

# **cobas<sup>®</sup> HSV 1 and 2 Test**

**för användning på cobas<sup>®</sup> 4800-systemet**

För *in vitro*-diagnostisk användning



<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Sample Preparation Kit</b>	240 Tests 960 Tests	P/N: 05235782190 P/N: 05235804190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Lysis Kit 1</b>	240 Tests 960 Tests	P/N: 06768253190 P/N: 06768270190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Wash Buffer Kit</b>	240 Tests 960 Tests	P/N: 05235863190 P/N: 05235871190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 System Internal Control Kit 1</b>	20 Runs	P/N: 06768318190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit</b>	80 Tests	P/N: 06768199190
<b>cobas<sup>®</sup> 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit</b>	10 Runs	P/N: 06768296190

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

### Avsedd användning

#### Sammanfattning och förklaring av testet/användningsprinciper

Bakgrund: Screening av HSV-1 och HSV-2 .....	4
Förklaring av testet.....	5
Testprinciper .....	5
Provpreparation.....	5
PCR-amplifiering och detektion med TaqMan® .....	5
Selektiv amplifiering .....	5

#### Material, reagens och prover

Material och reagens som tillhandahålls.....	6
Förvaring och hantering av reagens .....	13
Extramaterial som behövs.....	13
Tillval.....	13
Instrument och programvara som behövs men som inte medföljer.....	14

#### Försiktighetsåtgärder och information om förvaring

Varningar och försiktighetsåtgärder.....	14
God laboratoriesed.....	15
Kontamination.....	15
Integritet .....	15
Avfallshantering .....	15
Spill och rengöring.....	16
Provtagning, transport och förvaring av prover .....	16
Provtagning.....	16
Förvaring och stabilitet för prover under transport.....	16

#### Bruksanvisning

Körning av testet.....	17
Arbetsflöde .....	17
Testprocedur .....	17

#### Resultat

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten.....	21
Positiv kontroll .....	21
Negativ kontroll.....	21
Internkontroll .....	22
Tolkning av resultat .....	22
Lista med resultatflaggor .....	23
Testets begränsningar .....	23

---

Icke-klinisk egenskapsutvärdering .....	24
Analytisk känslighet .....	24
Detektion av HSV-1- och HSV-2-stammar .....	25
Precision .....	25
Kompetitiv inhibition .....	26
Analytisk specificitet .....	27
Interferens .....	28
Klinisk prestanda med kliniska prover.....	30
Ytterligare information.....	32
Viktiga analyssegenskaper .....	32
Symboler .....	33
Teknisk support.....	34
Tillverkare och importör.....	34
Varumärken och patent .....	34
Copyright.....	34
Litteraturförteckning .....	35
Revidering av dokumentet.....	36

## Avsedd användning

Testet **cobas**® HSV 1 och 2 på **cobas**® 4800-systemet är ett automatiskt, kvalitativt *in vitro*-diagnostiskt test som använder PCR (Polymerase Chain Reaction) i realtid för direkt detektion och typning av Herpes simplex-virus 1- och 2 (HSV-1 och HSV-2)-DNA i prover från anogenitala lesioner hos symtomatiska manliga och kvinnliga patienter som tagits av läkare. Testet **cobas**® HSV 1 och 2 är avsett som hjälpmedel vid diagnos av anogenitala HSV-1- och HSV-2-infektioner hos symtomatiska patienter.

## Sammanfattning och förklaring av testet/användningsprinciper

### Bakgrund: Screening av HSV-1 och HSV-2

Genital herpes är en sexuellt överförbar sjukdom (STD) som orsakas av HSV-1 och HSV-2, allmänt förekommande dubbelsträngade neurotropiska DNA-virus av familjen Herpesviridae.<sup>1</sup> Efter primär infektion genom sekret orsakar viruset livslång infektion. Viruset kan vara latent under långa perioder eller orsaka återkommande episoder av reaktiverad symtomatisk sjukdom. Antalet återfall tenderar att minska med tiden. De flesta fallen av genital herpes orsakas av HSV-2. HSV-1 kan orsaka genital herpes, men oftast orsakar den infektioner på mun och läppar. Överföring av genital herpes orsakas vanligen av personer som inte är medvetna om att de är infekterade, eller av personer med asymtomatiska infektioner.<sup>2</sup> Pre- eller perinatal överföring av HSV till spädbarn kan orsaka svår sjukdom och till och med dödsfall.

Genital herpes-infektion är vanligt förekommande i USA, där en HSV-2-seroprevalens på upp till 30 % har observerats hos gravida kvinnor och kan vara högre än 50 % hos högriskgrupper, t.ex. HIV-infekterade personer och sexarbetare.<sup>2</sup> En HSV-2-seroprevalens på upp till 80 % har observerats hos vuxna<sup>3</sup>; seroprevalensen hos kvinnor är upp till två gånger så hög som hos män, och ökar även med åldern.<sup>4,5</sup>

Tecknen och symtomen på genital herpes kan variera, och hos många<sup>6</sup> infekterade personer ger inte infektionen några symptom och ingen diagnos fastställs. Vanligen uppstår lokal smärta eller stickningar 4 till 7 dagar efter sexuell kontakt, följt av bilaterala kluster med erytematösa papler och vesikler på de yttre könsorganen<sup>2</sup>; lesioner kan också uppstå i den perianala regionen. Feber, huvudvärk, illamående och svullna lymfkörtlar i ljumskarna kan förekomma samtidigt. Primär HSV-1-infektion kan inte särskiljas från primär HSV-2-infektion baserat på kliniska kriterier. Ungefär 70 % till 90 % av personerna med symtomatisk HSV-2-infektion och ungefär 20 % till 50 % med symtomatisk genital HSV-1-infektion får ett återfall inom det första året.<sup>7-9</sup> Den definitiva diagnosen på infektion och typning av viruset är därför viktig för både den inledande och den fortsatta behandlingen av patienten.<sup>10</sup>

Diagnosen på genital herpes kan fastställas genom att testa ett pinnprov taget från de anogenitala lesionerna som odlas följt av typspecifik immunofluorescens, eller genom att använda molekylär teknik. PCR-baserade (Polymerase Chain Reaction) analyser har både bättre känslighet och kortare tid för att få fram resultat jämfört med odlingsbaserade analyser.<sup>11,12</sup> Tester för att detektera antikroppar används för diagnos av latenta HSV-infektioner. Snabbt insatt antiviral behandling för infekterade personer underlättar minskad HSV-överföring och komplikationer som orsakas av HSV-infektion.

Testet **cobas**® HSV 1 och 2 bearbetar pinnprover från anogenitala lesioner som samlats in med COPAN MSwab Collection, Transport and Preservation-kit. De primära proverna laddas på **cobas**® 4800-systemet, och extraktion av nukleinsyra och förberedelse av PCR-reaktion sker i en automatisk process. Den efterföljande realtids-PCR-processen detekterar och typbestämmer HSV-1- och HSV-2-specifik DNA-target i provet, om sådan förekommer. Testet kan köras tillsammans med testerna **cobas**® Cdiff och **cobas**® MRSA/SA i en fleranalyskörning. Alla tre testerna har samma process för automatisk provextraktion och samma PCR-profil för amplifiering och detektion.

## Förklaring av testet

Testet **cobas**® HSV 1 och 2 består av två grundläggande processer: (1) automatisk provpreparation för att extrahera nukleinsyror från de anogenitala lesionsproverna; (2) samtidig PCR-amplifiering av target DNA-sekvenser med hjälp av HSV 1- och HSV 2-specifika primers, och realtidsdetektion av klyvda HSV 1- och HSV 2-specifika oligonukleotidprober märkta med fluorokromer. En internkontroll som innehåller ej relaterad randomiserad DNA-sekvens adderas till alla prover innan den automatiska provpreparationen och amplifieras och detekteras samtidigt med varje prov för att övervaka hela processen.

## Testprinciper

### Provpreparation

Provpreparation för testet **cobas**® HSV 1 och 2 automatiseras genom användning av instrumentet **cobas**® x 480. Virus i de anogenitala lesionsproverna lyseras med kaotropiskt agens, proteinas K- och SDS-reagens. Frigjorda nukleinsyror, tillsammans med adderat internkontroll-DNA, binds av magnetiska glaspartiklar. De tvättas och elueras sedan till en liten volym buffert. Instrumentet tar sedan en portion av det eluerade materialet och förbereder PCR-reaktionen med ett aktiverat master mix-reagens.

### PCR-amplifiering och detektion med TaqMan®


PCR-cyklingsstegen och detektion av target-signal utförs i analysinstrumentet **cobas**® z 480. Master mix-reagenset innehåller primerpar och prober för fem targets: DNA-polymeras region B och tymidinkinas region C av HSV-1; ändregionen av glykoprotein B 3' och tymidinkinas region C av HSV-2 och internkontroll. Utformningen med dubbel target för HSV-1 och HSV-2 förbättrar stabiliteten på analysen. Om target-nukleinsyrasekvenserna är närvarande kommer amplifiering med motsvarande primers att uppstå med hjälp av ett värmebeständigt DNA-polymeras som genererar PCR-produkter (ampliconer). De här produkterna detekteras med hjälp av specifika TaqMan-prober som innehåller ett fluorescerande färgämne och en quencher. Normalt hämmar quenchern fluorescensen i färgämnet. Men om PCR-produkten är närvarande hybridiserar proben till produkten och klyvs via 5' till 3'-nukleasaktiviteten hos polymeraset. Den här reaktionen gör att fluorescensen kan sändas ut från färgämnet, och signalen registreras i realtid under varje PCR-cykel med analysinstrumentet **cobas**® z 480. Signalen tolkas av programvaran i **cobas**® 4800-systemet och rapporteras som ett slutligt resultat.


### Selektiv amplifiering


Selektiv amplifiering av target-nukleinsyrasekvenser från provet kan göras med testet **cobas**® HSV 1 och 2 genom användning av AmpErase (uracil-N-glykosylas) och deoxiuridintrifosfat (dUTP). AmpErase-enzymet påvisar och katalyserar nedbrytning av DNA-strängar som innehåller deoxiuridin<sup>13</sup>, men inte DNA som innehåller deoxitymidin. Deoxiuridin finns inte i naturligt förekommande DNA, men finns alltid i amplicon på grund av användningen av deoxiuridintrifosfat i stället för tymidintrifosfater som en av deoxinukleosidtrifosfaterna i Master mix-reagenset. Följaktligen innehåller endast amplicon deoxiuridin. Deoxiuridin gör kontaminerande amplicon känsligt för nedbrytning av AmpErase-enzym före DNA-amplifieringen. AmpErase-enzym, som ingår i Master mix-reagenset, katalyserar klyvning av DNA innehållande deoxiuridin vid deoxiuridinresterna genom att öppna deoxiriboskedjan vid C1-positionen. Vid uppvärmning i det första termocykelsteget vid alkaliskt pH för Master mix, bryts amplicon-DNA-kedjan vid deoxiuridinets position vilket ger icke amplifierbart DNA. AmpErase-enzym är inaktivt vid temperaturer över 55 °C, dvs. genom alla termocykelsteg. Därför förstörs inte target amplicon. Testet **cobas**® HSV 1 och 2 har visat sig inaktivera minst 1000 kopior av HSV 1- och 2-amplicon innehållande deoxiuridin per PCR.


# Material, reagens och prover


## Material och reagens som tillhandahålls


Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetsymbol och varning*
<b>cobas® 4800 System</b> Sample Preparation Kit (Provpreparationskit för <b>cobas® 4800-systemet</b> ) 240 test (P/N: 05235782190)	<b>MGP</b> (magnetiska glaspartiklar för <b>cobas® 4800-systemet</b> ) Magnetiska glaspartiklar 93 % isopropanol**	10 × 4,5 ml	 <b>FARA</b> H225 Mycket brandfarlig vätska och ånga. H319 Orsakar allvarlig ögonirritation. H336 Kan göra att man blir dåsig eller omtöcknad. P210 Får inte utsättas för värme, heta ytor, gnistor, öppna lågor och andra antändningskällor. Rökning förbjuden. P233 Behållaren ska vara väl tillsluten. P261 Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P280 Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. P303 + P361 + P353 VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P370 + P378 Vid brand: Släck med torr sand, torra kemikalier eller alkoholresistent skum. 67-63-0 propan-2-ol
	<b>EB</b> (elueringsbuffert för <b>cobas® 4800-systemet</b> ) Trisbuffert 0,09 % natriumazid	10 × 18 ml	N/A

Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetssymbol och varning*
<b>cobas® 4800 System</b> Sample Preparation Kit (Provpreparationskit för <b>cobas® 4800-systemet</b> ) 960 test (P/N: 05235804190)	<b>MGP</b> (magnetiska glaspartiklar för <b>cobas® 4800-systemet</b> ) Magnetiska glaspartiklar 93 % isopropanol**	10 × 13,5 ml	 <b>FARA</b> H225 Mycket brandfarlig vätska och ånga. H319 Orsakar allvarlig ögonirritation. H336 Kan göra att man blir dåsig eller omtöcknad. P210 Får inte utsättas för värme, heta ytor, gnistor, öppna lågor och andra antändningskällor. Rökning förbjuden. P233 Behållaren ska vara väl tillsluten. P261 Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P280 Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. P303 + P361 + P353 VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P370 + P378 Vid brand: Släck med torr sand, torra kemikalier eller alkoholresistent skum. 67-63-0 propan-2-ol
	<b>EB</b> (elueringsbuffert för <b>cobas® 4800-systemet</b> ) Trisbuffert 0,09 % natriumazid	10 × 18 ml	N/A

Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetssymbol och varning*
<p><b>cobas®</b> 4800 System Lysis Kit 1 240 test (P/N: 06768253190)</p>	<p><b>LYS-1</b> (lyseringsbuffert 1 för <b>cobas®</b> 4800-systemet) Natriumcitrat 5 % polidocanol** 42,6 % guanidintiocyanat** Ditiotreitol**</p>	<p>10 × 10 ml</p>	 <p><b>FARA</b> H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol</p>

Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetssymbol och varning*
<b>cobas® 4800 System Lysis Kit 1</b> 240 test (P/N: 06768253190)	<b>PK</b> (proteinas K för <b>cobas® 4800</b> -systemet) Trisbuffert EDTA Kalciumklorid Kalciumacetat < 2,0 % proteinas K** Glycerin	10 × 0,9 ml	 <p><b>FARA</b></p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion.            H334: Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning.            P261: Undvik att inandas dimma eller ångor.            P280: Använd skyddshandskar.            P284: Använd andningsskydd.            P304 + P340: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas.            P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.            P342 + P311: Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare.            39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> serin</p>
	<b>SDS</b> (SDS-reagens för <b>cobas® 4800</b> -systemet) Trisbuffert Natriumdodecylsulfat 0,09 % natriumazid	10 × 3 ml	N/A

Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetssymbol och varning*
<p><b>cobas®</b> 4800 System Lysis Kit 1 960 test (P/N: 06768270190)</p>	<p><b>LYS-1</b> (lyseringsbuffert 1 för <b>cobas®</b> 4800-systemet) Natriumcitrat 5 % polidocanol** 42,6 % guanidintiocyanat** Ditiotreitol**</p>	<p>10 × 36 ml</p>	 <p><b>FARA</b> H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol</p>

Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetssymbol och varning*
<b>cobas® 4800 System Lysis Kit 1</b> 960 test (P/N: 06768270190)	<b>PK</b> (proteinas K för <b>cobas® 4800</b> -systemet) Trisbuffert EDTA Kalciumklorid Kalciumacetat < 2,0 % proteinas K** Glycerin	20 × 1,2 ml	 <b>FARA</b> H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion. H334: Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning. P261: Undvik att inandas dimma eller ångor. P280: Använd skyddshandskar. P284: Använd andningsskydd. P304 + P340: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. P342 + P311: Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> serin
	<b>SDS</b> (SDS-reagens för <b>cobas® 4800</b> -systemet) Trisbuffert Natriumdodecylsulfat 0,09 % natriumazid	10 × 9 ml	N/A
<b>cobas® 4800 System Wash Buffer Kit</b> 240 test (P/N: 05235863190)	<b>WB</b> (Tvättbuffert för <b>cobas® 4800</b> -systemet) Natriumcitrat-dihydrat 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl	10 × 55 ml	N/A
<b>cobas® 4800 System Wash Buffer Kit</b> 960 test (P/N: 05235871190)	<b>WB</b> (Tvättbuffert för <b>cobas® 4800</b> -systemet) Natriumcitrat-dihydrat 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl	10 × 200 ml	N/A
<b>cobas® 4800 System Internal Control Kit 1</b> (Internkontrollkit 1 för <b>cobas® 4800</b> -systemet) 20 körningar (P/N: 06768318190)	<b>IC-1</b> ( <b>cobas® 4800 IC-1</b> ) Trisbuffert EDTA < 0,01 % Poly rA RNA (syntetiskt) 0,05 % natriumazid < 0,01 % icke smittbärande, syntetiskt internkontroll-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein	20 × 0,5 ml	N/A

Kit/kassetter	Ingredienser i komponenter och reagens	Mängd per test	Säkerhetssymbol och varning*
<b>cobas® 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit (cobas® 4800 HSV 1 och 2-amplifierings-/detektionskit)</b> 80 test (P/N: 06768199190)	<b>HSV MMX</b> (cobas® HSV 1 och 2-master mix) Tricinbuffert EDTA Kaliumacetat Kaliumhydroxid Tween 20 Glycerol < 0,19 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01 % uppströms- och nedströms-HSV-1-, HSV-2- och internkontroll-primers < 0,01 % fluorokrommärkta HSV-1-, HSV-2- och internkontroll-prober < 0,01 % oligonukleotid-aptamer < 0,01 % Z05 DNA-polymeras (mikrobiellt) < 0,02 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt) 0,09 % natriumazid	10 × 0,3 ml	N/A
<b>cobas® 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit (cobas® 4800 HSV 1 och 2-kit med kontroller och kofaktor)</b> 10 körningar (P/N: 06768296190)	<b>HSV (+) C</b> (positiv kontroll för cobas® HSV 1 och 2) Trisbuffert EDTA < 0,01 % poly rA RNA (syntetiskt) 0,05 % natriumazid < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande HSV 1-sekvenser < 0,01 % icke smittsamt plasmid-DNA (mikrobiellt) innehållande HSV 2-sekvenser	10 × 0,5 ml	N/A
	<b>(-) C</b> (negativ kontroll för cobas® 4800-systemet) Trisbuffert EDTA 0,05 % natriumazid < 0,01 % poly rA RNA (syntetiskt)	10 × 0,5 ml	N/A
	<b>Cofactor-2</b> (cobas® 4800 Cofactor-2) Manganacetat Magnesiumacetat 0,09 % natriumazid	10 × 1,7 ml	N/A

\* Produktsäkerhetsmärkingen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

\*\* Farlig substans.

## Förvaring och hantering av reagens

Reagens	Förvarings-temperatur	Förvaringstid
<b>cobas®</b> 4800 System Sample Preparation Kit (Provpreparationskit för <b>cobas®</b> 4800-systemet)	2–8 °C	Hållbart till det angivna utgångsdatumet.
<b>cobas®</b> 4800 System Lysis Kit 1 (Lyseringskit 1 för <b>cobas®</b> 4800-systemet)	2–8 °C	Hållbart till det angivna utgångsdatumet.
<b>cobas®</b> 4800 System Internal Control Kit 1 (Internkontrollkit 1 för <b>cobas®</b> 4800-systemet)	2–8 °C	Hållbart till det angivna utgångsdatumet.
<b>cobas®</b> 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit ( <b>cobas®</b> 4800 HSV 1 och 2-amplifierings-/detektionskit)	2–8 °C	Hållbart till det angivna utgångsdatumet.
<b>cobas®</b> 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit ( <b>cobas®</b> 4800 HSV 1 och 2-kit med kontroller och kofaktor)	2–8 °C	Hållbart till det angivna utgångsdatumet.
<b>cobas®</b> 4800 System Wash Buffer Kit (Tvättbuffertkit för <b>cobas®</b> 4800-systemet)	15–25 °C	Hållbart till det angivna utgångsdatumet.

Obs! Frys inte reagens.

Utgångsdatum för reagens baseras på koordinerad universell tid (UTC). Den lokala tiden för reagensens utgångsdatum kan ändras med plus eller minus 12 timmar beroende på hur den lokala tidszonen förhåller sig till UTC.

## Extramaterial som behövs

Material	P/N
CORE-spetsar, 1000 µl, rack med 96	04639642001
50 ml-reagensbehållare	05232732001
200 ml-reagensbehållare	05232759001
Extraktionsplatta (djupbrunn) till <b>cobas®</b> 4800-systemet	05232716001
AD-platta (mikrotiter) 0,3 ml och skyddsfilm till <b>cobas®</b> 4800-systemet	05232724001
Skyddsfilmapplicator	04900383001
Rack med 32 positioner	04639529001
Påse för fast avfall	05530873001 (liten) eller 04691989001 (stor)
Hamilton STAR avfallsnedkast	04639669001
MSwab Collection, Transport and Preservation System	7007248190 eller COPAN 404C.R
Engångshandskar, puderfria	Alla puderfria engångshandskar är godkända.
Vortexmixer (ett rör)	Alla typer av vortexmixer är godkända.

Kontakta din Roche-representant om du vill ha mer information om material som säljs separat.

## Tillval

Material	P/N
Skydd till djupbrunnspatta	Hamilton 6474-01
Korkar, vit färg (för återförslutning av primärprover efter körning)	07033893001 eller COPAN 2U008N100.R

Kontakta din Roche-representant om du vill ha mer information om tillval.

## Instrument och programvara som behövs men som inte medföljer

Instrument och programvara som behövs men som inte medföljer
<b>cobas</b> ® 4800-systemet Instrumentet <b>cobas</b> ® x 480 Analysinstrumentet <b>cobas</b> ® z 480 Kontrollenhet
Programmet <b>cobas</b> ® HSV 1 och 2 AP version 1.0.0 eller högre till <b>cobas</b> ® 4800-systemet
Applikationsprogrammet (Core) version 2.2.0 eller högre till <b>cobas</b> ® 4800-systemet

Kontakta din Roche-representant om du vill ha mer information om material som säljs separat.

## Försiktighetsåtgärder och information om förvaring

### Varningar och försiktighetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratoriesed för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga analytiska känslighet är noggrannhet nödvändig så att reagens-, prov- och amplifieringsblandningarna hålls rena.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Undvik mikrobiell kontamination och DNA-kontamination av reagens och prover.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran hos närmaste Roche-kontor.
- LYS-1-reagens innehåller guanidintiocyanat. Guanidintiocyanat får inte komma i direkt kontakt med natriumhypoklorit (blekmedel) eller några andra högreaktiva reagens som syror eller baser. Dessa blandningar kan bilda en skadlig gas.
- MGP innehåller isopropanol och är mycket brandfarligt. Håll borta från öppna lågor och miljöer som kan bilda gnistor.
- EB, HSV 1 och 2 MMX, SDS, Cofactor-2, (-)C, HSV 1 och 2 (+)C och IC-1 innehåller natriumazid.
- Ytterligare varningar, försiktighetsåtgärder och procedurer för att minska kontaminationsrisken för instrumentet **cobas**® x 480 eller analysinstrumentet **cobas**® z 480 finns i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet. Om du misstänker att kontamination förekommer ska du utföra rengöring och åtgärder för veckovis underhåll enligt beskrivningen i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.
- Informera berörd lokal myndighet om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

**Obs! Utförliga instruktioner finns i "Provtagning, transport och förvaring av prover".**

## God labororiesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens.
- Använd engångshandskar, laboratorierock och ögonskydd vid hantering av reagens. Undvik att dessa material kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med stora mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Om spill förekommer, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,5 % natriumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten (hushållsblekmedel utspätt 1:10). Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.

## Kontamination

- Handskar ska användas och ska bytas mellan hantering av prover och reagens för testet **cobas**® HSV 1 och 2 för att undvika kontamination. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller. Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och kitets reagens.
- Undvik mikrobiell kontamination och ribonukleaskontamination av reagens.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om carryover mellan prover inte förhindras vid provhantering.
- Prover ska behandlas som smittbärande i enlighet med säkra laboratorierutiner som exempelvis de rutiner som beskrivs i *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*<sup>14</sup> och i CLSI-dokumentet M29-A3.<sup>15</sup>

## Integritet

- Använd inte kit efter utgångsdatum.
- Blanda inte reagens.
- Använd inte engångsartiklar efter utgångsdatum.
- Alla engångsartiklar är avsedda att användas en gång. Återanvänd dem inte.
- All utrustning ska hanteras enligt tillverkarens instruktioner.
- Använd inte reagens eller behållare som är synligt skadade eller visar tecken på läckage.

## Avfallshantering

- Reagens för **cobas**® 4800-systemet och reagens som är specifika för testet **cobas**® HSV 1 och 2 innehåller natriumazid (se "Varningar och försiktighetsåtgärder"). Natriumazid kan reagera med bly- eller kopparrör och bilda mycket explosiva metallazider. Förhindra aziduppbyggnad genom att spola med mycket kallt vatten om lösningar som innehåller natriumazid hålls ut i avloppet.
- Kassera oanvända reagens och avfall enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

**Obs! Information om hantering av vätskeavfall finns i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.**

## Spill och rengöring

- LYS-1-reagens innehåller guanidintiocyanat. Utspilld vätska som innehåller guanidintiocyanat torkas upp med lämplig laboratedetergent och vatten. Om den utspillda vätskan innehåller potentiellt smittbärande agenser ska det aktuella området FÖRST rengöras med laboratedetergent och vatten, och därefter med 0,5 % natriumhypoklorit.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas**® 4800 ska anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet följas vid rengöringen.
- Använd inte natriumhypokloritlösning (blekmedel) vid rengöring av instrumentet **cobas**® x 480 eller analysinstrumentet **cobas**® z 480. Rengör instrumentet **cobas**® x 480 eller analysinstrumentet **cobas**® z 480 enligt anvisningarna i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.

## Provtagning, transport och förvaring av prover

**Obs! Hantera alla prover som potentiellt smittbärande.**

### Provtagning

Pinnprover från anogenitala lesioner som samlats in med MSwab Collection, Transport and Preservation System har validerats för användning med testet **cobas**® HSV 1 och 2. Proverna ska samlas in enligt proceduren som beskrivs i avsnittet "Provtagningsprocedur" och enligt standardrutinerna på din arbetsplats.

### Förvaring och stabilitet för prover under transport

Pinnprover från anogenitala lesioner som samlats in med MSwab Collection, Transport and Preservation System är hållbara för transport och förvaring i 4 dagar i 2–30 °C, eller i 14 dagar i 2–8 °C och i minst 30 dagar om de är frusna innan testning på **cobas**® 4800-systemet (detta har påvisats genom att testa prover efter förvaring i 31 °C ± 1 °C i 4 dagar, följt av 2–8 °C i 14 dagar, följt av -20 °C i 30 dagar).

Vid transport av HSV 1- och 2-prover ska gällande bestämmelser för transport av etiologiska agens följas.

# Bruksanvisning

## Körning av testet

### Arbetsflöde

Bild 1: Arbetsflöde för cobas® HSV 1 och 2

1	Starta systemet.
2	Utför underhåll av instrumentet.
3	Ta ut prover och reagens från förvaringen.
4	Starta körningen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Ladda racken med prover.</li> </ul>
5	Med LIS: bekräfta arbetsbeställning Utan LIS: skapa arbetsbeställning
6	Ladda förbrukningsartiklarna (djupbrunnspatta, mikrotiterplatta, spetsrack) och reagens
7	Starta provpreparationen
8	Mata ut och försluta mikrotiterplattan
9	Ta bort prover, använd reagens och djupbrunnspattan.
10	Ladda mikrotiterplattan i analysinstrumentet
11	Granska resultat
12	Med LIS: skicka resultaten till LIS
13	Utföra utmatning från analysinstrumentet

## Testprocedur

### Provtagningsprocedur

En korrekt provtagning från patienten är extremt viktigt för att få optimala resultat. Specifika riktlinjer om provtagning och detektion av virus finns i publicerade referenshandböcker (CLSI M41-A).<sup>17</sup>

För optimala resultat ska prover för testet **cobas®** HSV 1 och 2 samlas in i den akuta fasen av sjukdomen om det är möjligt, helst inom 3 dagar och mindre än 7 dagar efter sjukdomsutbrottet (när lesioner uppträder).

Proverna ska samlas in enligt standardrutinerna på din arbetsplats och/eller enligt följande:

- A. Vid förekomst av vesikler (blåsor fyllda med klar vätska)
1. Tvätta/torka av ytan på lesionen med steril saltlösning.
  2. Punktera försiktigt vesikeln med en FLOQSwab-pinne (rekommenderas), nål eller skalpell och samla in vätskan med FLOQSwab-pinnen.
  3. Använd samma FLOQSwab-pinne och gnugga den kraftigt mot basen på vesikeln för att samla in celler i basen på lesionen.
  4. Sätt ned pinnen i MSwab-transportröret. Tryck pinnskaftet mot kanten av röret så att det bryts av vid det markerade stället.
  5. Sätt på korken ordentligt och säkerställ att den övre delen av pinnskaftet är placerad i centrum av korken.

B. Vesikler saknas (punkterade, vätskande eller har sårskorpa)

1. Om sårskorpa saknas (punkterad och/eller vätskande vesikel)
  - a. Använd en torr FLOQSwab-pinne eller en som är fuktad med två droppar steril fysiologisk saltlösning och samla in celler genom att gnugga pinnen kraftigt mot basen på lesionen.
  - b. Sätt sedan ned pinnen i MSwab-transportröret. Tryck pinnskaftet mot kanten av röret så att det bryts av vid det markerade stället.
  - c. Sätt på korken ordentligt och säkerställ att den övre delen av pinnskaftet är placerad i centrum av korken.
2. Om det finns sårskorpa på lesionen
  - a. Ta försiktigt bort sårskorpan med en FLOQSwab-pinne som är fuktad med steril fysiologisk saltlösning.
  - b. Samla in provet genom att gnugga pinnen kraftigt mot basen på lesionen.
  - c. Alternativt: Bearbeta försiktigt lesionen med en steril skalpell eller nål tills serös vätska uppträder (undvik blödning) och samla in provet med en fuktad FLOQSwab-pinne genom att gnugga pinnen kraftigt mot basen på vesikeln.
  - d. Sätt ned pinnprovet i MSwab-transportröret. Tryck pinnskaftet mot kanten av röret så att det bryts av vid det markerade stället.

Märk provet och transportera det till testlaboratoriet enligt standardrutinerna på din arbetsplats (se även avsnittet "Provtagning, transport och förvaring av prover"). I avsnittet "Arbetsflöde" finns information om prover.

Alla reagens utom HSV 1- och 2 MMX och Cofactor-2 ska ha rumstemperatur innan de laddas i instrumentet **cobas**® x 480. Reagensen HSV 1- och 2 MMX och Cofactor-2 kan tas direkt från förvaring i 2–8 °C eftersom de hinner ekvilibreras till rumstemperatur i instrumentet **cobas**® x 480 innan de används i processen.

**Obs! Mer information om användning finns i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet.**

#### Körningsstorlek

**cobas**® 4800-systemet är utformat för att stödja fleranalyskörningar mellan testerna **cobas**® HSV 1 och 2, **cobas**® Cdiff och **cobas**® MRSA/SA. Det generiska provpreparationskitet för systemet **cobas**® 4800, det generiska lyseringskitet 1 för **cobas**® 4800-systemet och det generiska tvättbuffertkitet för **cobas**® 4800-systemet finns i två kitstorlekar, som var och en räcker till 10 körningar med upp till antingen 24 eller 96 prover (inklusive kontrollerna och proverna för alla analyser som ska köras). Amplifierings-/detektionskitet för **cobas**® 4800 HSV 1 och 2 finns i två storlekar, som var och en räcker för att testa upp till antingen 80 eller 240 prover (inklusive de kontroller och prover för HSV 1 och 2 som ska köras). Flera flaskor med **cobas**® 4800 HSV 1 och 2 master mix-reagens kan användas i en körning om det behövs, så länge de har samma kitstorlek. Det generiska internkontrollkitet 1 för **cobas**® 4800-systemet och **cobas**® 4800-kitet med HSV 1 och 2-kontroller och kofaktor finns i en kitstorlek som räcker till 20 respektive 10 körningar och som kan användas med alla körningskonfigurationer. För varje körning som innehåller HSV 1 och 2-prover måste en positiv kontroll för **cobas**® 4800 HSV 1 och 2 och en negativ kontroll för **cobas**® 4800-systemet köras (se "Kvalitetskontroll"). Maximalt 94 prover och 2 kontroller är tillåtna i en och samma testkörning.

**Obs! Ett generiskt reagens för 96 test kan användas för en körning som innehåller 1–22 prover, fast det innebär då att man inte använder reagensen optimalt. Dock kan inte olika storlekar på tvättbuffertkit (WB) för **cobas**® 4800-systemet, provpreparationskit för **cobas**® 4800-systemet och lyseringskit 1 för **cobas**® 4800-systemet blandas. Om till exempel en reagensflaska med WB för 96 test skannas när körningen startar måste reagens med storlek för 96 test från de andra två kiten också användas.**

**Obs!** *Ett cobas® 4800 HSV 1 och 2 MMX för 24 test kan användas för en körning som innehåller 1–6 HSV-prover, fast det innebär då att man inte använder reagensen optimalt. Information om hur du ändrar kitstorleken finns i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.*

#### Arbetsflöde

Testet cobas® HSV 1 och 2 körs med det fullständiga arbetsflödet i cobas® 4800-programmet. Det består av provpreparation i instrumentet cobas® x 480 följt av amplifiering/detektion i analysinstrumentet cobas® z 480. Körningen kan vara enbart HSV 1 och 2, eller en fleranalyskörning med testerna cobas® Cdiff och/eller cobas® MRSA/SA. Mer information finns i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.

#### Prover

**Obs!** *Testet cobas® HSV 1 och 2 har validerats för användning med MSwab Collection, Transport and Preservation System. Använd inte andra produkter för pinnprovtagning eller andra medietyper.*

**Obs!** *Ett korrekt taget pinnprov från anogenitala lesioner ska ha en enda FLOQ-pinne och skaftet ska sitta fast i korken. Prover som kommer in utan pinne eller med mer än en pinne har inte tagits enligt anvisningarna och ska inte testas.*

**Obs!** *Bearbeta inte pinnprover från anogenitala lesioner som verkar blodiga eller har en mörkbrun färg.*

**Obs!** *Proverna ska finnas i behållare för primärprover med korrekt streckkod för bearbetning i instrumentet cobas® x 480. Läs om korrekta förfaranden för streckkodsmärkning i användarassistansen till cobas® 4800-systemet, där det även finns en lista över godkända streckkoder för cobas® 4800-systemet.*

**Obs!** *För att undvika korskontamination rekommenderar vi att primärrören bearbetas på cobas® 4800-systemet innan övrig bearbetning och testning.*

**Obs!** *För att undvika korskontamination från bearbetade prover ska extra korkar i en annan färg (vit, se "Tillval") användas för MSwab-provbehållaren för att försluta proverna efter bearbetning.*

**Obs!** *Pinnprover från anogenitala lesioner som samlats in med MSwab Collection, Transport and Preservation System innehåller tillräcklig volym för att analyseras två gånger på cobas® 4800-systemet. Minsta volym i behållaren med primärt MSwab-prov som behövs för att genomföra en cobas® HSV 1 och 2-körning är 700 µl.*

#### Utföra testet cobas® HSV 1 och 2

**Obs!** *Det går att utföra fleranalyskörningar mellan testerna cobas® HSV 1 och 2 och cobas® Cdiff och/eller cobas® MRSA/SA. Mer information finns i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.*

1. Utför systemstart och underhåll genom att följa anvisningarna i användarassistansen till cobas® 4800-systemet.
2. Ta fram alla reagens och förbrukningsartiklar som behövs. Reagensen måste ha rumstemperatur när körningen startas, med undantag av reagensen cobas® HSV 1 och 2 MMX och Cofactor-2.

**Obs!** *Alla reagens och reagensbehållare har streckkod och är avsedda för engångsbruk. Programmet cobas® 4800 registrerar användningen av reagens och reagensbehållare och matar ut tidigare använda reagens eller reagensbehållare.*

3. Kontrollera att utseendet på pinnproverna från anogenitala lesioner som samlats in i MSwab-medium uppfyller kraven i avsnittet "Prover". Kontrollera att alla korkar sitter fast ordentligt. Vortexa provet i minst 5 sekunder. Ta bort korken på röret (toppen på pinnen ska sitta fast i korken) och snurra pinnen mot rörets innervägg för att få bort överflödigt vätska. Kassera korken med pinnen precis innan provet laddas på **cobas**® 4800-systemet. Se till att pinnen tas ut tillsammans med korken. En pinne som lämnas kvar i provröret kommer att störa testet **cobas**® HSV 1 och 2.
4. Starta en ny körning och definiera arbetsbeställningen för körningen. En arbetsbeställning kan skapas på tre sätt:
  - Genom att använda provredigeraren innan provracket laddas i instrumentet **cobas**® x 480 (knappen "Editor" till höger i huvudmenyn). Arbetsbeställningar kan sparas, redigeras och matas in igen om det behövs.
  - Genom att följa programguiden för den nya körningen och ladda proverna på instrumentet **cobas**® x 480 vid uppmaning. Provernas streckkoder skannas automatiskt och de begärda resultaten för varje prov måste definieras.
  - Genom att använda LIS-systemet på din arbetsplats.

Mer information finns i användarassistansen till **cobas**® 4800-systemet. Markera "HSV 1 and 2" när du väljer de begärda resultaten.

5. Ladda proverna och definiera/välj arbetsbeställning eller använd LIS. Alternativet "Unload sample carriers after transferring to deep well plate" är valt som standard. Det gör att användaren kan hämta de återstående proverna så fort som möjligt efter att de har delats upp för bearbetning av instrumentet **cobas**® x 480. Provbehållarna ska återförslutas med nya korkar (se "Tillval") om de ska förvaras.
6. Följ programguiden och ladda förbrukningsartiklarna. Ladda inte och ta inte heller bort enskilda spetsar i ett delvis använt spetsrack, eftersom programmet registrerar antalet kvarvarande spetsar. Om det inte finns tillräckligt många spetsar för att körningen ska kunna genomföras kommer programmet att varna användaren om detta.
7. Ladda provpreparationsreagensen i de streckkodsmärkta reagensbehållarna. Reagensbehållarna finns i två storlekar: 200 ml och 50 ml. Följ programguiden och välj rätt storlek på reagensbehållarna. Reagensbehållarnas streckkoder måste vara vända åt höger i racket. Använd "scan-scan-pour-place"-metoden för att ladda provpreparationsreagensen:
  - Skanna reagensflaskans streckkod.
  - Skanna reagensbehållarens streckkod.
  - Häll reagenset i behållaren.
  - Placera den fyllda reagensbehållaren på avsedd plats i reagensracket.

**Obs!** **cobas**® 4800-systemet har en intern klocka som övervakar den tid som reagensen finns i instrumentet. Efter att WB har skannats har man 1 timme på sig att utföra laddningen och klicka på "Start"-knappen. Ett tidur visas som räknar ned tiden på fliken "Workplace". Systemet tillåter inte att körningen startar om tiden som reagensen finns i instrumentet har gått ut.

**Obs!** **Säkerställ noggrann överföring av MGP genom att vortexa eller kraftigt skaka MGP-flaskan omedelbart före dispensering i reagensbehållaren.**

8. Ladda amplifierings-/detektionsreagensen (HSV 1 och 2 MMX och Cofactor-2), proteinas K (PK) och kontrollerna [HSV 1 och 2 (+) C, IC och (-) C] direkt i reagensracken. Handskar måste användas efter hantering av positiva kontroller för att undvika kontamination.

**Obs! Programguiden beräknar optimalt antal och optimal storlek på de behållare med cobas® HSV 1 och 2 MMX-reagens som ska användas. Detta visas i kolumnen "Kit size" i fönstret som visar laddning av MMX och kofaktor. Om du vill använda en annan storlek på behållaren med cobas® HSV 1 och 2 MMX-reagens klickar du på knappen "Change kit size".**

9. Starta provpreparationen genom att klicka på "Start run".
10. Efter att provpreparationskörningen slutförts blir knapparna "Sample Preparation results" och "Unload" tillgängliga. Välj knappen "Sample Preparation results" om du vill granska resultaten och välj sedan "Unload" för att mata ut plattracket. Alternativt kan du välja "Unload" för att mata ut plattracket utan att granska resultaten. Se användarassistansen till cobas® 4800-systemet.
11. Följ anvisningarna i användarassistansen till cobas® 4800-systemet för att försluta mikrotiterplattan, transportera plattan till analysinstrumentet cobas® z 480 och starta amplifierings- och detektionskörningen.

**Obs! cobas® 4800-systemet har en intern klocka som övervakar tiden efter tillsats av de preparerade proverna till aktiverat master mix. Amplifiering och detektion ska startas så snart som möjligt men senast 90 minuter efter att körningen i instrumentet cobas® x 480 avslutats. Ett tidur visas som räknar ned tiden på fliken "Workplace". Systemet avbryter körningen om tiden har gått ut.**

12. När amplifierings- och detektionskörningen är klar ska mikrotiterplattan matas ut från analysinstrumentet cobas® z 480.
13. Följ anvisningarna i användarassistansen till cobas® 4800-systemet för att granska och godkänna resultaten.

## Resultat

### Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten

Ett set positiva och negativa kontroller för testet cobas® HSV 1 och 2 ingår i varje körning. För varje körning måste giltiga resultat erhållas både för den positiva och negativa kontrollen för att programmet cobas® 4800 ska visa de rapporterbara resultaten från testet cobas® HSV 1 och 2 från körningen.

#### Positiv kontroll

Kontrollen HSV 1 och 2 (+) innehåller icke smittbärande DNA-plasmider av både HSV-1 och HSV-2. Kontrollen HSV 1 och 2 (+) övervakar extraktionen av nukleinsyra, amplifiering och detektionsstegen i en given körning av testet. Resultatet för kontrollen HSV 1 och 2 (+) måste vara "Valid". Kontakta din Roche-representant och begär teknisk hjälp om resultaten för kontrollen HSV 1 och 2 (+) genomgående är ogiltiga.

#### Negativ kontroll

Resultatet för kontrollen (-) måste vara "Valid". Kontakta din Roche-representant och begär teknisk hjälp om resultaten för kontrollen (-) är genomgående ogiltiga.

## Internkontroll

Internkontrollen är en lambdafag-molekyl som innehåller randomiserade sekvenser och targets för internkontrollspecifika primers och prober. Internkontrollen tillsätts i alla prover och i de positiva och negativa kontrollerna under provpreparationen på instrumentet **cobas® x 480**. Internkontrollen övervakar nukleinsyraextraktionen, amplifiering och detektionsstegen för ett givet prov. Internkontrollen krävs också för validering av körningskontrollerna.

## Tolkning av resultat

**Obs! All analys- och körningsvalidering fastställs av programmet cobas® 4800.**

**Obs! En giltig körning kan innehålla båda giltiga och ogiltiga provresultat.**

Om körningen är giltig tolkas provresultaten enligt Tabell 1.

**Tabell 1: Tolkning av resultat för testet cobas® HSV 1 och 2**

Testet cobas® HSV 1 och 2	Resultatrapport och tolkning
POS HSV 1, POS HSV 2	<b>HSV-1-positivt, HSV-2-positivt</b> Provet är positivt för förekomst av både HSV-1- och HSV-2-DNA.
NEG HSV 1, NEG HSV 2	<b>HSV-1-negativt*, HSV-2-negativt*</b> Varken HSV-1- eller HSV-2-DNA, om förekommande, kunde detekteras.
NEG HSV 1, POS HSV 2	<b>HSV-1-negativt*, HSV-2-positivt</b> HSV-1-DNA, om förekommande, kunde inte detekteras. Provet är positivt för förekomst av HSV-2-DNA.
POS HSV 1, NEG HSV 2	<b>HSV-1-positivt, HSV-2-negativt*</b> Provet är positivt för förekomst av HSV-1-DNA. HSV-2-DNA, om förekommande, kunde inte detekteras.
Invalid HSV 1, NEG HSV 2	<b>HSV-1 ogiltigt, HSV-2 negativt*</b> HSV-1-resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att ett giltigt HSV-1-resultat erhålls. HSV-2-DNA, om förekommande, kunde inte detekteras.
NEG HSV 1, Invalid HSV 2	<b>HSV-1-negativt*, HSV-2 ogiltigt</b> HSV-1-DNA, om förekommande, kunde inte detekteras. HSV-2-resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att ett giltigt HSV-2-resultat erhålls.
Invalid HSV 1, Invalid HSV 2	<b>HSV-1 ogiltigt, HSV-2 ogiltigt</b> Både HSV-1- och HSV-2-resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att giltiga HSV-1- och HSV-2-resultat erhålls.
Invalid HSV 1, POS HSV 2	<b>HSV-1 ogiltigt, HSV-2 positivt</b> HSV-1-resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att ett giltigt HSV-1-resultat erhålls. Provet är positivt för förekomst av HSV-2-DNA.
POS HSV 1, Invalid HSV 2	<b>HSV-1 positivt, HSV-2 ogiltigt</b> Provet är positivt för förekomst av HSV-1-DNA. HSV-2-resultatet är ogiltigt. Det ursprungliga provet ska testas om så att ett giltigt HSV-2-resultat erhålls.

Tabell 1: Tolkning av resultat för testet cobas® HSV 1 och 2 (fortsättning)

Testet cobas® HSV 1 och 2	Resultatrapport och tolkning
Failed	<b>Inget resultat för prov</b> Se användarassistansen till <b>cobas®</b> 4800-systemet för anvisningar om granskning av körningsflaggor och rekommenderade åtgärder. Det ursprungliga provet ska vortexas i minst 5 sekunder och testas om så att giltiga HSV-resultat erhålls.

\*Ett negativt resultat utesluter inte förekomst av HSV-1 och/eller HSV-2 eftersom resultaten är beroende av rätt provtagning, avsaknad av hämmare och tillräckligt med DNA.

Ogiltiga resultat kan erhållas om provet innehåller hämmande ämnen som förhindrar extraktion av nukleinsyratarget och/eller amplifiering och detektion. I avsnittet "Testets begränsningar" finns information om kända interfererande ämnen. Om du får ogiltiga resultat späder du det ursprungliga provet genom att tillsätta 0,2 ml av det i en ny MSwab-flaska, vortexar i minst 5 sekunder och testar sedan om.

Misslyckade resultat kan erhållas om provet innehåller koagel som interfererar med provpreparationsproceduren på instrumentet **cobas®** 4800.

## Lista med resultatflaggor

I följande tabell visas flaggor som är relevanta för tolkning av resultat.

Tabell 2 Lista med flaggor för testet cobas® HSV 1 och 2

Testet cobas® HSV 1 och 2	Testet cobas® HSV 1 och 2	Resultatrapport och tolkning
R20	Den positiva kontrollen är ogiltig.	En extern kontroll är ogiltig. 1. Upprepa hela körningen med nya reagens. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår.
R21	Den negativa kontrollen är ogiltig.	En extern kontroll är ogiltig. 1. Upprepa hela körningen med nya reagens. 2. Kontakta Roche kundsupport om problemet kvarstår.
X3	Fel: Koagel detekterades. Provet bearbetades inte.	Säkerställ att proverna har hanterats enligt anvisningarna för arbetsflödet. 1. Kontrollera att det inte finns koagel i provet. 2. Kör om provet.
X4	Fel: Ett pipetteringsfel uppstod. Provet bearbetades inte.	Otillräcklig provvolym eller mekaniskt fel under pipetteringen är den troligaste orsaken. 1. Säkerställ att provvolymen är tillräcklig. 2. Kontrollera att spetsutmatningsplattan är korrekt placerad. 3. Kör om provet.

## Testets begränsningar

1. Testet **cobas®** HSV 1 och 2 har endast validerats för användning med pinnprover från anogenitala lesioner som samlats in med MSwab Collection, Transport and Preservation System.
2. Resultatens tillförlitlighet förutsätter rätt provtagning, transport, förvaring och behandling av prover. Följ procedurerna i bruksanvisningen (kallas även bipacksedel), bipacksedlarna för MSwab Collection, Transport and Preservation System och i användarassistansen till **cobas®** 4800-systemet.

3. Falskt negativa eller ogiltiga resultat kan uppstå på grund av interferens från olika ämnen. Internkontrollen ingår i testet **cobas**® HSV 1 och 2 och bidrar till att prover som innehåller ämnen som kan störa nukleinsyra-isoleringen och PCR-amplifieringen kan identifieras. Kända interferenser inkluderar, men är inte begränsat till följande:
  - Prover som innehåller mer än 40 % absorberad volym blod per pinne kan ge falskt negativa resultat. Testa inte prover som är mörkröda eller bruna.
  - Prover som innehåller mer än 4,8 mg mucin per pinne kan ge falskt negativa resultat.
  - Prover som innehåller mer än 1,6 mg faeces per pinne kan ge falskt negativa resultat.
  - Prover som innehåller 20 mg Vagisil Crème eller mer kan ge falskt negativa resultat.
4. Ett positivt resultat indikerar förekomst av HSV DNA och inte nödvändigtvis av livsdugliga virus. Ett negativt resultat utesluter inte förekomst av HSV, men kan bero på otillräcklig mängd DNA i det kliniska provet.
5. Mutationer eller polymorfismer i primer- eller prob-bindande regioner kan påverka detektionen av nya eller okända varianter, vilket resulterar i ett falskt negativt resultat med analysen **cobas**® HSV 1 och 2.
6. Det prediktiva värdet för en analys beror på sjukdomens prevalens i en viss population.
7. Tillsats av AmpErase-enzym i **cobas**® 4800 HSV 1 och 2-master mix möjliggör selektiv amplifiering av target-DNA. Kontamination av reagens och av amplifieringsblandningarna kan dock endast undvikas om god laboratoriesed tillämpas och om de procedurer som beskrivs i den här bruksanvisningen följs nog.
8. Endast personal med erfarenhet av PCR-teknik ska använda produkten och **cobas**® 4800-systemet.
9. Endast instrumentet **cobas**® x 480 och analysinstrumentet **cobas**® z 480 har validerats för att användas tillsammans med denna produkt. Inga andra provpreparationsinstrument eller PCR-system kan användas med denna produkt.
10. På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Etthundra procent överensstämmelse mellan resultaten ska inte förväntas på grund av de tidigare nämnda skillnaderna mellan metoderna.
11. Korskontamination kan orsaka falskt positiva resultat. Procenttalet för korskontamination mellan prover för testet **cobas**® HSV 1 och 2 på **cobas**® 4800-systemet har fastställts till < 1,18 % när mycket högpositiva och negativa prover testades omväxlande under flera körningar. Korskontamination mellan körningar har inte observerats.

## Icke-klinisk egenskapsutvärdering

### Analytisk känslighet

Den analytiska känsligheten (detektionsgräns eller LOD) för testet **cobas**® HSV 1 och 2 fastställdes genom analys av kvantifierade HSV-1- och HSV-2-virusodlingar utspädda till flera koncentrationsnivåer i en simulerad matris för pinnprover från anogenitala lesioner. Den simulerade matrisen som består av mucin och humana celler imiterar effekten av den kliniska anogenitala bakgrunden för testet **cobas**® HSV 1 och 2. Alla nivåer testades med minst 21 replikat enligt det fullständiga arbetsflödet i testet **cobas**® HSV 1 och 2 med fem loter av reagensen för testet **cobas**® HSV 1 och 2. LOD för det här testet definieras som den koncentration av target som kan detekteras som positiv i  $\geq 95$  % av de testade replikaten, baserat på de resultat som genererades av loten med den sämsta prestandan.

HSV-1 MacIntyre- och HSV-2 G-stammar testades i studien av analytisk känslighet. LOD för testet **cobas**® HSV 1 och 2 med de här isolaten visas i Tabell 3.

**Tabell 3: Detektionsgräns (LOD) för testet cobas® HSV 1 och 2**

Organism	Stam	ATCC-id	Testade nivåer	LOD (TCID <sub>50</sub> enheter/ml)
HSV-1	MacIntyre	VR-539	6	0,479
HSV-2	G	VR-734	6	0,112

### Detektion av HSV-1- och HSV-2-stammar

Detektionsgränsen för testet **cobas**® HSV 1 och 2 med 4 HSV-1-stammar (VR-260, VR-733, VR-735 och VR-1493) och 3 HSV-2-stammar (VR-1779, VR-1781 och VR-540) bekräftades genom att testa 40 replikat per nivå vid olika koncentrationsnivåer. Spädningarna och testproverna preparerades på ett liknande sätt som i studien av detektionsgräns (LOD). De lägsta nivåerna som hade minst 95 % observerad träffsannolikhet sammanfattas i Tabell 4 och Tabell 5.

**Tabell 4: Detektionsgräns (LOD) för testet cobas® HSV 1 och 2 med HSV-1-stammar**

HSV-1-stammar	ATCC-id	Testade nivåer	LOD (TCID <sub>50</sub> enheter/ml)
KOS	VR-1493	5	3,41
HF	VR-260	6	14,07
F	VR-733	5	5,20
MP	VR-735	4	0,04

**Tabell 5: Detektionsgräns (LOD) för testet cobas® HSV 1 och 2 med HSV-2-stammar**

HSV-2-stammar	ATCC-id	Testade nivåer	LOD (TCID <sub>50</sub> enheter/ml)
ATCC-2011-2	VR-1779	5	0,26
ATCC-2011-4	VR-1781	5	0,24
MS	VR-540	5	2,34

### Precision

Den företagsinterna precisionen fastställdes med HSV-1- och HSV-2-virus utspädda i en simulerad matris för pinnprover från anogenitala lesioner på nivåer under detektionsgränsen (LOD), nära LOD och över LOD för testet **cobas**® HSV 1 och 2. En negativ nivå framställd av endast den simulerade matrisen för pinnprover från anogenitala lesioner testades också. I studien användes tre unika loter av reagens för testet **cobas**® HSV 1 och 2 och tre instrument i totalt 36 körningar under 12 dagar. En beskrivning av precisionsproverna och resultaten från studien visas i Tabell 6. En analys av variansen för Ct-värdena från giltiga tester utfördes med positiva panelprover vid koncentrationer som låg över LOD. Analysen gav totalt sett CV (%) på 2,2 % för HSV-1 Ct och 1,9 % för HSV-2 Ct (se Tabell 7 och Tabell 8).

Tabell 6: Träffsannolikhetsanalys enligt studien av företagsintern precision

Panelprov	Koncentration		HSV-1 (ant. = 72)			HSV-2 (ant. = 72)		
	HSV-1	HSV-2	Positiva resultat	Träff sannolikhet	95 % 2-sidigt övre CL	Positiva resultat	Träff sannolikhet	95 % 2-sidigt övre CL
P1	Negativt	Negativt	0	0 %	5 %	0	0 %	5 %
P2	< LOD	< LOD	36	50 %	62 %	40	56 %	67 %
P3	~ LOD	Negativt	72	100 %	100 %	0	0 %	5 %
P4	Negativt	~ LOD	0	0 %	5 %	71	99 %	100 %
P5	~3 x LOD	~ LOD	72	100 %	100 %	72	100 %	100 %
P6	~ LOD	~ 3 x LOD	72	100 %	100 %	72	100 %	100 %

Tabell 7: Analys av varianskomponenter för precisionsprover vid 3 x detektionsgränsen (LOD)

Target	HSV-nivå	Medel Ct	Varianskomponenter/bidrag till den totala variansen i procent					
			Lot	Kitstorlek	Instrument	Körning/dag	Slumpmässigt	Totalt
HSV-1	~ 3 x LOD	37,4	0	0,06	0	0,355	0,289	0,704
			0 %	8,60 %	0 %	50,40 %	41,10 %	100 %
HSV-2	~ 3 x LOD	38,2	0,035	0	0,049	0,102	0,345	0,53
			6,50 %	0 %	9,10 %	19,30 %	65,00 %	100 %

Tabell 8: Analys av standardavvikelser och variationskoefficienter (%) för precisionsprover vid 3 x detektionsgränsen (LOD)

Target	Antal	Medel Ct	Standardavvikelse för komponenter/CV (%)					
			Lot	Kitstorlek	Instrument	Körning/dag	Slumpmässigt	Totalt
HSV-1	72	37,4	0	0,245	0	0,595	0,538	0,839
			0 %	0,70 %	0 %	1,60 %	1,40 %	2,20 %
HSV-2	72	38,2	0,186	0	0,22	0,32	0,587	0,728
			0,50 %	0 %	0,60 %	0,80 %	1,50 %	1,90 %

## Kompetitiv inhibition

Paneler konstruerades med HSV-1 vid ~ 3 x detektionsnivån (LOD), och konkurrerande HSV-2 vid ~ 300 x LOD för testet **cobas**® HSV 1 och 2, och vice versa. En hundra gånger högre koncentration av HSV-1 påverkade inte detektionen av HSV-2 vid ~ 3 x LOD-koncentrationen, och en hundra gånger högre koncentration av HSV-2 påverkade inte detektionen av HSV-1 vid ~ 3 x LOD-koncentrationen.

## Analytisk specificitet

För att bedöma den analytiska specificiteten för testet **cobas**® HSV 1 och 2 testades följande organismprover: 1) 71 bakterier, svampar och virus som kan hittas i pinnprover från anogenitala lesioner (Tabell 9), 2) humana celler (Tabell 9), och 3) HSV-1 eller HSV-2 med hög titer (Tabell 9). Alla organismer, humana celler, HSV-1- och HSV-2-virus spikades till  $1 \times 10^6$  enheter\*/ml eller högre utom *Treponema pallidum*; humant herpesvirus 8, *Chlamydia trachomatis* serovar H, *Mycoplasma genitalium* och *Mycoplasma hominis* som spikades till lägre koncentrationer på grund av begränsningar i stamkoncentrationen. Testning utfördes med endast organismerna och de humana cellerna för att bestämma den analytiska specificiteten för testet **cobas**® HSV 1 och 2, eller så utfördes testning i närvaro av HSV-1 och HSV-2 vid  $\sim 3 \times$  detektionsgränsen för att bedöma den potentiella interferensen från organismerna och de humana cellerna på detektion av HSV-1 och HSV-2 av testet **cobas**® HSV 1 och 2. Resultaten indikerade att inga av de här organismerna eller hög koncentration av humana celler producerade falskt positiva resultat när ingen HSV-1- och HSV-2-target förekom. Inga av de här organismerna eller hög koncentration av humana celler interfererade med detektionen av HSV-1- och HSV-2-target. Hög koncentration av HSV-1 ( $1 \times 10^6$  vp/ml) producerade inte falskt HSV-2-positiva resultat och hög koncentration av HSV-2 ( $1 \times 10^6$  vp/ml) producerade inte falskt HSV-1-positiva resultat.

\*Alla bakterier kvantifierades som kolonibildande enheter (CFU) utom *Chlamydia trachomatis* serovar H och *Chlamydia trachomatis* serovar I som kvantifierades som inklusionsbildande enheter (IFU); *Toxoplasma gondii* och *Treponema pallidum* som kvantifierades som DNA-kopior och *Trichomonas vaginalis* som kvantifierades i celler. Cytomegalovirus (HHV5), humant herpesvirus 6B stam Z29, humant herpesvirus 7 stam SB, humant herpesvirus 8, echovirus 11, humant enterovirus 71 och rubellavirus kvantifierades som TCID<sub>50</sub>-enheter; HHV-6A stam GS, HSV-1 och HSV-2 kvantifierades i virala partiklar, HIV-1 stam IIIB och HBV kvantifierades i internationella enheter (IU). HIV-2 stam NIH-Z, Epstein-Barr-virus (HHV4), Varicella-Zoster-virus (HHV3) och HPV-plasmider (HPV11, HPV16, HPV18, HPV06) kvantifierades som DNA-kopior. Humana perifera mononukleära blodceller (PBMC) kvantifierades som antal celler.

Tabell 9: Mikroorganismer och celler som testats för analytisk specificitet

Humant adenovirus typ 7	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Cytomegalovirus (HHV5)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	<i>Moraxella lacunata</i>
Epstein-Barr-virus (HHV4)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Varicella-Zoster-virus (HHV3)	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i> *
Humant herpesvirus 6A stam GS	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycoplasma hominis</i> *
Humant herpesvirus 6B stam Z29	<i>Chlamydia trachomatis</i> serovar H*	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Humant herpesvirus 7 stam SB	<i>Chlamydia trachomatis</i> serovar I	<i>Neisseria meningitidis</i>
Humant herpesvirus 8*	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
Echovirus 11	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
Enterovirus 71	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
HBV	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
HIV-1 stam IIIB	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
HIV-2 stam NIH-Z	<i>Enterococcus faecalis vanB</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
HPV11	<i>Enterococcus faecium vanA</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
HPV16	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
HPV18	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
HPV6	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
Rubellavirus	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Treponema pallidum</i> *
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	PBMC (humant genomiskt DNA)
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Herpes simplex-virus-1
<i>Candida albicans</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i> spp. <i>curtisii</i>	Herpes simplex-virus-2
<i>Candida glabrata</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>	-

\* Humant herpesvirus 8 testades vid  $1,3 \times 10^4$  TCID<sub>50</sub> enheter/ml; *Chlamydia trachomatis* serovar H testades vid  $1,9 \times 10^4$  IFU/ml; *Mycoplasma genitalium* testades vid  $1,0 \times 10^5$  CFU/ml; *Mycoplasma hominis* testades vid  $1,5 \times 10^4$  CFU/ml; *Treponema pallidum* testades vid  $9,0 \times 10^4$  kopior/ml.

## Interferens

20 vanliga receptfria produkter och antivirala läkemedel samt helblod, humant serumalbumin, urin, faces och mucin testades för möjliga interferenseffekter med testet **cobas**® HSV 1 och 2. Alla de receptfria produkterna testades vid eller över (20 mg respektive 40 mg per pinne för fasta produkter och 100 % av pinnens kapacitet för vätskor) de nivåer som rimligen kan förväntas vid insamling av ett pinnprov från en anogenital lesion. Alla antivirala läkemedel testades vid  $3 \times C_{max}$  i det insamlade provet. HSV-1 och HSV-2 spikades till  $3 \times$  detektionsgränsen (LOD) för testet **cobas**® HSV 1 och 2 och användes som targets i testerna.

Ingen interferens observerades för de receptfria produkterna utom för Vagisil Crème (interferens observerades vid 20 mg). För helblod observerades ingen interferens upp till 40 % av pinnens kapacitet; för mucin observerades ingen interferens upp till 4,8 mg per pinne; för urin observerades ingen interferens upp till 100 % av pinnens kapacitet; för faeces observerades ingen interferens upp till 1,6 mg per pinne och för humant serumalbumin observerades ingen interferens upp till 16 mg per pinne. De här resultaten sammanfattas i Tabell 10.

**Tabell 10: Resultat från tester av interfererande ämnen**

Ämne	Betydelse
Helblod	Ingen interferens observerades upp till 40 % av pinnens kapacitet
Mucin	Ingen interferens observerades upp till 4,8 mg per pinne
Urin	Ingen interferens observerades
Faeces	Ingen interferens observerades upp till 1,6 mg per pinne
Humant serumalbumin	Ingen interferens observerades upp till 16 mg per pinne
K-Y Brand Jelly (glidmedel)	Ingen interferens observerades
Gynol II (p-skum)	Ingen interferens observerades
YeastGard suppositorier	Ingen interferens observerades
Monistat 1	Ingen interferens observerades
Monistat 3	Ingen interferens observerades
VagiStat 1	Ingen interferens observerades
Clotrimazole vaginalkräm	Ingen interferens observerades
Preparation H hemorrojdkräm	Ingen interferens observerades
Abreva, läkemedel mot munherpes	Ingen interferens observerades
Releev, läkemedel mot munherpes	Ingen interferens observerades
Acyclovir (kräm)	Ingen interferens observerades
Vagisil Crème	Interferens observerades vid 20 mg*
Balneol rengöringslotion	Ingen interferens observerades upp till 20 mg*
Vagicine, kräm mot klåda	Ingen interferens observerades upp till 20 mg*
VH Essentials (sköljkanna)	Ingen interferens observerades
Denavir	Ingen interferens observerades
Famciclovir	Ingen interferens observerades
Valacyclovir	Ingen interferens observerades
Cidofovir	Ingen interferens observerades
Acyklovir	Ingen interferens observerades

\* 20 mg är den vanliga genomsnittliga mängden fast produkt som absorberas direkt av en FLOQ-pinne.

## Klinisk prestanda med kliniska prover

Prestandan för testet **cobas**® HSV 1 och 2 jämfördes med ett högklassigt FDA-godkänt och CE-märkt jämförande nukleinsyratest (NAAT). Två pinnprover från anogenitala lesioner samlades in från varje patient som deltog i studien. Provet för testet **cobas**® HSV 1 och 2 samlades in med MSwab Collection, Transport and Preservation System, och provet för det jämförande testet samlades in med COPAN Universal Viral Transport System.

Totalt 370 pinnprover från anogenitala lesioner samlades in på olika platser i USA och testades med testet **cobas**® HSV-1 och 2 och med det jämförande testet. Totalt 33 HSV-1-positiva och 147 HSV-2-positiva prover detekterades med testet **cobas**® HSV 1 och 2 (prevalens: HSV-1 8,9 %, HSV-2 39,7 %). Prestandan hos testet **cobas**® HSV 1 och 2 det jämförande NAAT-testet utan avvikelsetåtgärd visas i Tabell 11. Avvikande resultat mellan testet **cobas**® HSV 1 och 2 och det jämförande testet åtgärdades med hjälp av sekvensering. Efter att de avvikande resultaten hade åtgärdats uppskattades känsligheten och specificiteten för testet **cobas**® HSV 1 och 2. Resultaten visas i Tabell 12.

Tabell 11: Testet **cobas**® HSV 1 och 2 och jämförande nukleinsyratest (NAAT)

HSV-1		Jämförande NAAT-test		
		Positiva	Negativa	Totalt
<b>cobas</b> ® HSV 1 och 2	Positiva	31	2	33
	Negativa	1	336	337
	Totalt	32	338	370
		Uppskattning	95 % ensidigt nedre konfidensintervall	
<b>Procentandel positiv överensstämmelse</b>		96,9 %	86,0 %	
<b>Procentandel negativ överensstämmelse</b>		99,4 %	98,1 %	

HSV-2		Jämförande NAAT-test		
		Positiva	Negativa	Totalt
<b>cobas</b> ® HSV 1 och 2	Positiva	127	20	147
	Negativa	0	223	223
	Totalt	127	243	370
		Uppskattning	95 % ensidigt nedre konfidensintervall	
<b>Procentandel positiv överensstämmelse</b>		100 %	97,7 %	
<b>Procentandel negativ överensstämmelse</b>		91,8 %	88,3 %	

Tabell 12: Testet cobas® HSV-1 och 2 och jämförande nukleinsyratest (NAAT) efter åtgärdande av avvikande resultat

HSV-1		Jämförande NAAT-test		
		Positiva	Negativa	Totalt
cobas® HSV 1 och 2	Positiva	32	1	33
	Negativa	0	337	337
	Totalt	32	338	370
		Uppskattning	95 % ensidigt nedre konfidensintervall	
<b>Känslighet*</b>		100 %	91,1 %	
<b>Specificitet*</b>		99,7 %	98,6 %	

HSV-2		Jämförande NAAT-test		
		Positiva	Negativa	Totalt
cobas® HSV 1 och 2	Positiva	141	5	146
	Negativa	0	223	223
	Totalt	141	228	369**
		Uppskattning	95 % ensidigt nedre konfidensintervall	
<b>Känslighet*</b>		100 %	97,9 %	
<b>Specificitet*</b>		97,8 %	95,4 %	

\* endast avvikande prover sekvenserades för att lösa avvikelsen.

\*\* ett avvikande prov för vilket sekvenseringsdata inte fanns tillgängligt exkluderades från analysen.

Baserat på uppskattad känslighet och specificitet efter avvikelsetåtgärd med sekvensering är observerade positiva prediktiva värden för testet **cobas®** HSV 1 och 2 för prover i studien 97,0 % för HSV-1 och 96,8 % för HSV-2 och observerade negativa prediktiva värden 100 % för både HSV-1 och HSV-2.

## Ytterligare information





















































### Viktiga analyssegenskaper

<b>Provtyp</b>	Anogenitala lesionsprover
<b>Mängd prov som krävs</b>	1,6 ml MSwab-medium i primärrör, minst 700 µl krävs för ett <b>cobas</b> ® HSV 1 och 2-test.
<b>Tidsåtgång</b>	Resultat finns tillgängliga inom 2,5 timmar efter det att proverna laddats på systemet (1-22 prover).
<b>Analytisk känslighet</b>	0,479 TCID <sub>50</sub> enheter/ml för HSV-1 (MacIntyre-stam, ATCC VR-539); 0,112 TCID <sub>50</sub> enheter/ml för HSV-2 (G-stam, ATCC VR-734)
<b>Specificitet</b>	Ingen korsreaktivitet med 71 närbesläktade organismer eller organismer som är vanligt förekommande i anogenitala lesionsprover. Inga falskt positiva HSV-2 vid förekomst av $1 \times 10^6$ vp/ml HSV-1; inga falskt positiva HSV-1 vid förekomst av $1 \times 10^6$ vp/ml HSV-2.
<b>Inklusivitet</b>	5 HSV-1-stammar och 4 HSV-2-stammar har testats

## Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 13: Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

 <b>Age/DOB</b>	Ålder eller födelsedatum		Produkt ej avsedd för patientnära testning	 <b>QS IU/PCR</b>	QS IU per PCR-reaktion, använd antalet internationella enheter (IU) för QS per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.
	Stödprogramvara		Produkt ej avsedd för självtestning	 <b>SN</b>	Serienummer
 <b>Assigned Range [copies/mL]</b>	Tilldelat intervall (kopior/ml)		Distributör <i>(Obs! Det tillämpliga landet/regionen kan vara betecknat nedanför symbolen.)</i>	 <b>Site</b>	Plats
 <b>Assigned Range [IU/mL]</b>	Tilldelat intervall (IU/ml)		Får ej återanvändas	 <b>Procedure Standard</b>	Standardprocedur
 <b>EC REP</b>	Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen		Kvinna	 <b>STERILE EO</b>	Steriliserad med etylenoxid
 <b>BARCODE</b>	Streckodsdatablad		Endast för IVD-prestandautvärdering		Förvaras mörkt
 <b>LOT</b>	Partikod	 <b>GTIN</b>	GTIN-nummer		Temperaturgräns
	Biologisk risk		Importör	 <b>TDF</b>	Testdefinitionsfil
 <b>REF</b>	Katalognummer	 <b>IVD</b>	Medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik		Denna sida upp
	CE-märkning om överensstämmelse: den här enheten uppfyller alla tillämpliga krav för CE-märkning av en medicinteknisk produkt för <i>in vitro</i> -diagnostik	 <b>LLR</b>	Lägre gräns för tilldelat intervall	 <b>Procedure UltraSensitive</b>	Ultrasensitiv procedur
 <b>Collect Date</b>	Provtagningsdatum		Man	 <b>UDI</b>	Unikt enhets-ID
	Se bruksanvisningen		Tillverkare	 <b>ULR</b>	Övre gräns för tilldelat intervall
	Innehåller tillräckligt med reagens för <n> analyser	 <b>CONTROL -</b>	Negativ kontroll	 <b>Urine Fill Line</b>	Urinfyllnadsnivå
 <b>CONTENT</b>	Utrustningen innehåller		Icke-steril	 <b>Rx Only</b>	Endast USA: Särskilda nationella regler kan gälla för försäljning av den här enheten.
 <b>CONTROL</b>	Kontroll		Patientens namn		Utgångsdatum
	Tillverkningsdatum		Patientnummer		
	Produkt för patientnära testning		Öppna här		
	Produkt för självtestning	 <b>CONTROL +</b>	Positiv kontroll		
		 <b>QS copies / PCR</b>	QS-kopior per PCR-reaktion, använd antalet QS-kopior per PCR-reaktion vid beräkning av resultaten.		

## Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du Roche kundsupport via:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Tillverkare och importör

**Tabell 14** Tillverkare och importör



Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

## Varumärken och patent

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

## Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Litteraturförteckning

1. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):737-763; quiz 764-766.
2. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet.* 2007;370(9605):2127-2137.
3. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect.* 2007;83(1):16-22.
4. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA.* 2006;296(8):964-973.
5. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(15):456-459.
6. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV vaccine study group. *N Engl J Med.* 1999;341(19):1432-1438.
7. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1444-1449.
8. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis.* 2003;30(2):174-177.
9. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med.* 1994;121(11):847-854.
10. Ryan C, Kinghorn G. Clinical assessment of assays for diagnosis of herpes simplex infection. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(5):767-775.
11. Scoular A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect.* 2002;78(1):21-25.
12. Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther.* 2006;10(1):17-28.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93(1):125-128.
14. 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. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5th edition. Revised December 2009.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. CLSI document M29-A3 Villanova, PA. Approved guideline-third edition. 2005.
16. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations. 48th edition. 2007.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Viral Culture. CLSI document M41-A Wayne, PA. Approved guideline. 2006.

## Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc. Rev. 4.0 02/2024	Lysis Kit 1 riskinformationen har uppdaterats. Avsnittet <b>Varumärken och patent</b> har uppdaterats, inklusive länken. Varumärket <b>cobas®</b> har uppdaterats. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.

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