas® MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testiga testiti kokku 319 HIV-2 seroposiitivset proovi. 319 seroposiitivsest proovist testiti lahjendamata ja pärast 1 : 6 lahjendamist 184 proovi **cobas®** MPX-i ja **cobas®** TaqScreen MPX-testiga. Ülejäänud 135 proovi testiti ainult pärast 1 : 6 lahjendamist piiratud mahu tõttu.

Nagu on toodud Tabel 45, 184-st lahjendamata testitud proovist olid reaktiivsed 137 proovi. Kliiniline tundlikkus oli 74,5% seroloogia suhtes, kasutades **cobas®** MPX-i. **cobas®** MPX-i võrreldavat tundlikkust HIV-2-ga näidati, kui proovid lahjendati 1 : 6 enne mõlema meetodiga testimist. **cobas®** MPX-iga olid reaktiivsed 198 proovi 319-st 1 : 6 lahjendatud proovist, nagu on toodud Tabel 46.

Tabel 45 HIV-2 seropositiivsete proovide (lahjendamata) üldise reaktiivsuse võrdlus

cobas® TaqScreen MPX Test (lahjendamata)	cobas® MPX (lahjendamata)		Kokku
	Reaktiivne	Mittereaktiivne	
Reaktiivne	118	7	125
Mittereaktiivne	19	40	59
Kokku	137	47	184

Tabel 46 HIV-2 seropositiivsete proovide (1 : 6 lahjendus) üldise reaktiivsuse võrdlus

cobas® TaqScreen MPX Test (1 : 6 lahjendus)	cobas® MPX (1 : 6 lahjendus)		Kokku
	Reaktiivne	Mittereaktiivne	
Reaktiivne	173	33	206
Mittereaktiivne	25	88	113
Kokku	198	121	319

Seroloogiliste tulemuste kinnitamine

Known Positive-uuring hõlmas 2555 teadaolevalt positiivset proovi, millest kõigil oli HIV-, HCV- või HBV-infektsioon kinnitatud nukleiinhappetestiga (*nucleic acid test*, NAT) ja tehtud seroloogilised testid. 1771 (69,3%) proovi puhul oli teada ka seroloogiliste lisatestide tulemused. Seroloogiliste lisatestide tulemustega võrreldi korrektseid cobas® MPX-i tulemusi, mis tähendas reaktiivsust viirusliku sihtmärgiga, mille suhtes oli proov teadaolevalt positiivne (nt HIV, HCV või HBV). cobas® MPX-i õigete tulemuste protsendid (tundlikkuse hinnang) arutati iga sihtmärkviiruse kohta ja üldiselt koos seotud 95% usaldusvahemikega (CI). cobas® MPX tuvastas korrektset 1771 proovi 1771-st (100,0%) reaktiivse seroloogia ja täiendavate seroloogiliste tulemustega. Tabel 47 on toodud cobas® MPX-i reaktiivsus iga viirusliku sihtmärgi analüüsiobjekti suhtes, võrreldes teadaoleva viirusliku sihtmärgi seroloogia ja täiendavate seroloogiliste testide tulemustega. Samuti on toodud tundlikkuse hinnang ja 95% CI üldiselt ning iga viirusliku sihtmärgi kohta eraldi.

Tabel 47 Kinnitavate seroloogiliste tulemustega lahjendamata teadaolevalt positiivsete proovide cobas® MPX-i tundlikkus

Lahjendus	Katse	Sihtmärk-viirus	Teadaolevate positiivsete proovide koguarv*	Reaktiivsuste arv testide kaupa	Tundlikkuse hinnang	95% skoori usaldusvahemik
lahjendamata	MPX8800	Üldine	1 771	1 771	100,00%	(99,78%, 100,00%)
lahjendamata	MPX8800	HIV	496	496	100,00%	(99,23%, 100,00%)
lahjendamata	MPX8800	HCV	747	747	100,00%	(99,49%, 100,00%)
lahjendamata	MPX8800	HBV	528	528	100,00%	(99,28%, 100,00%)

* Tundlikkuse analüüsi on hõlmatud vaid teadaolevalt positiivsed proovid valideeritud lahjendamata cobas® MPX-i tulemustega.

Lisateave




















































Testi olulisemad omadused

Proovi tüüp	Plasma ja seerum
Elusdoonori proovi minimaalne kogus	1000 µl
Elusdoonori proovi töödeldav kogus	850 µl
Kadaveerilise doonori proovi minimaalne kogus	300 µl
Kadaveerilise doonori proovi töödeldav kogus	150 µl
Katse kestus	Tulemused on saadaval vähem kui 3,5 tunniga pärast proovi laadimist süsteemi.

Sümbolid

Roche'i PCR diagnostikatoodete märgistamisel kasutatakse järgmisi sümboleid.

Tabel 48 Roche'i PCR diagnostikatoodete märgistamisel kasutatavad sümbolid

 Age/DOB Vanus või sünniaeg	 Seade, mis ei ole ettenähtud patsiendi lähedal testimiseks	 QS IU/PCR QS IU PCR-reaktsiooni kohta, kasutage tulemuste arvutamisel QS rahvusvahelisi ühikuid (IU) PCR-reaktsiooni kohta.
 Lisatarkvara	 Seade, mis ei ole ettenähtud enesetestimiseks	 SN Seerianumber
 Assigned Range [copies/mL] Etteantud vahemik (koopiat/ml)	 D Edasimüüja	 Site Uuringukoht
 Assigned Range [IU/mL] Etteantud vahemik (IU/ml)	 Mitte korduskasutada	 Procedure Standard Standardne protseduur
 EC REP Volitatud esindaja Euroopa Ühenduses	 Naine	 STERILE EO Steriliseeritud etüleenoksiidi kasutades
 BARCODE Vöotkoodi andmeleht	 Ainult IVD toimivuse hindamiseks	 Hoida pimedas
 LOT Partii number	 GTIN Globaalne kaubaartikli kood	 Temperatuuripiir
 Bioloogilised riskid	 IVD Meditsiiniline <i>in vitro</i> diagnostikavahend	 TDF Katsekirjeldusfail
 REF Tootekood	 LLR Määratud vahemiku alampiir	 Siit üles
 CE-vastavusmärgis; see seade vastab meditsiinilisele <i>in vitro</i> diagnostikavahendile kohaldatavatele CE-märgise nõuetele.	 Mees	 Procedure UltraSensitive Ülitundlik meetod
 Collect Date Kogumise kuupäev	 Tootja	 UDI Seadme unikaalne identifikaator
 Enne kasutamist lugege juhendit	 CONTROL - Negatiivne kontroll	 ULR Määratud vahemiku ülempiir
 Piisab <n> testiks	 Mittesteriilne	 Urine Fill Line Uriini täitejoon
 CONTENT Komplekti sisu	 Patsiendi nimi	 Rx Only Ainult USA-s: seadet on föderaalsete alusel lubatud müüa ainult arstile või arsti tellimisel.
 CONTROL Kontroll	 Patsiendi number	 Kasutustähtaeg
 Tootmiskuupäev	 Rebige siit	
 Seade, mis on ettenähtud patsiendi lähedal testimiseks	 CONTROL + Positiivne kontroll	
 Seade enesetestimiseks	 QS copies / PCR QS koopiat PCR-reaktsiooni kohta, kasutage tulemuste arvutamisel QS koopiaid PCR-reaktsiooni kohta.	

Tehniline tugi

Tehnilise toe (abi) saamiseks pöörduge palun oma kohaliku sidusettevõtte poole:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tootja ja turustajad

Tabel 49 Tootja ja turustajad



Toodetud USAs

Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Tehtud USAs

Distributed by Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics
 9115 Hague Road
 Indianapolis, IN 46250-0457 USA
 (For Technical Assistance call the
 Roche Response Center
 toll-free: 1-800-800-5973)

Kaubamärgid ja patendid

See toode on hõlmatud ühe või mitme USA patendiga nr 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993 ja 10358675 ning välisriikide samaväärsete patentidega.

COBAS, COBAS OMNI, COBAS P, AMPERASE, AMPLIPREP, TAQMAN ja TAQSCREEN on Roche'i kaubamärgid.

Kaubamärgi Armored RNA® omanik on Asuragen, Inc. ja Cenetron Diagnostics, Ltd.

Kõik muud tootenimed ja kaubamärgid kuuluvad nende vastavatele omanikele.

AmpErase-ensüümi ülekande vältimismeetod kuulub ettevõtte Life Technologies omanduses oleva USA patendi nr 7,687,247 alla ja see on litsentsitud ettevõttele Roche Molecular Systems, Inc.

Selle toote teatud komponente hõlmavad üks või mitu USA patenti ja nende välismaised ekvivalendid, mis on väljastatud ettevõttele Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. ning litsentsitud ettevõtetele Roche Molecular Systems, Inc. ja F. Hoffman-La Roche Ltd.

Vt <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Autoriõigus

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Viited

1. Global report. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic. 2012.
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:45-56.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review. *Virus Genes*. 2003;26:151-163.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol*. 2006;78 Suppl 1:S7-S12.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985;2(8469-70):1387-1389.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Sinka K. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-346.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, et al. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect*. 2005;81:338-341.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, Olivares R, Coulaud JP, Brun-Vezinet F. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*. 1997;11:934-936.
9. Valadas E, Franc L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1166-1167.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol*. 1995;3:17-21.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, et al. Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India. *Int J STD AIDS*. 1998;9:98-103.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-1342.
14. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S10-S15.
15. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1: 80-83.
16. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat*. 2009;16:650-658.
17. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, editor. *Viral Pathogenesis*. 1st ed. Philadelphia:Lippincott - Williams & Wilkins, 1997; pp. 745-778.
18. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., editors. *Fields' Virology*, vol. 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: pp. 2971-3036.
19. WHO, Global prevalence of Hepatitis B Virus Infection. 2013; www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html
20. WHO campaigns, World Hepatitis Day, More must be done to stop this silent killer. Available at <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/en/index.html>
21. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-2099.

22. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang.* 2011;100:92-98.
23. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion.* 2009;49:2454-2489.
24. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al.; German Red Cross NAT Study Group. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion.* 2008;48:1558-1566.
25. Roth WK, Busch P, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* 2012;102:82-90.
26. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion.* 2009;49:1609-1620.
27. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion.* 2010;50:1495-1504.
28. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008;49:652-657.
29. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatitis B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion.* 2008;48:1376-1382.
30. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnpong T, et al.; Working Group for NAT Study in Thai Blood Donations. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion.* 2009;49:1126-1135.
31. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med.* 2011;364:236-247.
32. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990; 93:125-128.
33. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995; 373:487-493.
34. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.
35. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
36. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
37. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
38. 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.
39. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150): http://www.nibsc.ac.uk/products/biological_reference_materials/product_catalogue/detail_page.aspx?catid=08/150.

Dokumendi redaktsioon

Dokumendi redaktsiooniteave	
Doc Rev. 5.0 (Mfg-US) 05/2021	Uuendatud hoiatused. Uuendati kaubamärkide ja patentide jaotist. Uuendati edasimüüjate aadresse. Esilehele lisati sümbol „Rx Only“. Lisati valmistamiskoha teave. Uuendati ühtlustatud sümbolite lehte. Lisati jaotis Tehniline tugi . Küsimuste tekkimise korral võtke ühendust Roche'i kohaliku esindajaga.