

cobas[®] HBV

Kvantitativ nukleinsyretest for bruk på cobas[®] 4800-systemet

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] HBV	120 Tests	P/N: 06979564190
cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	10 Sets	P/N: 06979572190
cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 2	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979513190 P/N: 06979521190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests 960 Tests	P/N: 05235863190 P/N: 05235871190
cobas[®] 4800 System Specimen Diluent 2	240 Tests	P/N: 06979556190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 2	240 Tests 960 Tests	P/N: 06979530190 P/N: 06979548190

Innholdsfortegnelse

Tiltenkt bruk

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn	4
Begrunnelse for HBV-testing	4
Forklaring av testen.....	5
Testprinsipper.....	5

Materiell og reagenser

Reagenser.....	6
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser.....	11
Ytterligere materiell som kreves.....	11
Instrumentering og programvare som kreves, men som ikke medfølger	11
Prøverør som støttes	12

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler	13
God laboratoriepraksis	13
Håndtering av reagenser	14
Kontaminering.....	14
Integritet	14
Kassering	15
Søl og rengjøring	15
Prøvetaking, -transport og -oppbevaring	15
Prøvetaking	15
Transport, oppbevaring og stabilitet av prøver.....	15

Bruksanvisning

Testkjøring	16
Prøveprosesseringsvolum.....	16
Størrelse på analyseserier	16
Arbeidsflyt.....	17

Resultater

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater.....	19
Tolkning av kontrollresultat	19
Tolkning av resultater.....	20
Liste over resultatflagg	21
Testens begrensninger	22

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelseegenskaper.....	23
Deteksjonsgrense (LoD).....	23
WHO International Standard.....	23
Lineært område	24
Presisjon innen laboratoriet	26
Verifisering av genotype	28
Analytisk spesifisitet	29
Analytisk spesifisitet – interfererende substanser.....	30
Matriksekvalens – EDTA-plasma sammenlignet med serum	31
Systemfeil.....	31
Krysskontaminering	31

Evaluering av klinisk ytelse

Spesifisitet.....	32
-------------------	----

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner.....	33
Symboler.....	34
Teknisk støtte.....	35
Produsent	35
Varemerker og patenter	35
Copyright.....	35
Referanser.....	36
Dokumentrevisjon	38

Tiltenkt bruk

cobas® HBV:

cobas® HBV er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikasjonstest for kvantitering av hepatitt B-virus-DNA (HBV-DNA) i humant EDTA-plasma eller serum fra HBV-infiserte personer ved bruk av cobas® 4800-systemet for automatisk prøvebehandling, amplifikasjon og deteksjon.

Testen skal brukes som et hjelpemiddel i utredning av pasienter med kronisk HBV-infeksjon som får antiviral behandling. Testen kan brukes til å måle HBV-DNA-nivåene ved baseline og under behandling som en hjelp for å vurdere respons på behandling. Resultatene fra cobas® HBV må tolkes i sammenheng med alle relevante kliniske funn og laboratoriefunn.

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit:

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit skal brukes som en positiv og negativ kjørekontroll på cobas® 4800-systemet med cobas® HBV-, cobas® HCV- og cobas® HIV-1-tester.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Hepatitt B-virus (HBV) er ett av flere virus som er årsak til virushepatitt. Mer enn 2 milliarder mennesker verden over har vært eksponert for HBV, og mer enn 350 millioner av disse er kronisk infiserte bærere.¹ HBV er en viktig årsak til leversykdom i USA, til tross for reduserte tegn til akutt infeksjon etter iverksettelse av vaksiner og universelle forholdsregler for bruk av nåler.² Den samlede forekomsten av HBV-infeksjon i USA er anslått til å være fra 0,3 % til 0,5 %. Fra 47 % til 70 % av tilfellene forekommer hos personer født utenfor USA.² Målrettede screeningprogrammer har imidlertid vist forekomstrater i overkant av 15 % hos bestemte immigrantpopulasjoner med høy risiko.³ Pasienter med kronisk HBV-infeksjon har høy risiko for å utvikle komplikasjoner av infeksjon på lengre sikt, inkludert kronisk hepatitt, cirrhose og hepatocellulært karsinom.^{4,7} Serologiske markører er ofte brukt som diagnostiske og/eller prognostiske indikatorer for akutt eller kronisk HBV-infeksjon.⁸ Det amerikanske Centers for Disease Control and Prevention har utvidet anbefalingene for rutinescreening for risikoutsatte personer til å inkludere screening i populasjoner der forekomsten av HBV-overflateantigen (HBsAg) er høyere enn 2 %, inkludert personer fra endemiske regioner av verden (som Asia og Afrika), menn som har sex med menn, og sprøytenarkomane.²

Den vanligste markøren på HBV-infeksjon er tilstedeværelse av HBsAg.⁸ Selv om bærere kan bli kvitt HBsAg og utvikle antistoff mot HBsAg, ser det ut til fortsatt å være en risiko for alvorlige leverkomplikasjoner senere i livet.^{9,10} HBe-antigen (HBeAg) brukes generelt som en sekundær markør som indikator på aktiv HBV-replikering som er forbundet med progredierende leversykdom. Hvis HBeAg ikke forsvinner, økes risikoen for å få kronisk leversykdom.^{9,10} Variantstammer av HBV-precure-mutanter kan miste evnen til å produsere HBeAg selv når en aktiv infeksjon er til stede, noe som begrenser bruken av denne markøren for å overvåke sykdomsprogresjon.⁷

Begrunnelse for HBV-testing

HBV-DNA i EDTA-plasma og serum kan kvantiteres ved hjelp av nukleinsyreamplifikasjon, som for eksempel PCR.¹¹⁻¹⁴ Flere sentrale retningslinjer anbefaler bruk av PCR-metoder i sanntid til HBV-DNA-kvantitering primært grunnet økt følsomhet og bredere linearitetsområde.^{15,16}

Forklaring av testen

cobas® HBV er en kvantitativ nukleinsyretest som kjøres på **cobas® 4800**-systemet. **cobas® HBV** gjør det mulig å detektere og kvantifisere HBV-DNA i EDTA-plasma eller serum fra smittede pasienter. Prober brukes til å detektere og kvantifisere, men ikke til å differensiere mellom HBV-genotypene A, B, C, D, E, F, G og H og den mest dominerende precore-mutanten. Virusmengden kvantiteres i forhold til en lambda-fag-DNA kvantiteringsstandard (DNA QS), som tilsettes i hver prøve under prøveprosessering. DNA QS fungerer også som en internkontroll for å overvåke hele prøvepreparerings- og PCR-amplifikasjonsprosessen. I tillegg bruker testen tre eksterne kontroller: en høytiter positiv kontroll, en lavtiter positiv kontroll og en negativ kontroll. Ekstern høy og lav positiv kontroll er produsert ved fortykning fra stamløsninger med en titer som kan spores til 2nd WHO International Standard for HBV. Hver amplifikasjonsdeteksjonskitlot kalibreres og kan spores til 2nd WHO International Standard for HBV (NIBSC-kode 97/750).

Testprinsipper

cobas® HBV er basert på helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og deteksjon. **cobas® 4800**-systemet består av **cobas® x 480**-instrumentet og **cobas® z 480**-analysatoren. Automatisk databehandling utføres av **cobas® 4800**-programvaren som tilordner testresultater for alle tester som enten "Target not detected", < LLoQ (nedre kvantiteringsgrense), > ULoQ (øvre kvantiteringsgrense) eller "HBV DNA detected" (HBV-DNA detektert), en verdi i det lineære området $LLoQ \leq x \leq ULoQ$. Resultatene kan vises direkte på systemskjermen, eksporteres eller skrives ut som en rapport.

Nukleinsyrer fra pasientprøver, eksterne kontroller og tilsatte lambda-fag-DNA-molekyler (DNA QS-molekyler) blir ekstrahert samtidig. Virusnukleinsyrene blir frigjort ved å tilsette proteinase og lyseringsreagens i prøven. De frigjorte nukleinsyrene bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturerte proteiner, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene, og rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyrer amplifiseres selektivt fra pasientprøven ved bruk av målvirus-spesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fra høykonserverte pre-core- og core-regioner av HBV. DNA QS amplifiseres selektivt ved bruk av sekvensspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fordi de ikke har noen homologi med HBV-genomet. En termostabil DNA-polymerase brukes til PCR-amplifikasjon. Master Mix inneholder deoksyuridintrifosfat (dUTP) – i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP) – som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon).^{14, 17, 18} Eventuelle kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kjøringer deaktiveres som PCR-templater av AmpErase, som er inkludert i Master Mix, før det første PCR-denatureringstrinnet. AmpErase katalyserer fjerningen av uracil fra DNA, men har ingen aktivitet på naturlig forekommende DNA som ikke inneholder uracil. Amplikon dannet under etterfølgende PCR-sykluser deaktiveres ikke, ettersom AmpErase er inaktivt ved hybridiserings- og denatureringstemperaturene for PCR.

cobas® HBV Master Mix inneholder deteksjonsprober som er spesifikke for henholdsvis HBV-målesekvensen og QS-nukleinsyren. Hver av de spesifikke HBV- og DNA-QS-deteksjonsprobene merkes med én av to unike fluoroforer som fungerer som rapporteringsfluoroforer. Hver probe har også en annen fluorofor som fungerer som slukkerfluorofor. De to rapporteringsfluoroforene måles på definerte bølgelengder, noe som muliggjør samtidig deteksjon og differensiering av det amplifiserte HBV-målet og DNA-QS.^{12, 13} Når det ikke er bundet til målesekvensen, undertrykkes fluorescenssignalet til den intakte proben av slukkerfluoroforet. Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkeltrådede DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-exonukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfluoroforene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Ved hver PCR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfluoroforen økes samtidig.





Siden de to spesifikke rapporteringsfluoroforene måles på definerte bølgelengder, er samtidig deteksjon og differensiering av det amplifiserte HBV-målet og DNA-QS mulig.



Materiell og reagenser

Reagenser

Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i tabellen **Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser**.

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® HBV 120 tester (P/N: 06979564190)	MMX R1 (cobas® Master Mix-reagens 1) Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	10 × 1,75 ml	I/R
	HBV MMX R2 (cobas® HBV Master Mix-reagens 2) Trisinbuffer, kaliumacetat, 18 % dimetylsulfoksid, glyserol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % oppstrøms og nedstrøms HBV-primere, < 0,01 % kvantiteringsstandard oppstrøms- og nedstrøms- primere, < 0,01 % fluoroformerte oligonukleotidprober spesifikke for HBV og kvantiteringsstandard, < 0,01 % oligonukleotidaptamer, < 0,01 % Z05D DNA- polymerase (mikrobiell), < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylase) (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	10 × 0,5 ml	I/R
	DNA QS cobas® HBV DNA kvantiteringsstandard Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % non-HBV- konstruksjon som inneholder non-HBV-primerbindings- region og en unik proberegion (ikke-infeksiøst DNA), 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	10 × 1,75 ml	I/R



Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 10 sett (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+)^c (cobas® HBV/HCV/HIV-1 lav positiv kontroll) <0,001 % syntetisk (pansret) HIV-1-gruppe M-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, <0,001 % syntetisk (plasmid) HBV-DNA innkapslet i Lambda-bakteriofagbelagt protein, <0,001 % syntetisk (pansret) HCV-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV 1/2, antistoff mot HCV, HBsAg, antistoff mot HbC; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA som ikke detekterbart med PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske ^b	10 × 0,75 ml	  ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 55965-84-9 Reaksjonsmasse av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1)
	HBV/HCV/HIV-1 H(+)^c (cobas® HBV/HCV/HIV-1 høy positiv kontroll) <0,001 % syntetisk (pansret) HIV-1-gruppe M-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, <0,001 % syntetisk (plasmid) HBV-DNA innkapslet i Lambda-bakteriofagbelagt protein, <0,001 % syntetisk (pansret) HCV-RNA innkapslet i MS2-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV 1/2, antistoff mot HCV, HBsAg, antistoff mot HbC; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA som ikke detekterbart med PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske ^b	10 × 0,75 ml	  ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 55965-84-9 Reaksjonsmasse av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1)



Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
	<p>(-) C (cobas® negativ kontroll)</p> <p>Normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HIV 1/2, antistoff mot HCV, HBsAg, antistoff mot HbC; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA som ikke er detekterbart med PCR-metoder <0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske^b</p>	10 × 0,75 ml	  <p>ADVARSEL</p> <p>H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/beholder leveres til et godkjent avfallsanlegg.</p> <p>55965-84-9 Reaksjonsmasse av: 5-klor-2-metyl-4-isotiazolin-3-on [EF-nr. 247-500-7] og 2-metyl-2H-isotiazol-3-on [EF-nr. 220-239-6] (3:1)</p>

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer.

^b Farlig stoff.

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 tester (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagen 2) Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	10 × 8 ml	I/R
	EB 2 (cobas® 4800 elueringsbuffer 2)Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	10 × 17 ml	I/R
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 tester (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagen 2) Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	10 × 16 ml	I/R
	EB 2 (cobas® 4800 elueringsbuffer 2)Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	10 × 17 ml	I/R
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 tester (P/N: 05235863190)	WB Natriumsitratdihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl	10 × 55 ml	I/R
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 tester (P/N: 05235871190)	WB Natriumsitratdihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl	10 × 200 ml	I/R
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 240 tester (P/N: 06979556190)	SD 2 Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	10 × 8 ml	I/R

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 tester (P/N: 06979530190)	P 2 (cobas® 4800 protease 2) Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase ^b	10 × 1,0 ml	 <p>FARE</p> <p>H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H334: Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P280: Bruk vernehansker. P284: Åndedrettsvern skal benyttes. P304 + P340: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P342 + P311: Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege.</p> <p>39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i>-serin</p>
	LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffer 2) 43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat ^b , 5 % (vekt/volum) polidokanol ^b , 2 % (vekt/volum) ditiotreititol ^b , dihydro-natriumsitrat	10 × 27 ml	 <p>FARE</p> <p>H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill.</p> <p>593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Menge per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
	<p>P 2 (cobas® 4800 protease 2) Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase^b</p>	10 × 1,0 ml	 <p>FARE H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H334: Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P280: Bruk vernehansker. P284: Åndedrettsvern skal benyttes. P304 + P340: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P342 + P311: Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i>-serin</p>
<p>cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 tester (P/N: 06979548190)</p>	<p>LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffer 2) 43 % (vekt per vekt) guanidintiocyanat^b, 5 % (vekt/volum) polidokanol^b, 2 % (vekt/volum) ditiotreititol^b, dihydro-natriumsitrat</p>	10 × 84 ml	 <p>FARE H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol</p>

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer.

^b Farlig stoff.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

Reagens	Oppbevaringstemperatur	Oppbevaringstid
cobas® HBV	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15–25 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato

Ikke frys reagenser.

Ytterligere materiell som kreves

Materiell	P/N
Ekstraksjonsplate (dypbrønn), 2,0 ml for cobas® 4800-systemet	06884008001
AD-plate (mikrobrønn), 0,3 ml for cobas® 4800-systemet	05232724001
Forseglingsfilmapplikator	04900383001
CORE-spisser, 1000 µl, stativ med 96	04639642001
200 ml reagensreservoar	05232759001
50 ml reagensreservoar	05232732001
Holder med 24 posisjoner	04639502001
Holder med 32 posisjoner	04639529001
Pose for fastavfall	05530873001 (liten) eller 04691989001 (stor)
Hamilton STAR plastsjakt	04639669001
Laboratoriehansker, uten pudder	Alle engangshansker uten pudder kan brukes.
Vortexmikser (enkeltrør)	Alle vortexmikserer kan brukes.
Sentrifuge med svingrotor med minimum RCF av 1500	Alle egnede sentrifuger kan brukes.

Hvis du ønsker mer informasjon om materiell som selges separat, kan du ta kontakt med din lokale Roche-representant.

Instrumentering og programvare som kreves, men som ikke medfølger

Nødvendig instrumentering og programvare som ikke medfølger
cobas® 4800 System cobas® x 480-instrument cobas® z 480-analysator kontrollenhet
cobas® 4800-systemapplikasjonsprogramvare (Core) versjon 2.2.0 eller nyere
cobas® 4800 System cobas® HBV AP v1.1.0 eller nyere

Merk: Kontakt din lokale Roche-representant for en detaljert liste over hvilke prøverack, spissrack, reagensrack og plateholdere som kan brukes på instrumentene.

Prøverør som støttes

Testen kan brukes med vanlige primær- og sekundærrør.

Følgende prøverør støttes:

Primærrør

Nominell diameter (mm)	Prøveinnmatingsvolum – behandlet (sentrifugert) fullblod		Rørtilsetning	
	400 µl prosesseringsvolum	200 µl prosesseringsvolum	EDTA-plasma	Serum
11–14	1800 µl eller mer	1000 µl eller mer	Med eller uten gel	Med gel
14,5–16	Mer enn 4000 µl	Mer enn 4000 µl	Med eller uten gel	Med gel

For informasjon om bestilling av spesifikke prøverør, og minimum prøveinnmatingsvolum for spesifikke primærrør, kontakt din lokale Roche-representant.

Sekundærrør

Nominell diameter (mm)	Prøveinnmatingsvolum	
	400 µl prosesseringsvolum	200 µl prosesseringsvolum
11–16	1000 µl eller mer (spesifikke sekundærrør har et minimum innmatingsvolum på mindre enn 1000 µl)	750 µl eller mer (spesifikke sekundærrør har et minimum innmatingsvolum på mindre enn 750 µl)

For informasjon om bestilling av spesifikke prøverør, og minimum prøveinnmatingsvolum for spesifikke sekundærrør, kontakt din lokale Roche-representant.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle laboratorieprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye analytiske sensitivitet, må det utvises varsomhet for å sikre at reagenser, prøver og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- **cobas® HBV** er kun beregnet på kvantitering av HBV-virusmengde og er ikke beregnet på innledende klinisk diagnose av HBV-infeksjon.
- **cobas® HBV** er ikke tiltenkt brukt som screeningtest for tilstedeværelse av HBV i blod eller blodprodukter eller som diagnostisk test for å bekrefte tilstedeværelse av HBV-infeksjon.
- Alle pasientprøver må håndteres som potensielt infeksjøs, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{19,20} Kun personell som har opplæring i håndtering av biologisk farlig materiale og i bruk av **cobas® HBV**- og **cobas® 4800**-systemer, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksjøs og skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler.
- **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** inneholder plasma med opprinnelse i humant blod. Kildematerialet er testet med en godkjent antistofftest og har vist seg å være ikke-reaktivt for antistoffer mot HCV, antistoffer mot HIV-1/2, HBsAg og antistoffer mot HBc. Testing med PCR-metoder viste ikke noe detekterbart HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA og HBV-DNA. Ingen kjente testmetoder kan garantere helt at produkter fra humant blod ikke vil kunne overføre infeksjøs agens.
- Unngå at MGP eksponeres for magnetiske felter.
- **Ikke frys fullblod eller prøver som har vært oppbevart i primærrør.**
- Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra ditt lokale Roche kontor på forespørsel.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis krysskontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- For ytterligere advarsler, forholdsregler og prosedyrer for å redusere risikoen for kontaminering av **cobas® x 480**-instrumentet eller **cobas® z 480**-analysatoren se brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet. Hvis det er mistanke om kontaminering, må rengjøring og ukentlig vedlikehold utføres i henhold til beskrivelsene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.
- Informer lokale kompetente myndigheter og produsenten om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Merk: Hvis du ønsker nærmere instruksjoner, kan du se under “Prøvetaking, -transport og -oppbevaring”.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i laboratoriets arbeidsområder.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser og etter at laboratoriehanskene er tatt av.

- Bruk vernebriller, laboratoriefrakk og laboratoriehansker ved håndtering av reagenser. Unngå kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med store mengder vann hvis slik kontakt oppstår. Hvis kontaktstedet ikke blir behandlet, kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl.
- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller de-ionisert vann (fortynn klor til husholdningsbruk i forholdet 1:10). Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Oppretthold en jevn temperatur i laboratoriet som svarer til systemets miljøspesifikasjoner, som beskrevet i brukerstøtten for **cobas**® 4800-systemet.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå krysskontaminering av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt alle reagensflasker og rør før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- Lyseringsbuffer **cobas**® 4800 Lysis Buffer 2 inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalie. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas**® HBV, **cobas**® 4800 Sample Preparation Kit 2 og **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2 inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.
- Sørg for at lyseringsbuffer **cobas**® 4800 Lysis Buffer 2, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypoklorittløsning (klorløsning). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.

Kontaminering

- Laboratoriehansker må brukes, og de må byttes mellom håndtering av prøver og **cobas**® HBV-reagenser for å unngå kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres. Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller ved håndtering av prøver og reagenser.
- Unngå mikrobiell kontaminering og ribonukleasekontaminering av reagenser.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis kontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering.

Integritet

- Kit må ikke brukes etter utløpsdatoen.
- Ikke bland reagenser fra ulike kilder.
- Bruk ikke forbruksmateriell etter utløpsdato.
- Alt forbruksmateriell er laget for bare å brukes én gang. Skal ikke gjenbrukes.
- Alt utstyr må vedlikeholdes i samsvar med produsentens instruksjoner.

Kassering

- **cobas® HBV**, **cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2** og **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** inneholder natriumazid (se **Advarsler og forholdsregler**). Natriumazid kan reagere med bly- og kobberør og danne svært eksplosive metallazider. Hvis løsninger som inneholder natriumazid helles ned i avløp i laboratoriet, må de skylles ned med store mengder kaldt vann for å unngå azidoppbygging.
- Kast ubrukte reagenser og avfall i henhold til nasjonalt, regionalt og lokalt regelverk.

Merk: Se den relevante brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet** for informasjon om kassering av væskeavfall.

Søl og rengjøring

- Lyseringsbuffer **cobas® 4800 Lysis Buffer 2** inneholder guanidintiocyanat. Hvis det søles væske som inneholder guanidintiocyanat, må du rengjøre med passende laboratorierengjøringsmiddel og vann. Hvis den utsølte væsken inneholder potensielt infeksiose agens, skal det berørte området FØRST rengjøres med laboratorierengjøringsmiddel og vann, og deretter med 0,5 % natriumhypokloritt.
- Hvis noen søler på **cobas® x 480**-instrumentet, må det rengjøres i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.
- Bruk ikke natriumhypoklorittløsning (klormiddel) til å rengjøre **cobas® x 480**-instrumentet eller **cobas® z 480**-analysatoren. Rengjør **cobas® x 480**-instrumentet eller **cobas® z 480**-analysatoren i samsvar med prosedyrene som beskrives i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

Merk: Alle prøver må behandles som om de er potensielt smittebærende.

Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.

Prøvens holdbarhet blir redusert ved høye temperaturer.

Hvis det brukes prøver som har vært frosset i sekundærrør, plasser prøvene i romtemperatur (15–30 °C) til de er helt tint, og bland (f.eks. vortex i 3–5 sekunder) og sentrifuger deretter prøvene for å samle alt prøvemateriale i bunnen av røret.

Prøvetaking

Fullblodprøver må tas i SST™ serumseparasjonsrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant.

Merk: Brukeren må følge retningslinjene som gis av rørprodusenten for serum-/plasmapreparering.

Transport, oppbevaring og stabilitet av prøver

- Fullblod som er tatt i SST™ serumseparasjonsrør, BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant, kan oppbevares og/eller transporteres i opptil 24 timer ved 2 °C til 25 °C før plasma-/serumpreparering og etterfølgende testing.
- Etter separering kan plasma-/serumprøver oppbevares i sekundærrør i opptil 24 timer ved 2 °C til 30 °C, i opptil 72 timer ved 2 °C til 8 °C eller i opptil 6 uker ved ≤−18 °C. Separerte plasma-/serumprøver i sekundærrør er stabile i opptil tre fryse/tine-sykluser når de oppbevares frosne ved ≤−18 °C.
- Hvis prøver skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk for transport av prøver og biologisk materiale.

Bruksanvisning

Testkjøring

Prøveprosesseringsvolum

Standard prøveprosesseringsvolum for **cobas**® HBV er 400 µl. For prøver med lite volum er det mulig å velge et prøveprosesseringsvolum på 200 µl. Det er kun i dette tilfellet at **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2 må lastes inn i systemet som et ekstra reagens. Programvareveiviseren gir brukeren beskjed om å gjøre det hvis prøvetypen “Diluted serum or plasma” velges under opprettelsen av arbeidsbestillingen.

Figur 1: Arbeidsflyt for cobas® HBV

1	Start systemet.
2	Utfør instrumentvedlikehold.
3	Ta ut prøver og reagenser fra lager.
4	Start analysering.
5	Skann parameterkort.
6	Last inn prøver.
7	Med LIS: utfør arbeidsbestilling. Uten LIS: opprett arbeidsbestilling.
8	Last inn forbruksmateriell (dypbrønnsplate, mikrobrønnplate, spiss-stativer).
9	Last inn reagenser.
10	Start prøveprepareringen.
11	Ta ut og forsegl mikrobrønnplaten.
12	Sett mikrobrønnplaten inn i analysatoren.
13	Ta ut prøver, brukte reagenser og dypbrønnsplate.
14	Gjennomgå resultater.
15	Med LIS: send resultater til LIS-systemet.
16	Last ut av analysatoren.

Merk: Se brukerstøtten for **cobas**® 4800-systemet for detaljert bruksanvisning.

Størrelse på analyseserier

De generiske reagensene for prøvepreparering (**cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2 og **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit) leveres i to kitstørrelser, hver av dem tilstrekkelig til 10 analyseserier med opptil 24 eller 96 tester, som inkluderer kontroller og prøver som skal kjøres. **cobas**® HBV leveres i én enkelt kitstørrelse som er tilstrekkelig til å teste opptil 120 (10×12) prøver, inkludert kontroller og prøver. **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit leveres i én enkelt kitstørrelse, og støtter alle analysekonfigurasjoner. For hver testbatch må det brukes én HBV/HCV/HIV-1 lav positiv kontroll, én HBV/HCV/HIV-1 høy positiv kontroll og én negativ kontroll. For en enkelt analyseserie er det tillatt et maksimalt antall på 93 prøver og 3 kontroller.

Figur 1 viser et sammendrag av prosedyren.

Merk: For å sikre optimal bruk av reagenser kan de generiske reagensene for prøvepreparering brukes til en analyseserie som inneholder 1–21 prøver totalt (kitstørrelse 10×24 tester) eller 1–93 prøver totalt (kitstørrelse 10×96 tester). Ulike kitstørrelser av cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 og cobas® 4800 System Lysis Kit 2 kan imidlertid ikke kombineres. Hvis for eksempel en 96-testers Wash Buffer-reagensflaske skannes ved starten av analysen, må det også brukes en 96-testers reagensstørrelse fra det andre kitet.

Arbeidsflyt

cobas® HBV utføres med “full arbeidsflyt” i cobas® 4800-programvaren. Den består av prøvepreparering i cobas® x 480-instrumentet etterfulgt av amplifikasjon/deteksjon i cobas® z 480-analysatoren. cobas® HBV kan ikke kjøres i en blandet analyseserie med andre tester. Se brukerstøtten for cobas® 4800-systemet for detaljer.

1. Utfør prosedyrene for systemoppstart i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for cobas® 4800-systemet.
2. Utfør vedlikeholdsoppgaver i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for cobas® 4800-systemet.
3. Finn frem nødvendige reagenser og forbruksmateriell. Alle reagenser, bortsett fra HBV MMX R2 og MMX R1, må være ved romtemperatur før de lastes inn i cobas® x 480-instrumentet. Reagensene HBV MMX R2 og MMX R1 kan hentes direkte fra kjølelageret på 2–8 °C, ettersom de vil bli temperert til romtemperatur i cobas® x 480-instrumentet før de brukes i prosessen.

Merk: Alle reagenser og reagensreservoarer er strekkodet og utformet for å brukes én gang. cobas® 4800-programvaren sporer bruken av reagenser og reagensreservoarer og avviser tidligere brukte reagenser eller reagensreservoarer.

4. Start en ny analyseserie og velg arbeidsflyten HBV.
5. Følg programvareveiviserens veiledning, og skann strekkoden på parameterkortene med kontrollområder og kalibreringskoeffisienter.

Merk: Skann parameterkortene fra reagenser som ikke er utløpt på dato. Programvaren kontrollerer ikke utløpsdatoer på parameterkort. Kontroller utløpsdatoen på parameterkortet eller i reagenskitene før du skanner den tilhørende strekkode-ID-en.

6. Last inn prøvene. Primær- eller sekundærprøverør kan settes inn, og minimum prøvevolum avhenger av rørtypen og -størrelsen. Se avsnittet “Prøverør som støttes”, for mer informasjon.
7. Opprett arbeidsbestillingen. Du kan angi en arbeidsbestilling på tre ulike måter:
 - Ved å bruke prøveredigeringsverktøyet før prøvestativet lastes inn i cobas® x 480-instrumentet (knappen “Editor” til høyre i hovedmenyen). Arbeidsbestillinger kan lagres, redigeres og lastes inn på nytt om nødvendig. Velg “HBV” når du velger de forespurte resultatene.
 - Ved å følge programvareveiviseren for den nye analyseserien og sette inn prøver i cobas® x 480-instrumentet når du blir bedt om det. Prøvenes strekkoder blir automatisk skannet, og forespurte resultater for hver prøve må angis. Velg “HBV” når du velger de forespurte resultatene.
 - Ved å bruke institusjonens LIS-system.

Se brukerstøtten for cobas® 4800-systemet for flere detaljer. Merk av for “HBV” når du velger de forespurte resultatene. Sett inn prøvene og angi/velg arbeidsbestillingen, eller bruk LIS-systemet.

8. Sett inn forbruksmateriell som anvist av programvareveiviseren. Ikke sett inn eller ta ut enkeltspisser i et delvis brukt spiss-stativ, ettersom programvaren sporer antall spisser som er igjen. Hvis det ikke er nok spisser til at analyseserien kan utføres, vil brukeren bli varslet av programvaren.

9. Last inn reagensene.

Last inn reagensene for prøvepreparering i de strekkodede reagensreservoarene. Reagensreservoarene leveres i to størrelser: 200 ml og 50 ml. Følg programveiviseren for å velge riktig størrelse for reagensreservoar. Strekkodene for reagensreservoarene må vende mot høyre i holderen. Bruk “skann-skann-hell-plasser”-metoden for å sette inn reagenser for prøvepreparering:

- Skann strekkoden på reagensflasken.
- Skann strekkoden på reagensreservoaret.
- Hell reagens i reservoaret.
- Plasser det fylte reagensreservoaret i angitt posisjon på reagensholderen.

Merk: *cobas® 4800-systemet har en intern klokke som overvåker hvor lenge reagensene er i systemet. Når LYS 2 eller WB er skannet, har du 1 time til å fullføre innlastingsprosessen og klikke på knappen “Start”. En nedtellingstidtaker vises på fanen “Workplace”. Systemet starter ikke analyseserien hvis tiden er utgått.*

Merk: *Sikre nøyaktig overføring av MGP ved å vortexe eller riste MGP-røret kraftig umiddelbart før dispensering i reagensreservoaret.*

10. Sett amplifikasjons-/deteksjonsreagensrørene (HBV MMX R2, MMX R1 og DNA QS), kontrollrørene [HBV/HCV/HIV-1 L(+)C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)C og (–) C] og generiske reagensrør (P2 og SD2 etter behov) inn i reagensholderen.

Merk: *For å forhindre unødige avbrytelser og kontaminasjon er det viktig at du knipser på reagensrørene for å unngå dannelse av bobler/væskefilm. Kontroller skal åpnes ved å starte med dem som er nærmest deg (fra posisjon 24 til 1). Bytt laboratoriehansker etter håndtering av positive kontroller.*

11. Start prøveprepareringen. Etter en vellykket prøvepreparering blir knappen “Sample Preparation results” og knappen “Unload” tilgjengelig. Om ønskelig kan du velge knappen “Sample Preparation results” for å gjennomgå resultatene. Velg deretter “Unload” for å ta ut plateholderne. Velg alternativet “Unload” for å ta ut plateholderen uten å gå igjennom resultatene. Se brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.

12. Når du har lastet ut mikrobrønnplaten, følg instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet for forsegling og overføring av platen til **cobas® z 480**-analysatoren.

13. Last inn mikrobrønnplaten i analysatoren, og start amplifikasjon og deteksjon i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.

Merk: *cobas® 4800-systemet har en intern klokke som overvåker hvor lang tid det går fra tilsetting av de preparerte prøvene til aktivert Master Mix. Amplifikasjon og deteksjon bør startes så snart som mulig, men senest 40 minutter etter at kjøringen i cobas® x 480-instrumentet er ferdig. En nedtellingstidtaker vises på fanen “Workplace”. Systemet avbryter kjøringen hvis tiden er utgått.*

14. Fjern prøver, brukte reagenser og dypbrønnplaten som beskrevet i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.

15. Når amplifikasjons- og deteksjonskjøringen er fullført, følger du instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet for å gjennomgå og godkjenne resultater.

16. Hvis du arbeider med LIS, sender du resultater til LIS.

17. Følg instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet for å ta ut mikrobrønnplaten fra **cobas® z 480**-analysatoren.

Resultater

cobas® 4800-systemet beregner automatisk HBV-DNA-konsentrasjonen for prøver og kontroller. HBV-DNA-konsentrasjonen uttrykkes i internasjonale enheter per milliliter (IU/ml).

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater

- En negativ kontroll (-) C og to positive kontroller, en lav positiv kontroll HBV/HCV/HIV-1 L(+)C og en høy positiv kontroll HBV/HCV/HIV-1 H(+)C, prosesseres med hver analyseserie.
- Sjekk analyseseriens gyldighet i cobas® 4800-programvaren og/eller rapporten.
- Resultatene gjøres automatisk ugyldige av cobas® 4800-programvaren hvis den negative og/eller positive kontrollen ikke blir godkjent.

Tolkning av kontrollresultat

Tabell 1: Tolkning av kontrollresultat for negative og positive kontroller

Negativ kontroll	Resultat	Tolkning
(-) C	Target Not Detected	Kontrollen er gyldig. HBV-DNA ikke detektert.
	Invalid	Et ugyldig resultat, eller det beregnede titerresultatet for den negative kontrollen er ikke negativt.
Positiv kontroll	Resultat	Tolkning
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	Titer	Kontrollen er gyldig. Beregnet titer er innenfor kontrollområdet.
	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den lave positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	Titer	Kontrollen er gyldig. Beregnet titer er innenfor kontrollområdet.
	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den høye positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.

Tolkning av resultater

Merk: All analyse- og analyseserievalidering bestemmes av cobas® 4800-programvaren.

Merk: En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.

Prøveresultater fra en gyldig analyseserie tolkes som vist i Tabell 2.

Tabell 2: Måleresultater for tolkning av individuelle måleresultater

cobas® HBV	Resultatrapport og tolkning
Target Not Detected	HBV-DNA ikke detektert. Rapporter resultatene som "HBV ikke detektert".
< Titer Min	Beregnet titer er under analysens nedre kvantiteringsgrense (LLoQ). Rapporter resultatene som "HBV detektert, mindre enn (Titer min)". Titer Min = 1,00E+01 IU/ml (400 µl og 200 µl)
Titer	Beregnet titer er innenfor analysens linearitetsområde – større enn eller lik Titer Min og mindre enn eller lik Titer Max. Rapporter resultatene som "(Titer) av HBV detektert".
> Titer Max ^a	Beregnet titer er over analysens øvre kvantiteringsgrense (ULoQ). Rapporter resultatene som "HBV detektert, større enn (Titer max)". Titer Max = 1,00E+09 IU/ml (400 µl og 200 µl)

^a Prøveresultat "> Titer Max" henviser til HBV-positive prøver som er detektert med titre over den øvre kvantiteringsgrensen (ULoQ). Hvis et kvantitativt resultat er ønskelig, må originalprøven fortynnes med HBV-negativt EDTA-plasma eller serum, avhengig av typen originalprøve, og analysen må gjentas. Multipliser det rapporterte resultatet med fortynningsfaktoren.

Liste over resultatflagg

Følgende tabell inneholder alle flagg som er relevante for tolkning av resultater.

Tabell 3: Liste over flagg

Flaggkode	Beskrivelse	Anbefalt tiltak
R4800	Målet er ugyldig på grunn av beregningsfeil.	Målet er ugyldig på grunn av beregningsfeil. 1. Analyser prøven på nytt. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4801	Kvantiteringsstandarden er ugyldig.	Kvantiteringsstandarden er ugyldig for en prøve. 1. Analyser prøven på nytt. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4802	En ekstern kontroll er ugyldig.	En ekstern kontroll er ugyldig. ^a 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4803	Kvantiteringsstandarden er ugyldig.	Kvantiteringsstandarden er ugyldig for en ekstern kontroll. 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4804	Den eksterne kontrollen er utenfor akseptområdet.	Den eksterne kontrollen er utenfor akseptområdet. ^b 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
X3	Feil: Klott ble detektert. Prøve ble ikke behandlet.	Kontroller at prøvene ble håndtert i samsvar med bruksanvisningen. 1. Kontroller prøven for klumper. 2. Analyser prøven på nytt.
X4	Feil: Pipetteringsfeil har oppstått. Prøven ble ikke behandlet.	Utilstrekkelig prøvevolum eller mekanisk feil under pipettering er den mest sannsynlige årsaken. 1. Kontroller at det er nok prøvevolum. 2. Kontroller om spissutløserplaten er riktig plassert. 3. Analyser prøven på nytt.

^a Dette er et prøveflagg, og det vises når en ekstern kontroll i serien blir kalt ugyldig.

^b Dette flagget inkluderer alle scenarier der den eksterne kontrollen er ugyldig (målcalling eller titer).

Merk: Se brukerstøtten for cobas® 4800-systemet for informasjon om alle systemflaggene.

Testens begrensninger

1. **cobas**® HBV er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2, **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit og **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2.
2. Pålitelige resultater avhenger av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og håndtering. Følg prosedyrene i denne bruksanvisningen (også referert til som pakningsvedlegg) og brukerstøtten for **cobas**® 4800-systemet.
3. Denne testen er kun validert for bruk med EDTA-plasma og serum. Testing av andre prøvematerialer kan føre til feil resultat.
4. Kvantitering av HBV-DNA er avhengig av antall viruspartikler som er til stede i prøven, og kan påvirkes av prøvetakingsmetode, pasientfaktorer (dvs. alder, symptomer) og/eller infeksjonsstadium.
5. Selv om det er sjelden, kan mutasjoner innenfor høyt konserverte regioner av et virusgenom som **cobas**® HBV er rettet mot, påvirke primere og/eller probebinding, noe som kan føre til underkvantitering av viruset eller manglende evne til å detektere viruset.
6. Den prediktive verdien av en analyse avhenger av prevalensen av sykdommen i en bestemt populasjon.
7. Tilsetning av AmpErase-enzym i **cobas**® HBV Master Mix muliggjør selektiv amplifikasjon av målnukleinsyre. Kontaminering av reagenser og amplifikasjonsblandinger kan imidlertid bare unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge prosedyrene i denne bruksanvisningen nøye.
8. Dette produktet må kun brukes av personell som har fått opplæring i PCR-teknikker og i bruken av **cobas**® 4800-systemet.
9. Kun **cobas**® x 480-instrumentet og **cobas**® z 480-analysatoren er validert for bruk med dette produktet. Ingen andre prøveprepareringsinstrumenter eller PCR-systemer kan brukes med dette produktet.
10. På grunn av iboende forskjeller mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å bestemme de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk. Brukere skal følge arbeidsstedets egne retningslinjer/prosedyrer.
11. Krysskontaminering kan gi falske positive resultater. Krysskontamineringsfrekvensen mellom prøver med **cobas**® HBV ble i en ikke-klinisk studie funnet å være 0,0 %, med et ensidig 95 % konfidensintervall på 1,3 % (Clopper Pearson). Krysskontaminering mellom analyseserier er ikke observert.
12. **cobas**® HBV er ikke tiltenkt brukt som screeningtest for tilstedeværelse av HBV i blod eller blodprodukter eller som diagnostisk test for å bekrefte tilstedeværelse av HBV-infeksjon.

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelsesegenskaper

Deteksjonsgrense (LoD)

WHO International Standard

Deteksjonsgrensen til cobas® HBV ble bestemt ved å analysere serielle fortyndninger av WHO International Standard for HBV DNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays (2. WHO's internasjonale standard, NIBSC-kode 97/750) genotype 1a anskaffet fra NIBSC i HBV-negativt EDTA-plasma eller serum ved bruk av prøveprosesseringsvolumer på 400 µl og 200 µl. Paneler med seks konsentrasjonsnivåer pluss en negativ prøve ble testet med tre cobas® HBV-reagensloter, flere kjøringer, dager, brukere og instrumenter.

Resultatene for EDTA-plasma og serum fra begge prøveprosesseringsvolumene vises i Tabell 4 til Tabell 7. Studien viste at cobas® HBV detekterte HBV-DNA ved en konsentrasjon på 4,4 IU/ml i EDTA-plasma og 2,8 IU/ml i serum med en treffrate på ≥ 95 % med PROBIT for prøveprosesseringsvolumet på 400 µl, og ved en konsentrasjon på 7,6 IU/ml i EDTA-plasma og 5,5 IU/ml i serum med et treffrate på ≥ 95 % med PROBIT for prøveprosesseringsvolumet på 200 µl.

Tabell 4: Deteksjonsgrense i EDTA-plasma (400 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HBV-DNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	122	96,8 %
2,0	125	94	75,2 %
0,5	126	38	30,2 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	4,4 IU/ml 95 % konfidensintervall: 3,6–5,7 IU/ml		

Tabell 5: Deteksjonsgrense i serum (400 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HBV-DNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
25,0	125	125	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	126	100,0 %
2,0	126	109	86,5 %
0,5	126	54	42,9 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	2,8 IU/ml 95 % konfidensintervall: 2,3–3,8 IU/ml		

Tabell 6: Deteksjonsgrense i EDTA-plasma (200 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HBV-DNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	125	99,2 %
10,0	126	125	99,2 %
5,0	126	109	86,5 %
2,0	126	71	56,4 %
0,5	126	18	14,3 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	7,6 IU/ml 95 % konfidensintervall: 6,3–9,6 IU/ml		

Tabell 7: Deteksjonsgrense i serum (200 µl)

Innmatet titerkonsentrasjon (HBV-DNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	115	91,3 %
2,0	126	90	71,4 %
0,5	126	26	20,6 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	5,5 IU/ml 95 % konfidensintervall: 4,5–7,0 IU/ml		

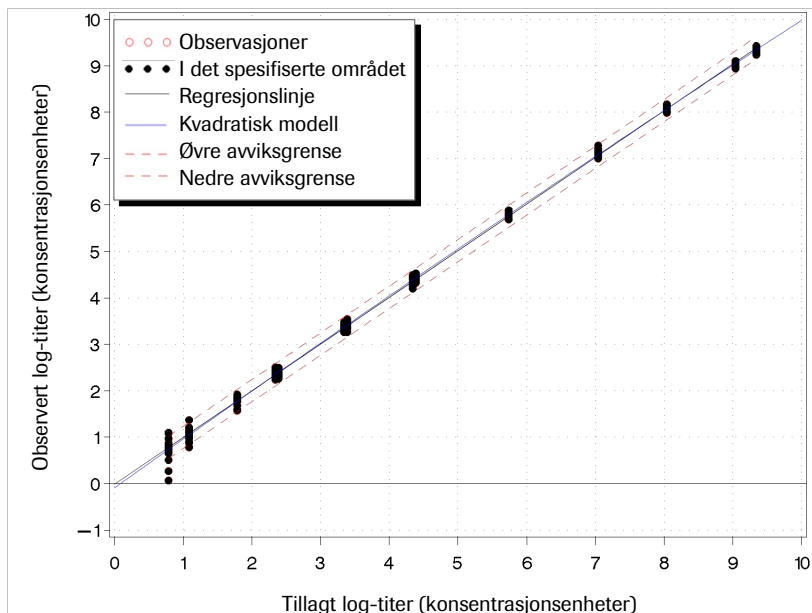
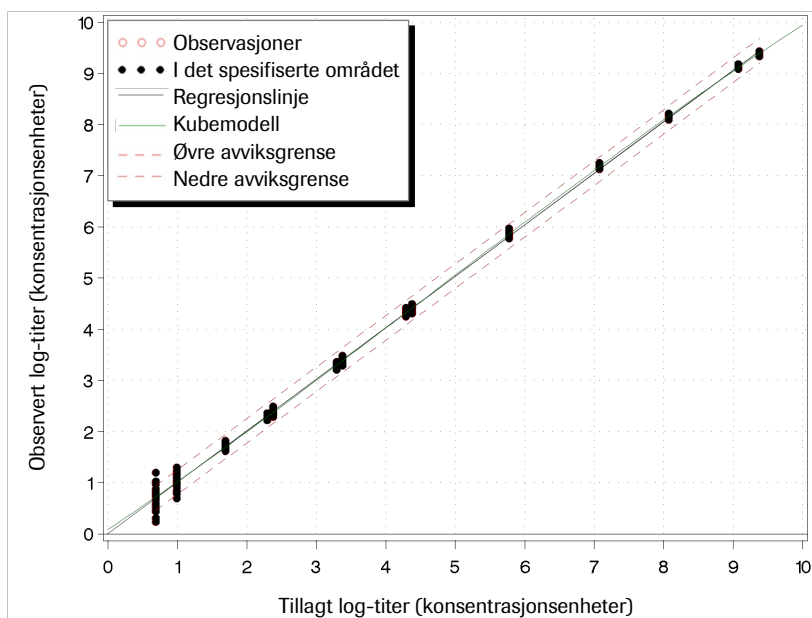
Lineært område

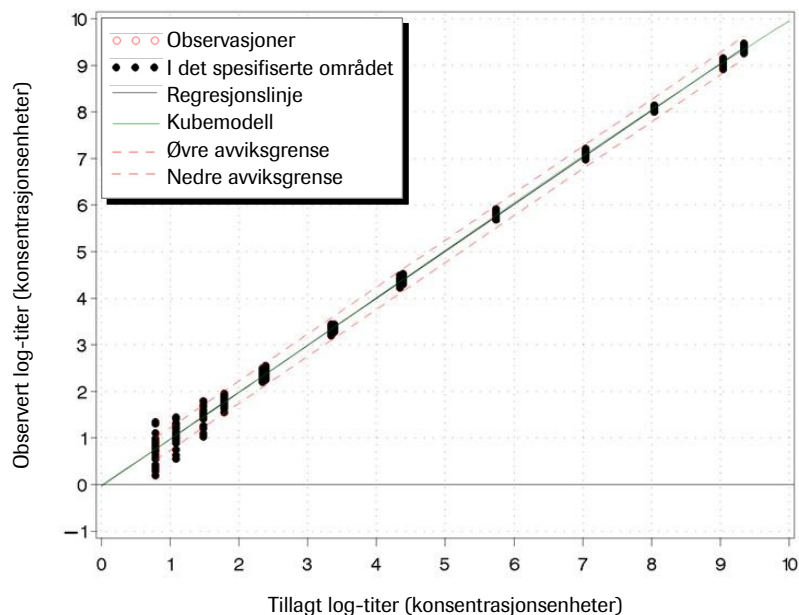
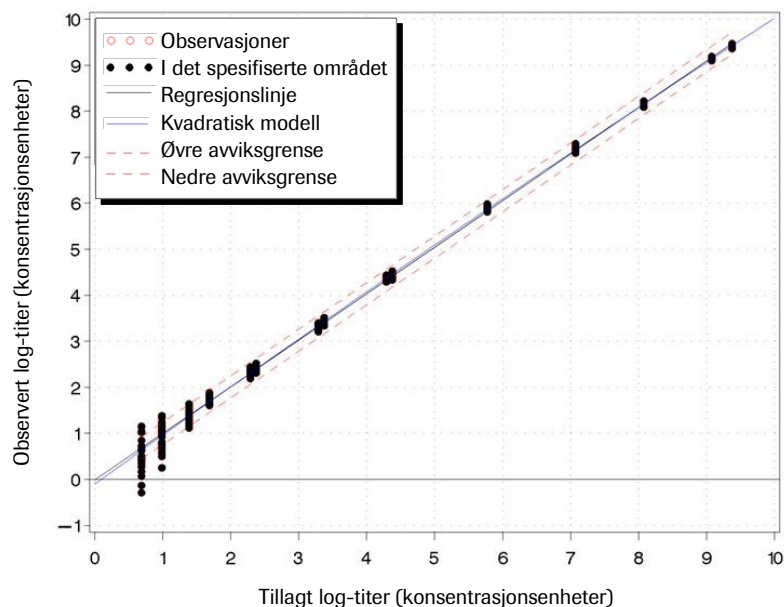
Lineariteten for cobas® HBV ble bestemt ved å analysere en fortyningsserie som besto av ≥ 14 panelprøver med den dominerende HBV-genotypen (GT A) over hele analysens lineære område. Høytitrede panelprøver ble preparert fra en høytitret lambda-DNA-stamløsning, mens de lavtitrede panelprøvene ble preparert fra en høytitret klinisk prøve (CS). Linearitetspanelet var utformet for å ha en omtrentlig overlapping på 2 \log_{10} titer mellom de to materialkildene.

Med et prosesseringsvolum på 400 µl er cobas® HBV lineær for EDTA-plasma og serum fra 10,0 IU/ml til $1,0E+09$ IU/ml, og viser et maksimumsavvik fra den best tilpassede ikke-lineære regresjonen på mindre enn eller lik $\pm 0,06 \log_{10}$. Over det lineære området var testens nøyaktighet innenfor $\pm 0,08 \log_{10}$ for EDTA-plasma og innenfor $\pm 0,12 \log_{10}$ for serum.

Med et prosesseringsvolum på 200 µl er cobas® HBV lineær for EDTA-plasma og serum fra 10,0 IU/ml til $1,0E+09$ IU/ml, og viser et maksimumsavvik fra den best tilpassede ikke-lineære regresjonen på mindre enn eller lik $\pm 0,05 \log_{10}$. Over det lineære området var testens nøyaktighet innenfor $\pm 0,08 \log_{10}$ for EDTA-plasma og innenfor $\pm 0,16 \log_{10}$ for serum.

Se Figur 2 til Figur 5 for representative resultater.

Figur 2: Linearitet i EDTA-plasma (400 µl)**Figur 3: Linearitet i serum (400 µl)**

Figur 4: Linearitet i EDTA-plasma (200 µl)**Figur 5: Linearitet i serum (200 µl)**

Presisjon innen laboratoriet

Presisjonen for **cobas**® HBV ble bestemt ved å analysere serielle fortyndinger av kliniske HBV-prøver (GT A) (CS) og av høytitret lambda-DNA-stamløsning HBV (lambda-DNA) i HBV-negativt EDTA-plasma og serum. Sju fortydningsnivåer ble testet i 72 replikater for hvert nivå, matrise og prøveprosesseringsvolum over tre **cobas**® HBV-reagenslot ved hjelp av tre instrumenter og tre operatører over 12 dager. Hver prøve ble kjørt gjennom hele **cobas**® HBV-prosedyren på **cobas**® 4800-systemet. Derfor representerer presisjonen som er vist her, alle aspekter av testprosedyren. Resultatene vises i Tabell 8 til Tabell 11.

cobas® HBV viste høy presisjon for tre reagenslot som ble testet over et konsentrasjonsområde på 2,5E+01 IU/ml til 1,0E+09 IU/ml med et prøveprosesseringsvolum på både 200 µl og 400 µl.

Tabell 8: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HBV (EDTA-plasmaprøver – prøveprosesseringsvolum på 400 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	EDTA-plasma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+09	1,10E+09	Lambda-DNA	0,07	0,08	0,05	0,07
1,0E+07	1,10E+07	Lambda-DNA	0,05	0,05	0,05	0,05
5,0E+05	5,49E+05	Lambda-DNA	0,06	0,04	0,05	0,05
2,0E+04	2,44E+04	CS	0,06	0,05	0,05	0,05
2,0E+03	2,44E+03	CS	0,08	0,06	0,06	0,07
2,0E+02	2,44E+02	CS	0,06	0,07	0,06	0,06
2,5E+01	3,05E+01	CS	0,14	0,13	0,09	0,12

* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Tabell 9: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HBV (serumprøver – prøveprosesseringsvolum på 400 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	Serum			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+09	1,19E+09	Lambda-DNA	0,04	0,04	0,03	0,04
1,0E+07	1,19E+07	Lambda-DNA	0,05	0,05	0,04	0,05
5,0E+05	5,93E+05	Lambda-DNA	0,03	0,04	0,03	0,03
2,0E+04	1,95E+04	CS	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E+03	1,95E+03	CS	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E+02	1,95E+02	CS	0,05	0,04	0,03	0,04
2,5E+01	2,44E+01	CS	0,16	0,08	0,14	0,13

* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Tabell 10: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HBV (EDTA-plasma – prøveprosesseringsvolum på 200 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	EDTA-plasma			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+09	1,10E+09	Lambda-DNA	0,04	0,06	0,04	0,05
1,0E+07	1,10E+07	Lambda-DNA	0,04	0,07	0,05	0,05
5,0E+05	5,49E+05	Lambda-DNA	0,03	0,04	0,04	0,04
2,0E+04	2,44E+04	CS	0,04	0,05	0,06	0,05
2,0E+03	2,44E+03	CS	0,05	0,07	0,05	0,06
2,0E+02	2,44E+02	CS	0,05	0,07	0,04	0,06
2,5E+01	3,05E+01	CS	0,30	0,14	0,22	0,23

* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Tabell 11: Presisjon innen laboratoriet for cobas® HBV (serum – prøveprosesseringsvolum på 200 µl)*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Kildemateriale	Serum			
			Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
			SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,0E+09	1,19E+09	Lambda-DNA	0,02	0,02	0,02	0,02
1,0E+07	1,19E+07	Lambda-DNA	0,03	0,04	0,04	0,04
5,0E+05	5,93E+05	Lambda-DNA	0,02	0,03	0,04	0,03
2,0E+04	1,95E+04	CS	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E+03	1,95E+03	CS	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E+02	1,95E+02	CS	0,06	0,15	0,05	0,10
2,5E+01	2,44E+01	CS	0,14	0,18	0,15	0,16

* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Verifisering av genotype

Ytelsen til cobas® HBV på HBV-genotyper ble evaluert ved:

- Verifisering av deteksjonsgrensen for genotype B til H og den dominerende precore-mutanten
- Verifisering av lineariteten for genotype B til H og precore-mutanten

Verifisering av deteksjonsgrense for genotype B til H og precore-mutanten

Kliniske HBV-DNA-prøver for åtte ulike genotyper (B, C, D, E, F, G, H, G1896A-precore-mutant) ble fortennet i EDTA-plasma og serum til LoD-konsentrasjonen for EDTA-plasma for den dominerende genotypen (HBV GT A) basert på en LoD-analyse med en treffrate på 95 % (5,0 IU/ml). Treffrateanalysen ble utført med 42 replikater for hver genotype og prøvematrikse. Disse resultatene bekrefter at cobas® HBV detekterte HBV for HBV-genotype B, C, D, E, F, G, H og precore-mutant (PC) ved konsentrasjonen på 5 IU/ml med et øvre ensidig 95 % konfidensintervall som var større enn den forventede treffraten på 95 %.

Tabell 12: Verifisering av LoD for HBV-genotype B–H og precore-mutant i 400 µl EDTA-plasma

Genotype	Treffrate	Øvre ensidig 95 % konfidensintervall
B	97,6 %	99,9 %
C	95,2 %	99,2 %
D	100,0 %	100,0 %
E	100,0 %	100,0 %
F	100,0 %	100,0 %
G	100,0 %	100,0 %
H	90,5 %	96,7 %
PC	100,0 %	100,0 %

Tabell 13: Verifisering av LoD for HBV-genotype B–H og precore-mutant i 400 µl serum

Genotype	Treffrate	Øvre ensidig 95 % konfidensintervall
B	100,0 %	100,0 %
C	100,0 %	100,0 %
D	100,0 %	100,0 %
E	100,0 %	100,0 %
F	100,0 %	100,0 %
G	100,0 %	100,0 %
H	97,6 %	99,9 %
PC	100,0 %	100,0 %

Verifisering av linearitetsområde for genotype B til H og precore-mutanten

Fortynningsserien som ble brukt ved verifiseringen av genotypelinearitetsstudien for **cobas**® HBV, besto av ni panelprøver over hele det tiltenkte lineære området. Høytitrede panelprøver ble preparert fra en høytitret lambda-DNA-stamløsning, mens de lavtitrede panelprøvene ble preparert fra en høytitret klinisk prøve (CS). Linearitetspanelet var utformet for å ha en minimum overlapping på 2 log₁₀ titer mellom de to materialkildene. Det lineære området for **cobas**® HBV dekket området fra LLoQ (10,0 IU/ml for et prøveprosesseringsvolum på 400 µl) til ULoQ (1,0E+09 IU/ml), og inkluderte minst to medisinske beslutningspunkter. Tolv replikater per nivå ble testet i EDTA-plasma.

Linearitetsområdet for **cobas**® HBV ble bekreftet for alle de åtte genotypene (B, C, D, E, F, G, H, precore-mutant). Det maksimale avviket mellom den lineære regresjonen og den bedre tilpassede ikke-lineære regresjonen var lik eller mindre enn ±0,08 log₁₀.

Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten for **cobas**® HBV ble evaluert ved å fortynne et panel med patogener (Tabell 14) med HBV-DNA-positivt og HBV-DNA-negativt EDTA-plasma. Patogenene ble tilsatt i negativt EDTA-plasma og ble testet med og uten HBV-DNA. Det ble oppnådd negative resultater med **cobas**® HBV for alle patogenprøver uten HBV-mål, og det ble oppnådd positive resultater for alle patogenprøver med HBV-mål. I tillegg var gjennomsnittlig log₁₀ titer for hver av de positive HBV-prøvene som inneholdt potensielt kryssreagerende organismer, innenfor ±0,12 log₁₀ av gjennomsnittlig log₁₀ titer for den respektive spiked positive kontrollen.

Tabell 14: Patogener testet for kryssreaktivitet

Virus		Bakterier	Gjærsopp
Adenovirus type 5	Herpes simplex-virus type 1 og 2	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	Humant papillomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Dengue-virus type 1, 2, 3 og 4	Influenza A-virus		
Epstein-Barr-virus	Murray Valley-encefalittvirus		
FSME-virus (stamme HYPR)	St. Louis-encefalittvirus		
Hepatitt A-virus	Varicella-Zoster-virus		
Hepatitt C-virus	West Nile-virus		
Humant immunsviktivirus 1	Gulfeber-virus		
Humant T-celle lymfotrop virus type 1 og 2	Zika-virus		
Humant herpesvirus type 6			

Analytisk spesifisitet – interfererende substanser

Forhøyede nivåer av potensielt interfererende substanser (triglyserider (27,9–30,1 g/l), konjugert bilirubin (0,18–0,22 g/l), ukonjugert bilirubin (0,19–0,2 g/l), albumin (57,8–60,6 g/l), hemoglobin (1,8–2,3 g/l) og humant DNA (2 mg/l)) i prøver ble testet i nærvær og fravær av HBV-DNA. De testede interfererende substansene viste seg ikke å interferere med testytelsen til cobas® HBV. Dessuten ble det bekreftet at tilstedeværelse av markører for de autoimmune sykdommene systemisk lupus erytematosus (SLE), revmatoid artritt (RA) og antinukleært antistoff (ANA) ikke forårsaker interferens.

Gjennomsnittlig \log_{10} titer for hver av de positive HBV-prøvene som inneholdt potensielt interfererende endogene substanser og markører for autoimmune sykdommer, var mellom $-0,05 \log_{10}$ og $0,07 \log_{10}$ av gjennomsnittlig \log_{10} titer for den respektive spikede positive kontrollen.

I tillegg ble legemiddelkomponentene som er oppført i Tabell 15, testet ved tre ganger C_{\max} ved nærvær og fravær av HBV-DNA.

Tabell 15: Legemiddelkomponenter testet for interferens med kvantitering av HBV-DNA med cobas® HBV

Legemiddelklasse	Generisk legemiddelnavn	
Immunitetsmodulatorer	Peginterferon α -2a Peginterferon α -2b	Ribavirin
HIV-oppstartshemmere	Maraviroc	
HIV-integrasehemmere	Elvitegravir/kobicistat	Raltegravir
Ikke-nukleosid HIV revers transkriptasehemmere	Efavirenz Etravirin	Nevirapin Ralpivirin
HIV-proteasehemmere	Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Lopinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir
HCV-proteasehemmere	Boceprevir Simeprevir	Telaprevir
Revers transkriptase- eller DNA-polymerasehemmere	Abacavir Aciclovir Adefovir dipivoxil Cidofovir Emtricitabin Entecavir Foscarnet	Ganciklovir Lamivudin Sofosbuvir Telbivudin Tenofovir Valganciklovir Zidovudin
Preparater for behandling av opportunistiske infeksjoner	Azithromycin Klaritromycin Etambutol Flukonazol Isoniazid	Pyrazinamid Rifabutin Rifampicin Sulfametoxazol Trimetoprim

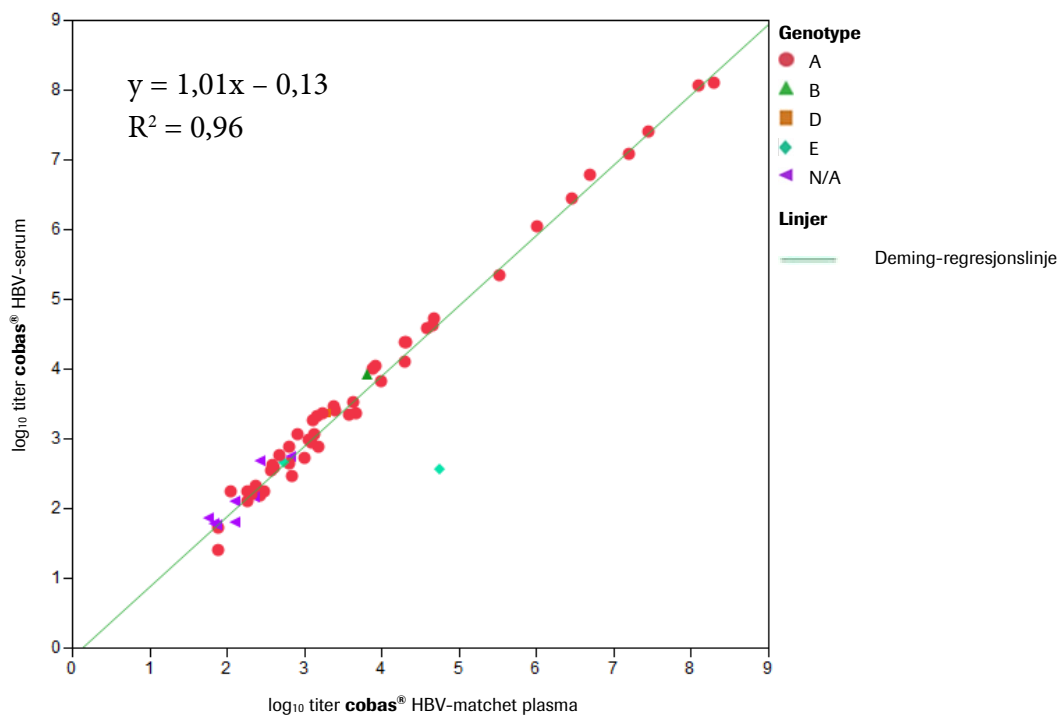
Alle potensielt interfererende legemiddelkomponentene har vist seg ikke å interferere med testens ytelse. Det ble oppnådd negative resultater med cobas® HBV for alle prøver uten mål-HBV, og det ble oppnådd positive resultater for alle prøver med mål-HBV. I tillegg var gjennomsnittlig \log_{10} titer for hver av de positive HBV-prøvene som inneholdt potensielt interfererende legemiddelkomponenter, mellom $-0,02 \log_{10}$ og $0,03 \log_{10}$ av gjennomsnittlig \log_{10} titer for den respektive spikede positive kontrollen.

Matriksekivalens – EDTA-plasma sammenlignet med serum

119 parede EDTA-plasmaprøver og serumprøver ble analysert for matriksekivalens. Av disse var 59 parede prøver HBV-positive prøver. De HBV-positive prøvene dekket genotype A, B, D og E over hele linearitetsområdet.

Gjennomsnittlig titeravvik som ble målt for de matchende EDTA-plasmaprøvene og serumprøvene, var 0,10 log₁₀ (95 % konfidensintervall: -0,18; -0,01) (Figur 6).

Figur 6: Matriksekivalens mellom EDTA-plasma og serum



Systemfeil

Systemfeilfrekvensen for cobas® HBV ble bestemt ved å teste 100 replikater av EDTA-plasma tilsatt HBV-mål. Disse prøvene ble testet ved en målkonsentrasjon på ca. $3 \times \text{LoD}$ (15,0 IU/ml).

Resultatene av denne studien fastslo at alle replikater var gyldige og positive for HBV, noe som ga en systemfeilfrekvens på 0,0 %. Det tosidige, eksakte 95 % konfidensintervallet var 0,0 % for nedre grense og 3,6 % for øvre grense [0,0 %: 3,6 %].

Krysskontaminering

Krysskontamineringsfrekvensen for cobas® HBV ble bestemt ved å teste 230 replikater av HBV-negative EDTA-plasmaprøver og 235 replikater av høytitret HBV-prøver på $1,4 \times 10^9$ IU/ml. Det ble til sammen utført fem analyseserier med positive og negative prøver i en sjakkbrettkonfigurasjon.

Alle de 230 replikatene av de negative prøvene var gyldige og ble detektert som negative, noe som ga en krysskontamineringsfrekvens på 0,0 % med et ensidig 95 % konfidensintervall på 1,3 %.

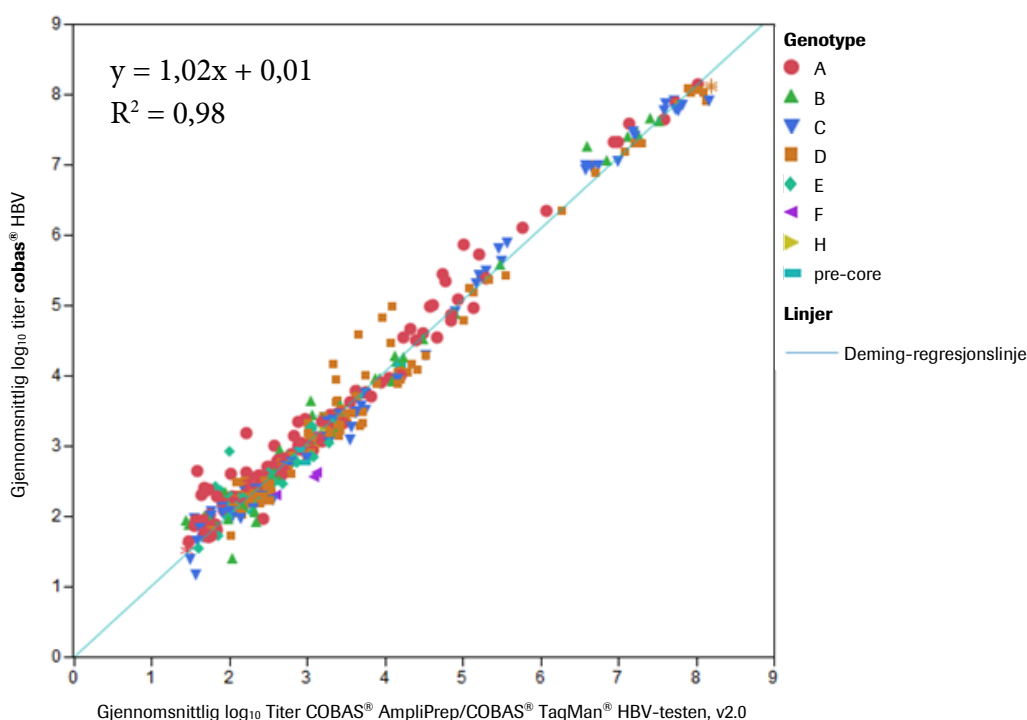
Evaluering av klinisk ytelse

Vurdering av ytelsen til cobas® HBV sammenlignet med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0

Ytelsen til cobas® HBV og COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HBV-test, v2.0) ble sammenlignet ved å analysere serumprøver og EDTA-plasmaprøver fra HBV-infiserte pasienter. Totalt 215 EDTA-plasmaprøver og 170 serumprøver over alle HBV-genotyper (unntatt genotype G), som ble analysert i duplikat, var gyldige og innenfor kvantiteringsområdet for begge testene. Demings regresjonsanalyse ble utført. Gjennomsnittlig titeravvik fra prøvene som ble analysert med de to testene, var $0,06 \log_{10}$ (95 % konfidensintervall: 0,04; 0,09).

Resultatene av Deming-regresjonsanalysen vises i Figur 7. Fargen representerer genotypen.

Figur 7: Regresjonsanalyse av cobas® HBV sammenlignet med TaqMan® HBV-testen, v2.0, EDTA-plasmaprøver og serumprøver



Spesifisitet

Spesifisiteten for cobas® HBV ble bestemt ved å analysere HBV-negative EDTA-plasma- og serumprøver fra individuelle donorer. 615 individuelle EDTA-plasma-prøver og 613 individuelle serumprøver (1228 resultater totalt) ble testet med tre cobas® HBV-reagenslot. 615 prøver i EDTA-plasma og 613 prøver i serum testet negativt for HBV-DNA. I testpanelet var spesifisiteten for cobas® HBV 100,0 % i plasma og i serum (ensidig 95 % konfidensintervall på 99,5 %).

Tilleggsinformasjon





















































Viktige analysefunksjoner

Prøvetype	EDTA-plasma, serum
Prøveprosesseringsvolum	400 µl eller 200 µl
Analytisk sensitivitet	EDTA-plasma: 4,4 IU/ml (400 µl) Serum: 2,8 IU/ml (400 µl) 7,6 IU/ml (200 µl) 5,5 IU/ml (200 µl)
Lineært område	400 µl: 10,0 IU/ml – 1,0E+09 IU/ml 200 µl: 10,0 IU/ml – 1,0E+09 IU/ml
Spesifisitet	100,0 % (ensidig 95 % konfidensintervall: 99,5 %)
Genotyper detektert	HBV-genotype A–H, G1896A-precore-mutant

Symboler

Følgende symboler brukes ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabell 16: Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

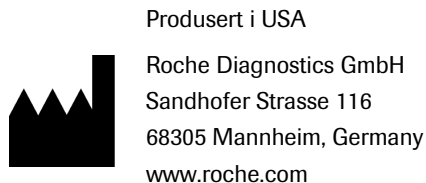
 Alder eller fødselsdato	 Utstyr ikke for pasientnær testing	 QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
 Tilleggsprogramvare	 Utstyr ikke for selvtesting	 Serienummer
 Angitt område (kopier/ml)	 Distributør <i>(Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)</i>	 Sted
 Angitt område (IU/ml)	 Skal ikke brukes om igjen	 Standardprosedyre
 Autorisert representant i EU	 Kvinne	 Sterilisert med etylenoksid
 Strekkodedataark	 Kun for evaluering av IVD-ytelse	 Oppbevares på et mørkt sted
 Partikode	 Globalt handelsnummer	 Temperaturbegrensning
 Biologisk risiko	 Importør	 Testdefinisjonsfil
 Katalognummer	 <i>In vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Denne siden opp
 CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	 Nedre grense for akseptområdet	 UltraSensitive-prosedyre
 Prøvetakingsdato	 Mann	 Unik utstyrs-ID
 Vennligst se brukerhjelpen	 Produsent	 Øvre grense for akseptområdet
 Inneholder tilstrekkelig til <n> tester	 Negativ kontroll	 Fyllestrek for urin
 Innhold i kitet	 Ikke-steril	 Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
 Kontroll	 Pasientnavn	 Utløpsdato
 Produksjonsdato	 Pasientnummer	
 Utstyr for pasientnær testing	 Riv av her	
 Utstyr for selvtesting	 Positiv kontroll	
	 QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.	

Teknisk støtte

For teknisk brukerstøtte (hjelp), kontakt din lokale Roche-representant:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Produsent

Tabell 17: Produsent



Laget i USA

Varemerker og patenter

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Referanser

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38:S158-S168.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-20.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1824-1833.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1486-1500.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B infection and long-term outcomes under treatment. *Liver Int.* 2009;29Suppl 1:100-107.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-352.
7. Buy DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652-1656.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serologic and virologic markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:553-562.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135:1192-1199.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1337-1346.
11. Belonia EA, Costa J, Gareen IF, et al. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009; 150:104-110.
12. 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.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology.* 1992;10:413-417.
14. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Research.* 1996; 6: 986-994.
15. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al.; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63-71.
16. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology.* 2008;134:405-415.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 7.0 02/2024	<p>Lysis Kit 2 fareinformasjonen er oppdatert.</p> <p>Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden.</p> <p>La til avsnittet Teknisk support.</p> <p>Oppdatert til gjeldende økonomiske operatører.</p> <p>Oppdatert avsnitt Varemerker og patenter, inkludert koblingen.</p> <p>La til erklæringen "Laget i".</p> <p>Oppdatert cobas®-merkenavn.</p> <p>Lagt til symbol "Rx Only".</p> <p>Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.</p>
Doc Rev. 8.0 08/2024	<p>Oppdatert fareinformasjon om Wash Buffer Kits.</p> <p>Fjernet "Rx Only" fra forsiden.</p> <p>Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden.</p> <p>Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.</p>
Doc Rev. 9.0 10/2024	<p>Revidert for å overholde IVDR-krav.</p> <p>Lagt til NIBSC-kode for WHO International Standard.</p> <p>Spesifisert region for primerbinding.</p> <p>Avsnittet "Evaluering av klinisk ytelse" ble lagt til.</p> <p>Lagt til tiltenkt bruk for cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit.</p> <p>Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.</p>

Sammen draget av sikkerhets- og ytelsesrapporten finner du på følgende lenke:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>