

cobas[®] EBV

Kvantitativ nukleinsyretest til brug på cobas[®] 5800/6800/8800-systemerne

Til *in vitro*-diagnostik brug

cobas[®] EBV

P/N: 09040943190

Til brug på cobas[®] 5800-systemet

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Til brug på cobas[®] 6800/8800-systemerne

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 08688214190 eller
P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 eller
P/N: 09051953190

Indholdsfortegnelse

Anvendelse	4
Oversigt og forklaring af testen	4
Reagenser og materialer	7
cobas® EBV-reagenser og -kontroller	7
cobas® omni-reagenser til prøveforberedelse	10
Krav til opbevaring af reagenser	11
Krav til håndtering af reagenser for cobas® 5800-systemet eller cobas® 6800/8800-systemerne	11
Yderligere påkrævede materialer til cobas® 5800/6800/8800-systemerne	12
Påkrævede instrumenter og software	13
Krav til forholdsregler og håndtering	14
Advarsler og forholdsregler	14
Håndtering af reagenser	15
God laboratoriepraksis	15
Indsamling, transport og opbevaring af prøver	16
Prøver	16
Brugsanvisning	17
Procedurebemærkninger	17
Kørsel af cobas® EBV på cobas® 5800/6800/8800-systemerne	17
Resultater	20
Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere	20
Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4	20
Kontrolmarkeringer på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4	21
Fortolkning af resultater for cobas® 5800/6800/8800-systemerne	21
Fortolkning af resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere	22
Fortolkning af resultater på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4	22

Begrænsninger ved procedurerne	22
Evaluering af ikke-klinisk performance	23
Systemækvivalens	23
Vigtige egenskaber for performance	23
Detektionsgrænse (LoD)	23
Lineært interval	24
Præcision – intra-laboratorium	25
Bekræftelse af genotype	26
Specificitet	26
Analytisk specificitet	26
Analytisk specificitet – interfererende stoffer	27
Metodekorrelation	28
Systemfejlfrekvens	29
Krydskontaminering	29
Evaluering af klinisk performance	30
Reproducerbarhed af cobas® EBV	30
Performance for cobas® EBV	31
Yderligere oplysninger	34
Vigtige testfunktioner	34
Symboler	35
Teknisk support	36
Producent og importør	36
Varemærker og patenter	36
Copyright	36
Referencer	37
Dokumentrevision	38

Anvendelse

cobas® EBV er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikationstest til kvantificering af Epstein-Barr-virus (EBV) DNA i humant EDTA-plasma på cobas® 5800/6800/8800-systemerne.

cobas® EBV er beregnet som en hjælp ved diagnosticering og behandling af EBV hos transplanterede patienter. Hos patienter, der overvåges for EBV, kan man bruge serielle DNA-målinger til indikation af behovet for eventuelle behandlingsændringer og til vurdering af virusresponsen på behandlingen.

Resultaterne fra cobas® EBV skal fortolkes på baggrund af alle relevante kliniske og laboratoriemæssige fund.

Oversigt og forklaring af testen

Baggrund

Transplanterede patienter har en øget risiko for at få flere virus- og bakterieinfektioner med dertilhørende øget sandsynlighed for alvorlige, negative sundhedsfølgevirkninger for gruppen af transplanterede patienter sammenlignet med den generelle sunde befolkningsgruppe. Denne øgede risiko skyldes delvist den reducerede immunsystemfunktion pga. den immunsupprimerende medicin, som transplanterede patienter får for at reducere risikoen for transplantatafstødning.^{1,2}

EBV tilhører herpesvirusfamilien. Det er en dobbeltstrengt, kappebærende DNA-virus (deoxyribonukleinsyrevirus) (~172 kb). Der er defineret to EBV-hovedgenotyper – type 1 og type 2 – ud fra forskellene i EBNA-2-genet. EBV-infektioner hos mennesker er meget almindelige; mere end 90 % af alle voksne er smittet med en latent infektion. EBV er årsag til infektiøs mononukleose hos en undergruppe af nyligt inficerede unge og voksne og er forbundet med forskellige typer cancer, herunder nasofaryngealt karcinom, Burkitts lymfom og Hodgkins lymfom. EBV kan være årsag til lymfoproliferativ sygdom hos personer med medfødt eller erhvervet immundefekt, herunder transplanterede patienter og patienter med HIV/AIDS (human immundefektvirus/erhvervet immundefekt syndrom).³

Hos transplanterede patienter kan EBV være årsag til sygdom enten via reaktivering af latent virus fra B-hukommelses-celler eller via en ny primær infektion, særligt hos transplanterede EBV-negative patienter, der får transplantater fra EBV-positive donorer.³ For sådanne patienter er den mest alvorlige form for EBV-relateret sygdom PTLD (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder), der skyldes ukontrolleret spredning af lymfocytter, typisk B-celler.⁴ Samlet set er > 70 % af tilfældene af PTLD blandt transplanterede patienter relateret til EBV-infektion. Der er størst risiko for PTLD i løbet af de første år efter en transplantation, og > 90 % af de tilfælde af PTLD, der forekommer i denne periode, er relateret til EBV. Op til 20 % af de tilfælde af PTLD, der forekommer efter det første år efter transplantationen, er EBV-negative.^{4,5}

Risikofaktorerne ved tidlig forekomst af PTLD inkluderer de EBV-negative patienters serostatus ved transplantationen, yngre alder, eksponering for lymfocyt-nedbrydende antistoffer og typen af transplanteret organ.^{5,6}

Tidlig identifikation af primære EBV-infektioner og monitorering af DNA-niveauet kan bidrage til hurtig behandlingsmæssig intervention for at forhindre progression til EBV-relateret sygdom. Retningslinjerne anbefaler regelmæssig EBV-monitorering ved hjælp af kvantitative nukleinsyretest (NAT), særligt for transplanterede EBV-negative patienter i højrisikogruppen.^{4,5} Selvom den præcise medicinske relevante virusgrænse stadig er til debat pga. variabilitet mellem analyserne, synes konceptet med den kritiske grænse at være validt og er beskrevet i undersøgelser af den naturlige historik, der viser, at højere EBV DNA-niveauer korrelerer med øget risiko for udviklingen af EBV-sygdom og PTLD.^{4,5,7}

Der er brugt både plasma- og fuldblodsprøvetyper til EBV-test, men der synes at være bevis for, at plasma er mere specifik til detektion af PTLD.^{4,5,7,8}

Almindelige behandlingsmæssige interventioner for at reducere EBV DNA-niveauer og forhindre forekomsten af PTLD inkluderer reduktion af doserne af immunsupprimerende medicin samt behandling med B-celle-nedbrydende antistoffer.⁷ Forebyggende behandling for at reducere EBV DNA-niveauer vil være succesfuld for de fleste patienter, selvom op til 20 % af patienterne stadig vil kunne udvikle PTLD, særligt dem, hvor der er gået mere end et år efter transplantationen.⁷

De fleste laboratorietest til EBV-kvantificering er ikke standardiseret, hvilket har resulteret i variabilitet mellem laboratorier og analyser, hvad angår DNA-niveauresultater, og udelukker muligheden for sammenligning af de DNA-niveauer, der er genereret af de forskellige laboratorier og test.⁷ For at imødekomme dette problem har WHO skabt en international standard for EBV-kvantificering, der giver mulighed for rapportering af standardiserede test i IE/ml.⁹ Formel vurdering af reproducerbarheden og validiteten af EBV DNA-niveauer er af afgørende betydning for at sikre konsistente resultater på tværs af laboratorier for at forbedre den kliniske behandling af patienter, der har en øget risiko for at udvikle EBV-relaterede sygdomme og PTLD.

Begrundelse for NAT-test

EBV-serologier for donor og den transplanterede patient bestemmes før transplantation som en hjælp til at bestemme en transplanteret patients risiko for EBV-relaterede komplikationer, men serologi er ikke tilstrækkelig sensitiv eller præcis til monitorering af patienter efter transplantationen. EBV-dyrkningsmetoder er langsomme og har dårlig prædiktiv værdi i denne opsætning. Direkte detektion af EBV DNA med real-time PCR tilbyder potentielt et bredt dynamisk område, præcision samt høj sensitivitet og specificitet.

Forklaring af testen

cobas® EBV er en kvantitativ test, som køres på cobas® 5800/6800/8800-systemerne. cobas® EBV giver mulighed for detektion og kvantificering af EBV DNA i EDTA-plasma fra inficerede patienter. Virusbelastningen kvantificeres mod en ikke-EBV DNA-kvantificeringsstandard (DNA-QS), som tilsættes i hver prøve under prøvebehandlingen. DNA-QS fungerer også som overvågning af hele prøveforberedelsen og PCR-amplifikationsprocessen. Derudover bruger testen tre eksterne kontroller: en høj titer-positiv, en lav titer-positiv og en negativ kontrol. De høje og lave positive eksterne kontroller fremstilles med fortynding af stammemateriale med en titer, der er sporbar til 1. internationale WHO-standard for EBV (NIBSC-kode: 09/260). Hver kalibrering af amplifikations-/detektionskitlot er sporbar til 1. internationale WHO-standard for EBV (NIBSC-kode: 09/260).

Principper for proceduren

cobas® EBV er baseret på en fuldt automatiseret prøveforberedelse (ekstrahering af nukleinsyrer og oprensning) efterfulgt af PCR-amplifikation og detektion. cobas® 5800-systemet er udviklet som ét integreret instrument. cobas® 6800/8800-systemerne består af prøveforsyningsmodulet, transfermodulet, processeringsmodulet og analysemodulet. Automatiseret dataadministration udføres ved hjælp af cobas® 5800-systemets eller cobas® 6800/8800-systemernes software, som tilknytter testresultater til alle test som enten "Target Not Detected", EBV DNA påvist < LLoQ (nedre kvantificeringsgrænse), EBV DNA påvist > ULoQ (øvre kvantificeringsgrænse) eller en værdi i det lineære interval $LLoQ < x < ULoQ$. Resultaterne kan gennemses direkte på systemskærmen, eksporteres eller udskrives i en rapport.

Nukleinsyrer fra patientprøver og tilsatte lambda-DNA-QS-molekyler ekstraheres samtidigt. De virale nukleinsyrer frigives derefter ved tilsætning af proteinase og lysisreagens i prøven. De frigivne nukleinsyrer binder sig til silicium-overfladen på de tilsatte magnetiske glaspartikler. Ubundne stoffer og urenheder, som f.eks. denaturerede proteiner, cellerester og potentielle PCR-hæmmere, fjernes efterfølgende med vaskereagenstrin, og de oprensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glaspartikler med elueringsbuffer ved forhøjet temperatur.

Selektiv amplifikation af target-nukleinsyren fra prøven opnås ved brug af en dual target-virus-specifik metode baseret på de bedst konserverede områder i EBV, der findes i EBV EBNA-1-genet og EBV BMRF-genet. Selektiv amplifikation af DNA-QS opnås ved brug af sekvensspecifikke forward og reverse primere, som vælges for ikke at have nogen homologi med EBV-genomet. Der anvendes et termostabilt DNA-polymerase-enzym til amplifikation. Target- og DNA-QS-sekvenserne amplificeres samtidigt ved hjælp af en universel PCR-amplifikationsprofil med foruddefinerede temperaturtrin og cyklusantal. Master mix'et indeholder deoxyuridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoxythymidin-trifosfat (dTTP), som inkorporeres i det nyligt syntetiserede DNA (amplikon).¹⁰⁻¹² Ethvert kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kørsler elimineres af AmpErase-enzymet, som er inkluderet i PCR-mixet, ved opvarmning under den første termiske cyklus. Nyligt dannet amplikon elimineres dog ikke, da AmpErase-enzymet inaktiveres, når det udsættes for temperaturer over 55 °C.

cobas® EBV master mix indeholder to detektionsprober, der er specifikke for EBV-targetsekvenser, og én specifik for DNA-QS. Proberne er mærket med target-specifikke fluorescerende rapportfarvestoffer, hvilket giver mulighed for samtidig detektion af EBV-target og DNA-QS i to forskellige targetkanaler.^{13, 14} Fluorescenssignalet i de intakte prober undertrykkes af quencherfarvestoffet. Under PCR-amplifikationstrinnet medfører hybridiseringen af proben til de specifikke enkeltstrengede DNA-templates en kløvning vha. 5'-til-3'-nukleaseaktiviteten i DNA-polymerasen, hvilket resulterer i separation af rapport- og quencherfarvestofferne og derved generering af et fluorescenssignal. For hver PCR-cyklus genereres øgede mængder af kløvede prober, og det samlede signal fra rapportfarvestoffet forøges tilsvarende. Der opnås real-time detektion og diskrimination af PCR-produkter ved at måle fluorescensen i de frigivne rapportfarvestoffer for virustargets og DNA-QS.

Reagenser og materialer

cobas® EBV-reagenser og -kontroller

De medfølgende materialer til cobas® EBV findes i Tabel 1. Nødvendige men ikke medfølgende materialer findes i Tabel 2 til og med Tabel 4 samt Tabel 8 til og med Tabel 9.

Alle uåbnede reagenser og kontroller skal opbevares som anbefalet i Tabel 1 til Tabel 4.

Tabel 1 cobas® EBV

cobas® EBV

Opbevares ved 2-8 °C.

Kassette med 192 tests (P/N 09040943190)





Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit 192 test
Proteinaseopløsning (PASE)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinase, glycerol EUH210: Sikkerhedsdatablad kan på anmodning rekvireres. EUH208: Indeholder subtilisin fra <i>Bacillus subtilis</i> . Kan udløse allergisk reaktion.	22,3 ml
DNA-quantificeringsstandard (DNA QS)	Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % ikke-EBV DNA-konstruktion indeholdende ikke-EBV-primerbinding og et unikt probeområde (ikke-infektøs DNA), < 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffer (EB)	Tris-buffer, 0,2 % methyl-4 hydroxybenzoat	21,2 ml
Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
EBV Master Mix-reagens 2 (EBV MMX-R2)	Tricinbuffer, kaliumacetat, < 18 % dimethylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01 % upstream- og downstream-EBV-primere, < 0,01 % kvantificeringsstandard forward og reverse primere, < 0,01 % fluorescensmærkede oligonukleotidprober, der er specifikke for EBV og EBV-quantificeringsstandard, < 0,01 % oligonukleotid aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase, < 0,10 % AmpErase-enzym (uracil-N-glycosylase) (mikrobielt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

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

Opbevares ved 2-8 °C

Til brug på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere (P/N 09040951190)

Til brug på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4 (P/N 08688214190 eller P/N 09040951190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
EBV/BKV lav positiv kontrol (EBV/BKV L(+))C)	< 0,001 % syntetisk (plasmid) EBV DNA indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkappe, normalt humant plasma, EBV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder <0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H412: Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurennet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmodtagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).
EBV/BKV høj positiv kontrol (EBV/BKV H(+))C)	< 0,001 % syntetisk (plasmid) EBV DNA indkapslet i Lambda-bakteriofag proteinkappe, normalt humant plasma, EBV DNA, som ikke kan påvises ved hjælp af PCR-metoder <0,1 % ProClin® 300-konserveringsmiddel**	4 ml (8 × 0,5 ml)	  ADVARSEL H317: Kan forårsage allergisk hudreaktion. H412: Skadelig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. P261: Undgå indånding af pulver/røg/gas/tåge/damp/spray. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Brug beskyttelseshandsker. P333 + P313: Ved hudirritation eller udslæt: Søg lægehjælp. P362 + P364: Forurennet tøj tages af og vaskes, før det bruges igen. P501: Indholdet/holderen bortskaffes til et godkendt affaldsmodtagelsesanlæg. 55965-84-9 Reaktionsmasse på: 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on og 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farlig substans eller blanding.

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

Opbevares ved 2-8 °C


Til brug på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere (P/N 09051953190)

Til brug på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4 (P/N 07002238190 eller P/N 09051953190)

Komponenter i kittet	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Tris-buffer, < 0,1 % natriumazid, EDTA, 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk)	16 ml (16 × 1 ml)

cobas® omni-reagenser til prøveforberedelse

Tabel 4 cobas® omni-reagenser til prøveforberedelse

Reagenser	Indholdsstoffer i reagenser	Antal pr. kit	Sikkerhedssymbol og advarsel*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiske glaspartikler, Tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	480 test	Ikke relevant
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buffer, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ikke relevant
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Opbevares ved 2-8 °C (P/N 06997538190)	43 % (w/w) guanidinthiocyanat**, 5 % (w/v) polidocanol**, 2 % (w/v) dithiothreitol**, natriumcitratdihydrat	4 × 875 ml	 <p>FARE</p> <p>H302 + H332: Farlig ved indtagelse eller indånding. H314: Forårsager svære ætsninger af huden og øjenskader. H411: Giftig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger. EUH032: Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre. P273: Undgå udledning til miljøet. P280: Bær beskyttelseshandsker/beskyttelsestøj/øjensbeskyttelse/ansigtsbeskyttelse/høreværn. P303 + P361 + P353: VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl huden med vand. P304 + P340 + P310: VED INDÅNDING: Flyt personen til et sted med frisk luft og sørg for, at vejtrækningen lettes. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØJNENE: Skyl forsigtigt med vand i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser, hvis dette kan gøres let. Fortsæt skylning. Ring omgående til en GIFTINFORMATION/læge. P391: Udslip opsamles. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Opbevares ved 15-30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % methyl-4 hydroxybenzoat	4,2 l	Ikke relevant

* Produktsikkerhedsmærkningen følger primært EU GHS-retningslinjerne.

** Biologisk farlig substans eller blanding.

Krav til opbevaring af reagenser

Reagenser skal opbevares og håndteres som angivet i Tabel 5, Tabel 6 og Tabel 7.

Når reagenserne ikke er indsat på **cobas®** 5800-systemet eller **cobas®** 6800/8800-systemerne, skal de opbevares ved den temperatur, der er angivet i Tabel 5.

Tabel 5 Opbevaring af reagenser (når reagenset ikke er på systemet)

Reagens	Opbevaringstemperatur
cobas® EBV	2-8 °C
cobas® EBV/BKV Control Kit	2-8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2-8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15-30 °C

Krav til håndtering af reagenser for **cobas®** 5800-systemet eller **cobas®** 6800/8800-systemerne

Reagenser, der er indsat på **cobas®** 5800-systemet eller **cobas®** 6800/8800-systemerne, opbevares ved de relevante temperaturer, og deres udløbsdato overvåges og håndhæves af systemet. Systemet giver kun mulighed for brug af reagenserne, hvis alle de betingelser for reagenshåndtering, der vist i Tabel 6, Tabel 7 og Tabel 8, overholdes. Systemet forhindrer automatisk brugen af udløbne reagenser. Oplysninger om resterende holdbarhed for åbent kit og antal anvendelser af kittet til analysespecifikke reagenser er tilgængeligt via systemets brugerinterface.

Tabel 6 Udløbsbetingelser for reagenser som overvåget og håndhævet af **cobas®** 5800-systemet

Reagens	Holdbarhed for åbent kit	Antal anvendelser af kit	Holdbarhed på systemet
cobas® EBV	90 dage fra første brug	40	36 dage fra indsætning
cobas® EBV/BKV Control Kit	engangsflaske*	8	36 dage fra indsætning
cobas® Buffer Negative Control Kit	engangsflaske	16	36 dage fra indsætning

Tabel 7 Udløbsbetingelser for reagenser som overvåget og håndhævet af **cobas®** 6800/8800-systemerne

Reagens	Holdbarhed for åbent kit	Antal anvendelser af kit	Holdbarhed på systemet (uden for køleskab på systemet)
cobas® EBV	90 dage fra første brug	40	40 timer
cobas® EBV/BKV Control Kit	engangsflaske	8	8 timer
cobas® Buffer Negative Control Kit	engangsflaske	16	10 timer

Tabel 8 viser holdbarheden for et åbent kit med **cobas® omni**-reagenser. Før hver kørsel bekræfter systemet holdbarheden for det åbne kit og sikrer tilstrækkeligt fyldningsvolumen. Disse reagenser har derfor ikke fået tildelt et antal anvendelser af kit eller en holdbarhed på systemet.

Tabel 8 Udløbsbetingelser for **cobas® omni**-reagenser som overvåget og håndhævet af **cobas®** 5800/6800/8800-systemerne

Reagens	Holdbarhed for åbent kit
cobas® omni Lysis Reagent	30 dage fra indsætning
cobas® omni MGP Reagent	30 dage fra første brug
cobas® omni Specimen Diluent	30 dage fra indsætning
cobas® omni Wash Reagent	30 dage fra indsætning

Yderligere påkrævede materialer til **cobas®** 5800/6800/8800-systemerne

Tabel 9 Materialer til brug på **cobas®** 5800/6800/8800-systemerne

Materiale	P/N
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190

Tabel 10 Forbrugsartikler til brug på **cobas®** 5800-systemet*

Materiale
cobas® omni Processing Plate 24
cobas® omni Liquid Waste Plate 24
cobas® omni Amplification Plate 24
Pipettespids CORE TIPS med filter, 1 ml
Pipettespids CORE TIPS med filter, 300 µl
cobas® omni Liquid Waste Container
Pose til fast affald eller pose til fast affald med indsats
16-positions rør-S-carrier, komplet
5-positions rack-carrier

*Se brugerassistancen til **cobas®** 5800-systemet for oplysninger om varenumre

Tabel 11 Forbrugsartikler til brug på **cobas®** 6800/8800-systemerne*

Materiale
cobas® omni Processing Plate
cobas® omni Amplification Plate
cobas® omni Pipette Tips
cobas® omni Liquid Waste Container
Pose til fast affald og beholder til fast affald eller pose til fast affald med indsats og kitskuffe

*Se brugerassistancen til **cobas®** 6800/8800-systemerne for oplysninger om varenumre

Påkrævede instrumenter og software

cobas® 5800-softwaren, **cobas®** 6800/8800-softwaren og **cobas®** EBV-analysepakken (ASAP) til **cobas®** 5800/6800/8800-systemerne skal være installeret.

For **cobas®** 5800- og **cobas®** 6800/8800-systemernes software 2.0 eller nyere følger x800 Data Manager-softwaren og pc'en (eller serveren) med systemet.

For **cobas®** 6800/8800-systemerne, softwareversion 1.4 følger IG-serveren (Instrument Gateway-serveren) med systemet.

Tabel 12 Instrumenter

Udstyr	P/N
cobas® 5800-system	08707464001
cobas® 6800-system	05524245001 og 09575154001
cobas® 8800-system	05412722001 og 09575146001
Prøveforsyningsmodul til cobas® 6800/8800-systemerne	06301037001 og 09936882001

Se brugerassistancen til **cobas®** 5800-systemet eller **cobas®** 6800/8800-systemerne for at få yderligere oplysninger.

Bemærk! Kontakt den lokale Roche-repræsentant for at få en detaljeret ordreliste til primære og sekundære prøverør, til prøveracks, racks til clottede spidser og rackbakker, der er godkendt på instrumenterne.

Krav til forholdsregler og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som ved alle testprocedurer er det vigtigt med god laboratoriepraksis, for at analysen skal kunne fungere korrekt. På grund af testens høje sensitivitet skal man være omhyggelig med at undgå, at reagenser og amplifikationsblandinger kontamineres.

- Kun til *in vitro*-diagnostik brug.
- **cobas® EBV** er ikke blevet evalueret til brug som en screeningstest for tilstedeværelsen af EBV i blod eller blodprodukter.
- Alle patientprøver skal håndteres som smittefarligt materiale ved brug af gode laboratorieprocedurer som dem, der er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{15, 16} Denne procedure må kun udføres af medarbejdere, der er uddannet i håndtering af smittefarligt materiale og i brugen af **cobas® EBV** og **cobas® 5800/6800/8800**-systemerne.
- Alt materiale, der stammer fra mennesker, skal betragtes som potentielt smittefarligt og skal håndteres med generelle sikkerhedsforanstaltninger. Hvis der spildes materiale, skal det berørte område straks desinficeres med en nyfremstillet 0,5 % opløsning af natrium- eller kaliumhypoklorit i destilleret eller deioniseret vand, eller de relevante procedurer for laboratoriet følges.
- **cobas® EBV/BKV Control Kit** indeholder plasma, der stammer fra humant blod. Kildematerialet er blevet testet ved hjælp af PCR-metoder og viste acceptable spor af lave niveauer af EBV DNA. Ingen kendte testmetoder kan helt udelukke, at produkter, der stammer fra humant blod, kan overføre smitstoffer.
- **Fuldblod eller andre prøver, der er opbevaret i primære rør, må ikke nedfryses.**
- Brug kun medfølgende eller specificerede forbrugsartikler for at sikre testens optimale performance.
- Der kan rekvireres sikkerhedsdatablade (SDS'er) ved henvendelse til den lokale Roche-repræsentant.
- Følg de angivne procedurer og retningslinjer nøje, så testen udføres korrekt. Eventuelle afvigelser fra procedurerne og retningslinjerne kan påvirke den optimale performance af testen.
- Der kan forekomme falsk-positive resultater, hvis krydskontaminering ikke kontrolleres tilstrækkeligt under håndtering og behandling af prøver.
- Rengør med egnet laboratorierengøringsmiddel og vand, hvis der spildes væske, som indeholder guanidinhydroklorid. Hvis den spildte væske indeholder potentielt smittefarlige stoffer, skal det berørte område **FØRST** rengøres med laboratorierengøringsmiddel og vand og derefter med 0,5 % natrium- eller kaliumhypoklorit.
- Da > 90 % af alle voksne er kroniske bærere af EBV og kan udskille op til 10⁸ EBV-kopier/ml i deres spyt samt på grund af den høje sensitivitet i analysen, er det vigtigt at implementere tilstrækkelige kontrolforanstaltninger mod kontaminering på laboratorierne.¹⁷
- Informer den lokale kompetente myndighed og producent om eventuelle alvorlige hændelser, der måtte opstå ved brug af denne analyse.

Håndtering af reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i overensstemmelse med god laboratoriepraksis for at undgå krydskontaminering af prøver eller kontroller.
- Inspicer hver reagenskassette, diluent, lysisreagens og vaskereagens visuelt før brug for at sikre, at der ikke er tegn på utætheder. Materialet må ikke anvendes til test, hvis der er tegn på utætheder.
- **cobas® omni** Lysis Reagent indeholder guanidinthiocyanat, der er et potentielt farligt kemikalie. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger.
- **cobas® EBV**-testkit, **cobas® omni** MGP Reagent og **cobas® omni** Specimen Diluent indeholder natriumazid som konserveringsmiddel. Undgå, at hud, øjne og slimhinder kommer i kontakt med reagenser. Ved kontakt skylles straks med rigelige mængder vand. Ellers kan der opstå ætsninger. Hvis disse reagenser spildes, fortyndes der med vand, før de tørres op.
- **cobas® omni** Lysis Reagent, som indeholder guanidinthiocyanat, må ikke komme i kontakt med en natrium- eller kaliumhypokloritopløsning. Denne blanding kan danne en meget giftig gas.
- Alt materiale, der har været i kontakt med prøver og reagenser, skal bortskaffes i overensstemmelse med nationale, regionale og lokale bestemmelser.

God laboratoriepraksis

- Brug ikke mundpipettering.
- Der må ikke spises, drikkes eller ryges i de angivne arbejdsområder.
- Anvend beskyttelseshandsker, laboratoriekitler og øjenbeskyttelse ved håndtering af prøver og reagenser. Handskerne skal skiftes mellem håndteringen af prøver og **cobas® EBV**-kits, EBV/BKV lav positiv kontrol (EBV/BKV L(+))C), EBV/BKV høj positiv kontrol (EBV/BKV H(+))C), **cobas® Buffer Negative Control** (BUF (-) C) og **cobas® omni**-reagenser for at forhindre kontaminering. Undgå at kontaminere handsker ved håndtering af prøver og kontroller.
- Vask hænderne grundigt efter håndtering af prøver og kitreagenser og efter aftagning af handskerne.
- Rengør og desinficer alle arbejdsflader i laboratoriet grundigt med blegemiddel fortyndet med destilleret eller deioniseret vand til en 0,5 % opløsning af natrium- eller kaliumhypoklorit. Opløsningen skal være nyfremstillet. Tør overfladen efter med 70 % ethanol.
- Hvis der spildes materiale på **cobas® 5800**- eller **cobas® 6800/8800**-instrumentet, skal anvisningerne i bruger-assistancen til **cobas® 5800**- eller **cobas® 6800/8800**-systemerne følges for korrekt rengøring og dekontaminering af instrumentoverfladerne.

Indsamling, transport og opbevaring af prøver

Bemærk! Alle prøver og kontroller skal håndteres som potentielt smittefarlige.

Opbevar alle prøver ved de angivne temperaturer.

Prøveholdbarhed påvirkes af forhøjede temperaturer.

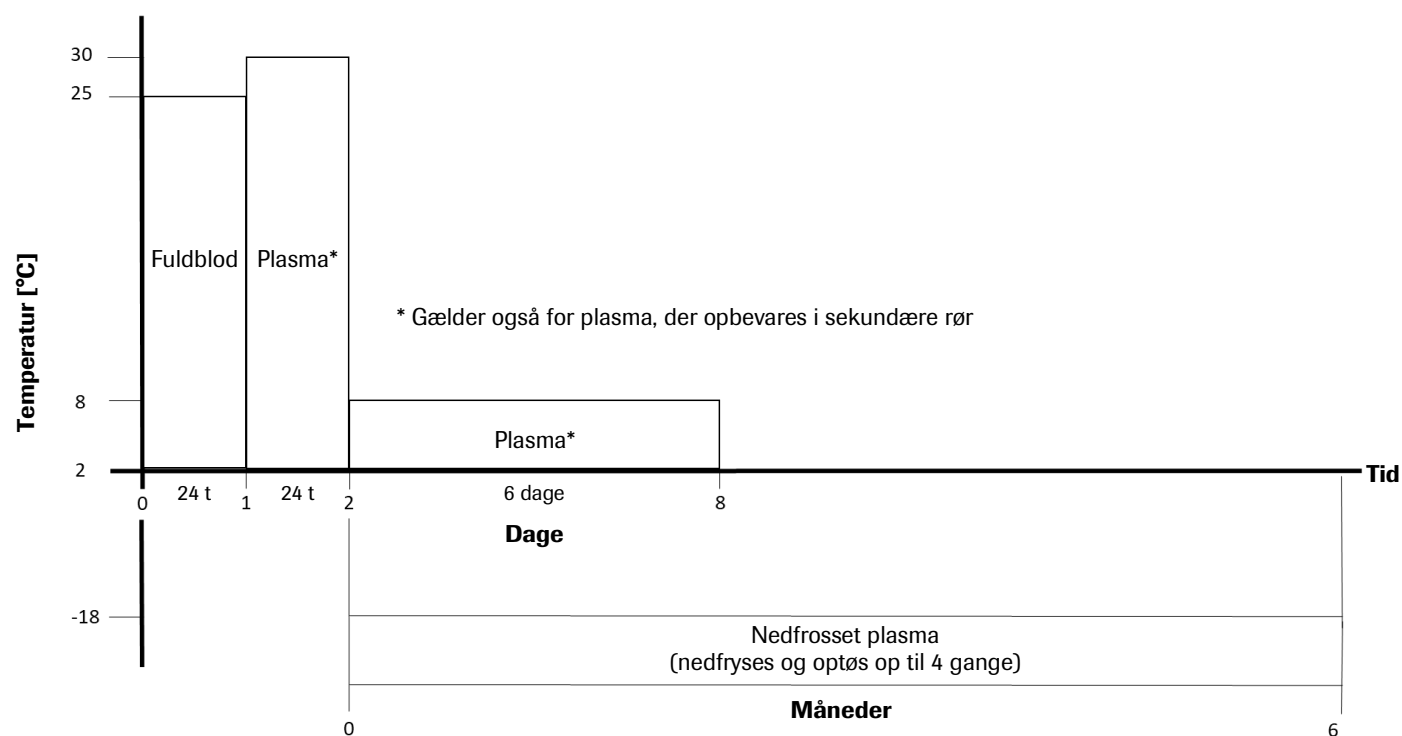
Hvis der benyttes frosne prøver i sekundære rør, skal prøverne placeres ved stuetemperatur (15-30 °C), indtil de er fuldstændigt optøede, og derefter blandes kort (f.eks. på en vortex-mixer i 3-5 sekunder) og centrifugeres for at samle hele prøvevolumen i bunden af røret.

Hvis der er en potentiel risiko for, at cellerne er blevet resuspenderet i plasmaet efter centrifugeringen, skal man overveje at foretage en gencentrifugering før behandlingen på instrumentet.

Prøver

- Fuldblod skal indsamles i BD Vacutainer® PPT™-rør (Plasma Preparation Tube) til molekulære diagnosticerings-testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel. Følg instruktionerne fra producenten af blodprøvetagningsrøret. Se Figur 1.
- Fuldblod, der er indsamlet i BD Vacutainer® PPT™ (Plasma Preparation Tubes) til molekulære diagnosticerings-testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulerende middel, kan opbevares og/eller transporteres i op til 24 timer ved 2-25 °C før forberedelse af plasma. Der skal foretages centrifugering i henhold til producentens anvisninger.
- Ved separation kan plasmaprøver opbevares i 24 timer ved 2-30 °C i primære eller sekundære rør, efterfulgt af:
 - Opbevaring i primære eller sekundære rør i op til 6 dage ved 2-8 °C.
 - Opbevaring i sekundære rør i op til 6 måneder ved ≤ -18 °C.
- Plasmaprøver kan holde op til fire nedfrysninger/optøninger, når de nedfryses til ≤ -18 °C.

Figur 1 Prøveopbevaringsforhold



- Hvis prøverne skal sendes, skal de pakkes og mærkes i overensstemmelse med de gældende nationale og/eller internationale bestemmelser for transport af prøver og ætiologiske stoffer.

Brugsanvisning

Procedurebemærkninger

- Brug ikke **cobas**® EBV-reagenser, **cobas**® EBV/BKV Control Kit, **cobas**® Buffer Negative Control Kit eller **cobas**® omni-reagenser efter deres udløbsdatoer.
- Genanvend ikke forbrugsartikler. De er kun beregnet til engangsbrug.
- **cobas**® EBV kan køres med et minimumsprøvevolumen på 350 µl, hvoraf 200 µl processeres.

Kørsel af **cobas**® EBV på **cobas**® 5800/6800/8800-systemerne

- Betjeningen af instrumentet er beskrevet i detaljer i brugerassistance til **cobas**® 5800-systemet eller **cobas**® 6800/8800-systemerne.
- Se brugerassistancen til **cobas**® 5800-systemet eller **cobas**® 6800/8800-systemerne for at få oplysninger om korrekt vedligeholdelse af instrumenter.
- Kontrollér, at prøvens stregkodeetiketter på prøverørene er synlige gennem åbningen i siden af de pågældende RD5- eller MPA-prøverack. Se brugerassistancen til **cobas**® 5800-systemet eller **cobas**® 6800/8800-systemerne for at få oplysninger om de korrekte stregkodespecifikationer og yderligere oplysninger om indsætning af prøverørene.

Figur 2 cobas® EBV-testprocedure på cobas® 5800-systemet

1	Log på systemet
2	Indsæt prøver i systemet: <ul style="list-style-type: none">• Indsæt prøveracks i systemet• Systemet forberedes automatisk• Bestil test
3	Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet: <ul style="list-style-type: none">• Indsæt de(n) testspecifikke reagenskassette(r)• Indsæt miniracks til kontroller• Indsæt processeringsspidser• Indsæt elueringsspidser• Indsæt processeringsplader• Indsæt plader til flydende affald• Indsæt amplifikationsplader• Indsæt MGP-kassette• Genopfyld prøvediluent• Genopfyld lysisreagens• Genopfyld vaskereagens
4	Start kørslen ved at vælge knappen til "Start processing" (Start processering) i brugerinterfacet. Alle efterfølgende kørsler starter automatisk, hvis de ikke udsættes manuelt
5	Gennemse og eksportér resultater
6	Fjern og sæt om nødvendigt låg på de prøverør, der opfylder det påkrævede mindstevolumen, til fremtidig brug Rengør instrumentet: <ul style="list-style-type: none">• Udtag tomme miniracks til kontroller• Udtag tom(me) testspecifik(ke) reagenskassette(r)• Tøm skuffe til amplifikationsplader• Tøm flydende affald• Tøm fast affald

Figur 3 cobas® EBV-testprocedure på cobas® 6800/8800-systemerne

1	Log på systemet Tryk på Start for at forberede systemet Bestil test
2	Genopfyld reagenser og forbrugsartikler som angivet af systemet: <ul style="list-style-type: none">• Indsæt den testspecifikke reagenskassette• Indsæt kontrolkassetter• Indsæt pipettespidser• Indsæt processeringsplader• Indsæt MGP-reagens• Indsæt amplifikationsplader• Genopfyld prøvediluent• Genopfyld lysisreagens• Genopfyld vaskereagens
3	Indsæt prøver i systemet: <ul style="list-style-type: none">• Indsæt prøverackene og rackene til clottede spidser i prøveforsyningsmodulet• Bekræft, at prøverne er blevet accepteret i transfermodulet
4	Start kørslen ved at vælge knappen til manuel start (Start manually) i brugerinterfacet, eller få den til at starte automatisk efter 120 minutter, eller hvis batchen er fuld
5	Gennemse og eksportér resultater
6	Fjern og sæt om nødvendigt låg på de prøverør, der opfylder det påkrævede mindstevolumen, til fremtidig brug Rengør instrumentet: <ul style="list-style-type: none">• Udtag tomme kontrolkassetter• Tøm skuffe til amplifikationsplader• Tøm flydende affald• Tøm fast affald

Resultater

cobas® 5800/6800/8800-systemerne beregner automatisk EBV DNA-koncentrationen for prøverne og kontrollerne. EBV DNA-koncentration er udtrykt i internationale enheder pr. milliliter (IE/ml).

Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere

- Der behandles én cobas® Buffer negativ kontrol [(-) Ctrl] og to cobas® EBV/BKV positive kontroller, en lav positiv kontrol [EBV/BKV L(+)] og en høj positiv kontrol [EBV/BKV H(+)] mindst hver 72. time og med hvert nyt kitlot. Positive og/eller negative kontroller kan planlægges til at udføres oftere på baggrund af laboratorieprocedurer og/eller lokale bestemmelser.
- Resultaterne af kontrollerne vises i appen "Controls".
- I softwaren og/eller rapporten skal der kontrolleres for flagmarkeringer for at sikre validiteten af de tilsvarende testresultater (se brugerassistancen til x800 Data Manager for en "liste over flagkoder").
- Kontroller er markeret med "Valid" i kolonnen "Control result" (Kontrolresultat), hvis det pågældende target for kontrollerne rapporteres som værende validt. Kontroller er markeret med "Invalid" i kolonnen "Control result", hvis det pågældende target for kontrollerne rapporteres som værende invalidt.
- Kontroller, der er markeret med "Invalid", viser et flag i kolonnen "Flags". Der er flere oplysninger om, hvorfor kontrollen rapporteres som invalid, herunder oplysninger om markeringer, i detaljevisningen.
- Hvis én af kontrollerne er invalid, skal testen af alle kontroller og alle tilhørende prøver gentages.

Resultater valideres automatisk af instrumentsoftwaren på baggrund af kontrolresultaterne.

Bemærk! cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere leveres med standardindstillingen til kørsel af et sæt kontroller (positive og negative) med hver kørsel men kan konfigureres til at udføres med længere intervaller op til hver 72. time på baggrund af laboratorieprocedurer og/eller lokale bestemmelser. Kontakt en servicetekniker fra Roche og/eller Roches tekniske kundesupport for at få flere oplysninger.

Kvalitetskontrol og validitet af resultater på cobas® 6800/8800-systemerne, softwareversion 1.4

- Der behandles én cobas® Buffer negativ kontrol [(-) Ctrl] og to cobas® EBV/BKV positive kontroller, en lav positiv kontrol [EBV/BKV L(+)] og en høj positiv kontrol [EBV/BKV H(+)] med hver batch.
- I softwaren og/eller rapporten kontrolleres for markeringer og deres tilhørende resultater for at sikre, at batchen er valid.
- Alle flag beskrives i brugerassistance til cobas® 6800/8800-systemerne.
- Batchen er valid, hvis der ingen flag vises for alle kontrollerne. Hvis batchen er invalid, er det påkrævet at gentage testen af hele batchen.

Resultater valideres automatisk af instrumentsoftwaren på baggrund af kontrolresultaterne.

Kontrolmarkeringer på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4

Tabel 13 Kontrolmarkeringer for negative og positive kontroller

Negativ kontrol	Flag	Resultat	Fortolkning
(-) Ctrl	Q02 (Kontrolbatch mislykkedes)	Invalid	Et invalidd resultat eller det beregnede titerresultat for den negative kontrol er ikke negativt.
Positiv kontrol	Flag	Resultat	Fortolkning
EBV/BKV L (+) C	Q02 (Kontrolbatch mislykkedes)	Invalid	Et invalidd resultat, eller det beregnede titerresultat for den lave positive kontrol er ikke inden for det tildelte interval.
EBV/BKV H (+) C	Q02 (Kontrolbatch mislykkedes)	Invalid	Et invalidd resultat, eller det beregnede titerresultat for den høje positive kontrol er ikke inden for det tildelte interval.

Fortolkning af resultater for cobas® 5800/6800/8800-systemerne

For en valid batch skal hver enkelt prøve kontrolleres for markeringer i cobas® 5800- og cobas® 6800/8800-systemernes software og/eller -rapporter. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- En valid batch kan indeholde både valide og invalide prøveresultater.

Tabel 14 Target-resultater til individuel target-resultatfortolkning

Resultater	Fortolkning
Target Not Detected	EBV DNA ikke påvist. Rapportér resultater som "EBV ikke påvist".
< Titer Min ^a	Den beregnede titer er under den lave kvantificeringsgrænse (LLoQ) for analysen. Rapportér resultaterne som "EBV påvist, under (titer min.)". Titer min. = 35,0 IE/ml
Titer	Det beregnede titerresultat er inden for det lineære område af analysen – større end eller lig med titer min. og mindre end eller lig med titer maks. Rapportér resultater som "(Titer) i EBV påvist".
> Titer Max ^b	Den beregnede titer er over den øvre kvantificeringsgrænse (ULoQ) for analysen. Rapportér resultaterne som "EBV påvist, større end (titer maks.)". Titer maks. = 1,0E+08 IE/ml

^a Prøveresultater < Titer Min (target påvist < LLoQ) skal fortolkes i sammenhæng med andre kliniske data og bør ikke være det eneste grundlag for beslutninger ifm. behandlingen.

^b Prøveresultat > Titer Max henviser til EBV-positive prøver, der er påvist med titre over den øvre grænse for kvantificering (ULoQ). Hvis der ønskes et kvantitativt resultat, skal den oprindelige prøve fortyndes med EBV-negativt humant EDTA-plasma, og testen gentages. Multipliser det rapporterede resultat med fortyndingsfaktoren.

Fortolkning af resultater på cobas® 5800-systemet og cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 2.0 eller nyere

Resultaterne af prøverne vises i appen "Results" i softwaren.

For en valid kontrolbatch skal hver enkelt prøve kontrolleres for flag i softwaren og/eller rapporten. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- Prøver, der er tilknyttet en valid kontrolbatch, vises som "Valid" i kolonnen "Control result" (Kontrolresultat), hvis alle target-resultater for kontrollen rapporteres som valide. Prøver, der er tilknyttet en mislykket kontrolbatch, vises som "Invalid" i kolonnen "Control result", hvis alle target-resultater for kontrollen rapporteres som invalide.
- Hvis de tilhørende kontroller for et prøveresultat er invalide, bliver følgende specifikke flag føjet til prøveresultatet:
 - Q05D: Fejl i resultatvalidering på grund af en invalid positiv kontrol
 - Q06D: Fejl i resultatvalidering på grund af en invalid negativ kontrol
- Værdierne i kolonnen "Results" (Resultater) for individuelt target-resultat af prøven skal fortolkes som vist i Tabel 14 ovenfor.
- Hvis en eller flere prøve-targets er markeret med "Invalid", viser softwaren et flag i kolonnen "Flags". Der er flere oplysninger om, hvorfor prøve-target(s) rapporteres som invalid(e), herunder oplysninger om flag, i detaljevisningen.

Fortolkning af resultater på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4

For valide batches skal hver enkelt prøve kontrolleres for flag i cobas® 6800/8800-systemsoftwaren og/eller -rapporten. Resultatfortolkningen skal være som følger:

- Prøver markeres med "Yes" (Ja) i kolonnen "Valid", hvis alle rekvirerede target-resultater blev rapporteret som valide resultater. Prøver, der er markeret med "No" (Nej) i kolonnen "Valid", kan kræve yderligere fortolkning og handling.
- Værdierne for et individuelt target-resultat af prøven skal fortolkes som vist i Tabel 14 ovenfor.

Begrænsninger ved procedureerne

- cobas® EBV er kun evalueret til brug sammen med cobas® EBV/BKV Control Kit, cobas® Buffer Negative Control Kit, cobas® omni MGP Reagent, cobas® omni Lysis Reagent, cobas® omni Specimen Diluent og cobas® omni Wash Reagent til brug på cobas® 5800/6800/8800-systemerne.
- Pålidelige resultater er afhængige af korrekte procedurer til prøvetagning, -opbevaring og -håndtering.
- Denne test er kun valideret til brug med EDTA-plasma. Test af andre prøvetyper med cobas® EBV kan medføre unøjagtige resultater. Målinger af plasmavirusbelastningen er ikke direkte sammenlignelige med dem fra andre prøvetyper.
- Kvantificeringen af EBV DNA kan påvirkes af prøvetagningsmetoder, patientfaktorer (dvs. alder, forekomst af symptomer) og/eller infektionsstadiet.
- Som med enhver molekylær test kan mutationer i target-områderne i cobas® EBV påvirke primer- og/eller probebinding, hvilket medfører underkvantificering af eller manglende evne til at detektere virussen.

- På grund af naturlige forskelle mellem teknologier anbefales det, at brugeren udfører metodekorrelationsundersøgelser i laboratoriet for at påvise teknologiske forskelle, før der skiftes fra én teknologi til en anden. Brugerne bør følge de aktuelle politikker/procedurer.
- cobas® EBV er ikke beregnet til brug som en screeningstest for tilstedeværelsen af EBV i blod eller blodprodukter.

Evaluering af ikke-klinisk performance

Systemækvivalens

Systemækvivalensen for cobas® 5800-, cobas® 6800- og cobas® 8800-systemerne blev påvist via performanceundersøgelser. De data, der er præsenteret i denne brugsanvisning, understøtter tilsvarende ækvivalent performance for alle systemer.

Vigtige egenskaber for performance

Detektionsgrænse (LoD)

WHO International Standard

Detektionsgrænsen for cobas® EBV blev bestemt ved at analysere serielle fortyndinger af 1st WHO International Standard for Epstein-Barr Virus for Nucleic Acid Amplification Techniques (1st EBV WHO International Standard) fra NIBSC (NIBSC 09/260) på EBV-negativt humant EDTA-plasma. Paneler med seks koncentrationsniveauer samt et blindt blev testet ved hjælp af tre lot af cobas® EBV-reagenser samt flere kørsler, dage, brugere og instrumenter.

Resultaterne for EDTA-plasma vises i Tabel 15 til og med Tabel 17. Undersøgelsen påviste, at med det mindst sensitive lot, er den koncentration, hvor der ventes en 95 % hit rate for PROBIT, 18,8 IE/ml med et 95 % konfidensinterval på 14,5 til 27,5 IE/ml i EDTA-plasma. Den laveste koncentration med en hit rate \geq 95 % er 20,0 IE/ml i EDTA-plasma.

Tabel 15 Detektionsgrænse i EDTA-plasma, lot 1

Koncentration i inuttiter (EBV DNA IE/ml)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	62	98,4
20,0	63	61	96,8
10,0	63	53	84,1
5,0	63	37	58,7
2,5	63	26	41,3
0,0	63	0	0,0
LoD via PROBIT ved 95 % hit rate	18,8 IE/ml 95 % konfidensinterval: 14,5-27,5 IE/ml		

Tabel 16 Detektionsgrænse i EDTA-plasma, lot 2

Koncentration i inputtiter (EBV DNA IE/ml)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	58	92,1
5,0	63	35	55,6
2,5	63	20	31,8
0,0	63	0	0,0
LoD via PROBIT ved 95 % hit rate	12,4 IE/ml 95 % konfidensinterval: 10,0-17,0 IE/ml		

Tabel 17 Detektionsgrænse i EDTA-plasma, lot 3

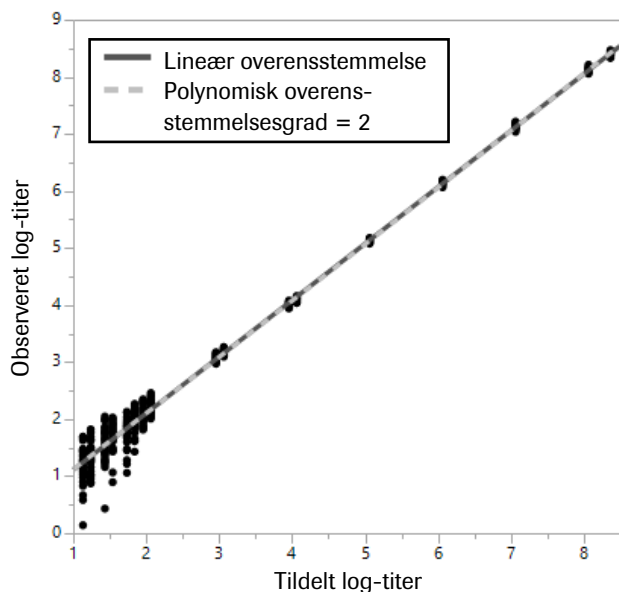
Koncentration i inputtiter (EBV DNA IE/ml)	Antal valide bestemmelser	Antal positive	Hit rate i %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	63	100,0
20,0	63	62	98,4
10,0	63	48	76,2
5,0	63	38	60,3
2,5	63	26	41,3
0,0	63	0	0,0
LoD via PROBIT ved 95 % hit rate	18,6 IE/ml 95 % konfidensinterval: 14,4-27,1 IE/ml		

Lineært interval

Lineariteten i cobas® EBV blev evalueret ved hjælp af en fortyndingsserie bestående af 17 panelmedlemmer med EBV-genotype-1-DNA, som spænder over analysens lineære interval. Der blev anvendt en lambda-DNA-stamopløsning med høj titer til forberedelse af 11 panelmedlemmer, som spændte over hele det lineære interval. Der blev anvendt en klinisk prøve til at forberedelse af 6 panelmedlemmer, der dækkede de mellemste og nedre niveauer af det lineære interval.

Hvert panelmedlem blev testet i 36 bestemmelser med tre lot af cobas® EBV-reagenser, og resultaterne af undersøgelsen er vist i Figur 4.

cobas® EBV blev påvist at være lineær fra $1,40E+01$ IE/ml til $2,30E+08$ IE/ml og viser en absolut afvigelse fra den mere passende ikke-lineære regression på mindre end eller lig med $\pm 0,1 \log_{10}$ i humant EDTA-plasma (se Figur 4). På tværs af det lineære område var testens nøjagtighed inden for $\pm 0,2 \log_{10}$.

Figur 4 Bestemmelse af lineært område i EDTA-plasma

Præcision – intra-laboratorium

Præcisionen af cobas® EBV blev bestemt ved analyse af serielle fortyndinger af EBV DNA med høj titer (genotype 1) i EBV-negativt EDTA-plasma. Seks fortyndingsniveauer blev testet i 72 bestemmelser for hvert niveau med tre lot af cobas® EBV-reagenser ved hjælp af tre instrumenter og tre brugere over 12 dage. Hver af prøverne blev kørt igennem hele cobas® EBV-proceduren på fuldautomatiske cobas® 6800/8800-systemerne. Den angivne præcision repræsenterer derfor alle aspekter af testproceduren. Resultaterne vises i Tabel 18.

cobas® EBV viste høj præcision for tre lot med reagenser, der blev testet på tværs af et koncentrationsområde på $1,08E+02$ IE/ml til $5,40E+07$ IE/ml.

Tabel 18 Præcision i laboratoriet mht. cobas® EBV

Nominel koncentration [IE/ml]	Tildelt koncentration [IE/ml]	EDTA-plasma			
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
		SD	SD	SD	Poolet SD
$5,00E+07$	$5,40E+07$	0,03	0,04	0,04	0,04
$1,00E+06$	$1,08E+06$	0,02	0,03	0,02	0,02
$1,00E+05$	$1,08E+05$	0,02	0,02	0,03	0,02
$1,00E+04$	$1,08E+04$	0,04	0,02	0,03	0,03
$1,00E+03$	$1,08E+03$	0,05	0,05	0,05	0,05
$1,00E+02$	$1,08E+02$	0,17	0,18	0,15	0,17

Bekræftelse af genotype

Performance for cobas® EBV på EBV-genotype 2 blev evalueret ved hjælp af:

- Bekræftelse af detektionsgrænsen
- Bekræftelse af det lineære interval

Bekræftelse af detektionsgrænsen for genotype 2

EBV DNA for genotype 2 blev fortyndet til tre forskellige koncentrationsniveauer i EBV-negativt EDTA-plasma. Hit rate-bestemmelsen blev udført med 63 bestemmelser for hvert niveau. Testen blev foretaget med tre lot af cobas® EBV-reagenser samt flere kørsler, dage, brugere og instrumenter. Resultaterne bekræfter, at cobas® EBV detekterede EBV DNA for genotype 2 ved en koncentration på 18,8 IE/ml med en hit rate på $\geq 95\%$.

Bekræftelse af det lineære interval for genotype 2

Den fortyndingsserie, der bruges ved bekræftelsen af linearitetsundersøgelsen af genotyper i cobas® EBV, består af otte panelmedlemmer, der spænder over det lineære interval for analysen. Testen blev foretaget med tre lot af cobas® EBV-reagenset. Der blev testet 12 bestemmelser pr. niveau i EDTA-plasma.

Det lineære interval for cobas® EBV blev bekræftet for genotype 2.

Specificitet

Specificiteten for cobas® EBV blev bestemt ved at analysere EBV-negative EDTA-plasmaprøver fra individuelle donorer. 101 individuelle EDTA-plasmaprøver blev testet med tre lot af cobas® EBV-reagenser. Alle prøver blev testet negative for EBV DNA. I testpanelet var specificiteten for cobas® EBV 100 % (nedre ensidet 95 % konfidensgrænse 97,08 %).

Analytisk specificitet

Den analytiske specificitet for cobas® EBV blev evalueret ved at fortynde et panel af mikroorganismer til en koncentration på $1,00E+06$ enheder/ml (celler/ml, CFU/ml, IFU/ml, CCU/ml) for bakterier og gær og mellem $3,00E+05$ og $1,00E+06$ enheder/ml (IE/ml, kopier/ml, celler/ml, TCID₅₀/ml) for vira med EBV DNA-positivt og EBV DNA-negativt EDTA-plasma. De specifikke organismer, der blev testet, er angivet i Tabel 19. Hvert panelmedlem blev evalueret med cobas® EBV. Ingen af ikke-EBV-patogenerne udviste interferens med testens performance.

Tabel 19 Mikroorganismer, der er testet for krydsreaktivitet

Vira	Bakterier	Gær
Adenovirus, type 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
BK polyomavirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatitis B-virus	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Hepatitis C-virus	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Herpes Simplex-virus, type 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Herpes Simplex-virus, type 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Human herpesvirus, type 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Human herpesvirus, type 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Human herpesvirus, type 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Human immunodefektvirus 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Human immunodefektvirus 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Human papillomavirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
JC-virus	<i>Salmonella enterica</i>	-
Parvovirus B19 Simian-virus 40	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Varicella-Zoster-virus	-	-

Analytisk specificitet – interfererende stoffer

Høje niveauer af triglycerider (33,0 g/l), konjugeret bilirubin (0,2 g/l), ukonjugeret bilirubin (0,2 g/l), albumin (60,0 g/l), hæmoglobin (2,0 g/l) og humant DNA (2 mg/l) i prøver blev testet ved tilstedeværelse og fravær af EBV DNA. De testede endogene interferenser udviste ingen interferens med testens performance for cobas® EBV.

Derudover blev lægemiddelstoffer, der er angivet i Tabel 20, testet ved tre gange C_{max} ved tilstedeværelse og fravær af EBV DNA.

Alle potentielt interfererende stoffer viste sig ikke at interferere med testens performance.

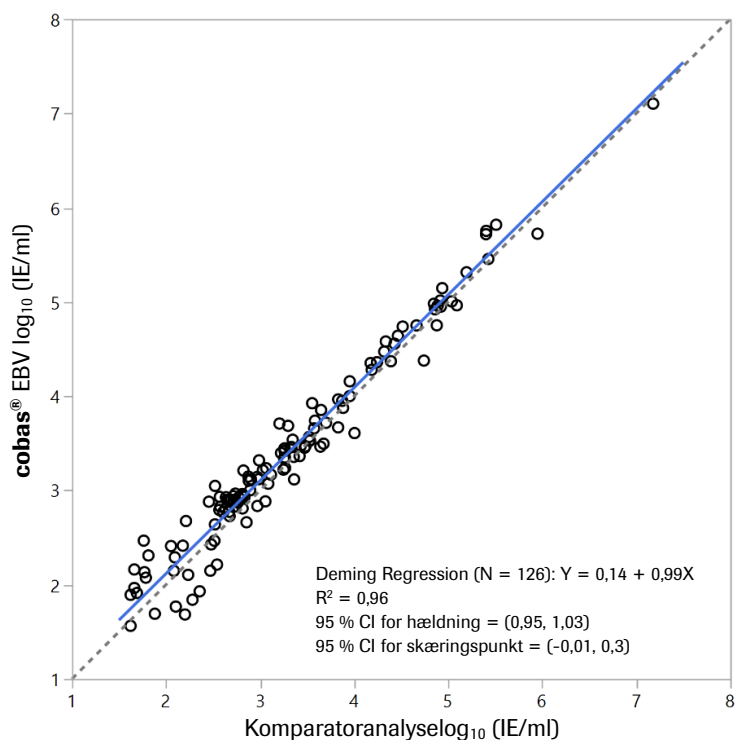
Tabel 20 Lægemiddelstoffer, der er testet for interferens med kvantificeringen af EBV DNA ved hjælp af cobas® EBV

Lægemiddelklasse	Lægemidlets generiske navn	
Antimikrobiel	Cefotetan	Sulfamethoxazol
	Kaliumclavulanat	Ticarcillin disodium
	Fluconazol	Trimethoprim
	Piperacillin	Vancomycin
	Tazobactam natrium	Micafungin
Forbindelser til behandling af herpesvira	Ganciclovir	Cidofovir
	Valganciclovir	Foscarnet
	Acyclovir	Letermovir
Immunsuppressivt lægemiddel	Azathioprin	Prednison
	Cyclosporin	Sirolimus
	Everolimus	Tacrolimus
	Mycophenolat mofetil	Mycophenolsyre

Metodekorrelation

Performance for cobas® EBV blev vurderet ved sammenligning med en komparatoranalyse ved at analysere EDTA-plasmaprøver fra EBV-inficerede patienter. EDTA-plasmaprøver inden for kvantificeringsintervallet for begge test blev testet som enkelte bestemmelser. Der blev foretaget en Deming-regressionsanalyse.

Deming-regressionsresultaterne vises i Figur 5.

Figur 5 Regressionsanalysen for cobas® EBV ift. komparatoranalyse

Systemfejlfrekvens

Systemfejlfrekvensen for cobas® EBV blev bestemt ved at teste 100 bestemmelser af EDTA-plasma beriget med en EBV-positiv klinisk prøve. Disse prøver blev testet ved en koncentration på $3 \times \text{LoD}$.

Resultaterne af denne undersøgelse viste, at alle bestemmelser var valide og positive for EBV-target, hvilket medførte en generel systemfejlfrekvens på 0 % (øvre ensidet 95 % konfidensinterval 2,95 %).

Krydskontaminering

Krydskontamineringsforholdet for cobas® EBV blev bestemt ved at teste 240 bestemmelser af en EBV-negativ matrixprøve og 225 bestemmelser af en EBV-prøve med høj titer ved $2,00\text{E}+07$ IE/ml. I alt blev der udført fem kørsler med positive og negative prøver i en checkerboard-konfiguration.

Alle 240 bestemmelser af den negative prøve var negative, hvilket medførte et krydskontamineringsforhold på 0 % (øvre ensidet 95 % konfidensinterval 1,24 %).

Evaluering af klinisk performance

Reproducerbarhed af cobas® EBV

Reproducerbarheden af cobas® EBV blev evalueret på tværs af faktorer (reagenslot, testlokalitet, batch og testdage), der kan påvirke de rapporterede resultater ved rutinemæssig klinisk testning. Evalueringen blev foretaget på 3 testlokaliteter, med 3 reagenslots samt med et positivt og negativt prøvepanel med et samlet antal på 270 test (uden inkludering af kontroller). Panelerne bestod af EDTA-plasma, der var EBV VCA IgG-negativt, og blev testet for EBV med en frigivelsesprotokol for plasma-NAT og tilsat EBV WHO International Standard, EBV-celleyrknings supernatant eller lambda-phagemid med EBV DNA. To brugere på hver lokalitet testede hvert reagenslot over 5 dage. Der blev udført to kørsler (1 kørsel = 1 batch; 1 batch = 1 panel + 3 kontroller) pr. bruger hver dag, og der blev foretaget 3 replikater for hvert panelmedlem for hver kørsel. Evalueringens resultater er opsummeret i Tabel 21.

Tabel 21 Tildelt total variationsprocent (%TV), samlet præcisionsstandardafvigelse (SD) og lognormal CV (%) af EBV DNA-koncentration (\log_{10} IE/ml) efter positivt panelmedlem

Forventet EBV DNA-koncentration (\log_{10} IE/ml)	Observeret gennemsnitlig EBV DNA-koncentration (\log_{10} IE/ml)	Antal tests ^b	Lot %TV ^c (CV%) ^d	Test-lokalitet %TV ^c (CV%) ^d	Dag/bruger %TV ^c (CV%) ^d	Batch %TV ^c (CV%) ^d	Inden for batch %TV ^c (CV%) ^d	Samlet præcision SD ^e	Samlet præcision CV (%) ^d
2,02	2,09	270	11 % (11,97)	2 % (5,30)	0 % (0,00)	3 % (6,34)	84 % (34,25)	0,158	37,56
3,70	3,68	270	43 % (10,07)	15 % (5,92)	0 % (0,00)	16 % (6,23)	26 % (7,81)	0,067	15,43
4,70	4,68	270	39 % (8,54)	10 % (4,24)	0 % (0,00)	24 % (6,63)	28 % (7,18)	0,059	13,70
5,70	5,50	268	7 % (11,39)	58 % (34,36)	0 % (0,00)	21 % (20,18)	15 % (17,08)	0,191	46,16
7,70	7,76	270	27 % (8,63)	15 % (6,52)	0 % (0,88)	13 % (6,01)	45 % (11,26)	0,073	16,83

^a Beregnet ved hjælp af SAS MIXED-proceduren.

^b Antal valide test med detekterbart DNA-niveau.

^c %TV = bidrag til samlet variation i procent.

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

^e Beregnet ved brug af den samlede variabilitet fra SAS MIXED-proceduren.

Bemærk! Tabellen inkluderer kun resultater med detekterbart DNA-niveau. SD = standardafvigelse; CV = variationskoefficient; EBV = Epstein Barr-virus.

cobas® EBV påviste acceptabel klinisk reproducerbarhed på den respektive komparative koncentration. Derudover detekterede systemet 100 % af prøverne med $3 \times$ LLoQ. cobas® 6800- og cobas® 8800-systemerne deler moduldesign, og de påviste ækvivalens ved brug af cobas® EBV. Alle de estimerede 95 % konfidensgrænser (CL'er) for forskellen mellem 2 målinger fra den samme person var inden for $\pm 0,53 \log_{10}$ IU/ml, hvilket indikerer, at analysen kan vurdere ændringer i EBV DNA-niveauer, der antages at være klinisk signifikante.

Af de 270 valide tests for de negative panelmedlemmer udført på **cobas**® 6800/8800-systemerne, påviste 14 prøver (5,19 %) detektion af positivitet for < LLoQ. Resultaterne var ikke tilknyttet et/en bestemt instrument/lokalitet eller reagenslot. Hemi-indlejret PCR- og DNA-sekventering bekræftede forekomsten af EBV DNA i disse prøver.

Performance for cobas® EBV

Den kliniske performance for **cobas**® EBV blev yderligere evalueret på tre testlokaliteter ved måling af EBV DNA-niveauer i kliniske prøver (ufortyndede og fortyndede) fra EBV-inficerede og ikke inficerede patienter og konstruerede EDTA-plasmaprøver tilsat dyrket EBV-virus, sammenlignet med en fastlagt laboratorieudviklet nukleinsyretest (LDT) (komparator-EBV LDT). Ud af alle de prøver, der blev testet med **cobas**® EBV og komparator-EBV-testen, var der i alt 464 prøver (439 ufortyndede eller fortyndede kliniske prøver fra 72 transplanterede personer og 25 konstruerede prøver), der var valide på begge analyser og evaluerbare for den kliniske overensstemmelsesanalyse.

Tablet 22 Analyse af overensstemmelse mellem **cobas**® EBV og komparator-LDT på EBV DNA-niveauretsresultater for alle prøver

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

Bemærk! LLoQ = nedre kvantificeringsgrænse for komparator-EBV LDT (100 IU/ml).

Standardafvigelse (SD) for komparator-EBV LDT estimeret til 0,3 log₁₀ IU/ml (analytisk præcisionsundersøgelse for EBV LDT).

Parrede prøver, der var evaluerbare for klinisk overensstemmelsesanalyse, blev inkluderet i denne tabel.

^a Antaget uafhængighed mellem alle prøver.

CI = konfidensinterval.

DNA-sekventering på repræsentative prøver fra personer med resultater, der var konsekvent forskudt med mere end 1 log₁₀ IU/ml DNA-niveau, fandt ikke nogen uoverensstemmelser for sekvenser for primer- eller probe-targets for **cobas**® EBV-analysen.

Afvigende resultater blev defineret som resultater, der er mere end én boks væk fra diagonalen (angivet med skyggelægning). For "Target Not Detected" efter LDT-kolonneoverensstemmelse blev celler med **cobas**® EBV "Target Not Detected" og < LLoQ (< 2) kombineret. Begrundelsen for at tilføje tilstødende < LLoQ- og TND-celler til TND-kolonnen er, at forskellen mellem TND og < LLoQ ikke er klinisk meningsfuld, og at disse er analytisk i den lave ende af måleintervallet, hvilket kan påvirkes af en vilkårlig fejl.

Ud af 43 negative prøver for komparator-EBV LDT, der blev indsamlet til vurdering af den negative procentoverensstemmelse (NPA) med cobas® EBV, var 41 prøver negative med cobas® EBV, og derfor var NPA 95,4 % med 95 % eksakt CI på 84,2 % til 99,4 %. De to negative prøver for komparator-EBV LDT var positive (< LLoQ) med cobas® EBV og blev seropositive for EBV VCA IgG og EBNA-1 IgG med supplerende serologitest.

Overensstemmelsen mellem cobas® EBV og komparator-EBV LDT blev også evalueret ved brug af forskellige kliniske grænser.

Tabel 23 Oversigt over overensstemmelse for cobas® EBV og komparator-EBV LDT ved brug af forskellige grænser for alle prøver

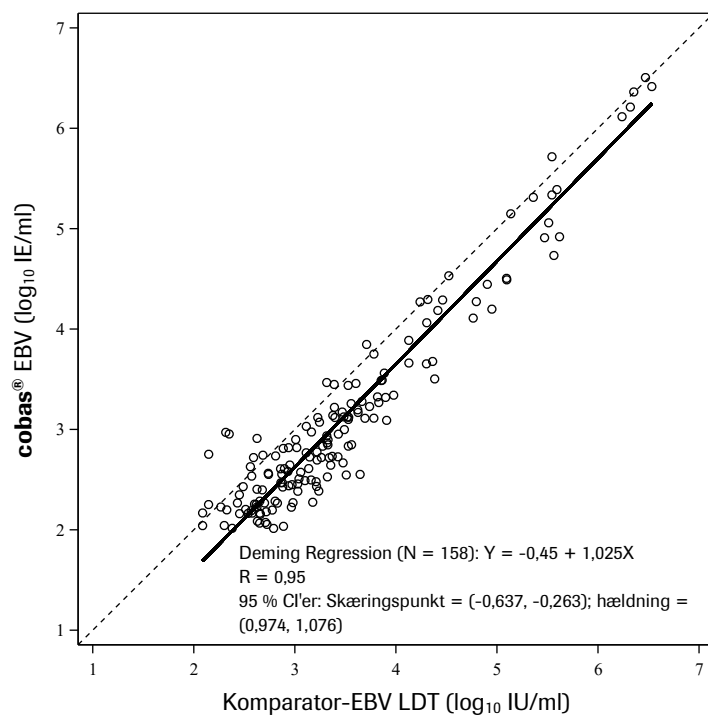
	Procentoverensstemmelse < grænse 95 % CI ^b (n/N)	Procentoverensstemmelse ≥ grænse 95 % CI ^b (n/N)
Target Not Detected	98,5 % (134/136) (94,8 %, 99,6 %)	89,6 % (294/328) (85,9 %, 92,5 %)
LLoQ ^a (2,0 log ₁₀ IE/ml)	98,0 % (197/201) (95,0 %, 99,2 %)	60,8 % (160/263) (54,8 %, 66,5 %)
3,0 log ₁₀ IE/ml	100,0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

^a LLoQ = nedre kvantificeringsgrænse for komparator-EBV LDT (100 IU/ml)

^b CI = konfidensinterval.

Ud af alle de prøver, der blev testet med cobas® EBV, der var EBV-positive med komparator-EBV-testen, var der i alt 158 prøver (139 ufortyndede eller fortyndede kliniske prøver fra 28 transplanterede personer og 19 konstruerede prøver), der var evaluerbare for korrelationsanalysen på de tre testlokaliteter.

Figur 6 Korrelation mellem **cobas**® EBV og komparator-EBV LDT for alle prøver: Lineært punktdiagram med Deming-regression for DNA-niveauer (\log_{10} IU/ml)



Punktdiagrammet til analyse af yderligere bias for DNA-niveauforskelle indikerede en systematiske forskel mellem begge analyser, der er konstant på tværs af det overlappende lineære interval. Det 95 % CI for skæringspunktet for den angivne linje i punkterne i punktdiagrammet for bias var -0,456 til 0,104, hvilket er inden for $\pm 0,6 \log_{10}$ IU/ml (± 2 gange den analytiske præcisionsstandardafvigelse for komparator-EBV LDT).

Derudover blev den gennemsnitlige bias estimeret til $-0,364 \log_{10}$ IU/ml, og den systematiske forskel mellem begge analyser var $0,352 \log_{10}$ IU/ml og $-0,376 \log_{10}$ IU/ml for prøver med DNA-niveauer på hhv. 3 og $4 \log_{10}$ IU/ml.

Yderligere oplysninger

Vigtige testfunktioner





















































Prøvetype	EDTA-plasma
Mindste påkrævede prøvemængde	350 µl*
Prøveanalyseringsvolumen	200 µl
Analytisk sensitivitet	18,8 IE/ml
Lineært interval	35,0 IE/ml til 1E+08 IE/ml
Specificitet	100 %
Genotyper påvist	EBV-genotype 1 og 2

* Dødvolumen på 150 µl er identificeret for sekundære cobas® omni-rør. Andre rør, der bruges til testning, kan have en anden dødvolumen og kræve mere eller mindre minimumsvolumen. Kontakt Roche service for at få yderligere oplysninger.

Symboler

Følgende symboler anvendes på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabel 24 Symboler, der er anvendt på etiketter til Roche PCR-diagnostiske produkter

 Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Udstyr, der ikke er til patientnær testning	 QS IU/PCR	QS IE pr. PCR-reaktion. Brug QS internationale enheder (IE) pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.
	Hjælpesoftware		Udstyr, der ikke er til selvtestning	 SN	Serienummer
 Assigned Range [copies/mL]	Tildelt interval (kopier/ml)		Distributør <i>(Bemærk! Gældende land/region kan være angivet under symbolet.)</i>	 Site	Sted
 Assigned Range [IU/mL]	Tildelt interval (IE/ml)		Må ikke genbruges	 Procedure Standard	Standardprocedure
 EC REP	Autoriseret repræsentant i EF		Kvinder	 STERILE EO	Steriliseret med ethylenoxid
 BARCODE	Stregkodedataark		Kun til evaluering af IVD-performance		Opbevares mørkt
 LOT	Lotnummer	 GTIN	Global Trade Item Number		Temperaturbegrænsning
	Biologisk fare		Importør	 TDF	Testdefinitionsfil
 REF	Katalognummer	 IVD	Medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik		Denne side op
	CE-overensstemmelsesmærkning: Denne enhed stemmer overens med de gældende krav for CE-mærkning af medicinsk udstyr til <i>in vitro</i> -diagnostik	 LLR	Nedre grænse for tildelt interval	 Procedure UltraSensitive	Ultrasensitive-procedure
 Collect Date	Prøvetagningsdato		Mænd	 UDI	Unik udstyrsidentifikation
	Se brugsanvisning		Producent	 ULR	Øvre grænse for tildelt interval
	Indeholder tilstrækkeligt til $<n>$ tests	 CONTROL -	Negativ kontrol	 Urine Fill Line	Urinpåfyldningslinje
 CONTENT	Indhold i pakning		Usteril	 Rx Only	For USA: Advarsel: Ifølge amerikansk lovgivning må denne enhed kun sælges af eller efter anmodning fra en læge.
 CONTROL	Kontrol		Patientnavn		Sidste anvendelsesdato
	Fremstillingsdato		Patientnummer		
	Udstyr til patientnær testning		Riv her		
	Udstyr til selvtestning	 CONTROL +	Positiv kontrol		
		 QS copies / PCR	QS kopier pr. PCR-reaktion. Brug QS kopier pr. PCR-reaktion til beregning af resultaterne.		

Teknisk support

Kontakt den lokale afdeling for teknisk support (assistance):
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Producent og importør

Tabel 25 Producent og importør



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

Fremstillet i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemærker og patenter

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



Referencer

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

Dokumentrevision

Oplysninger om dokumentrevision	
Doc Rev. 4.0 12/2024	<p>Tilføjet oplysninger om systemsoftwareversion 2.0 til cobas® 6800/8800-systemerne.</p> <p>Tilføjet NIBSC-kode: 09/260 for international WHO-standard.</p> <p>Opdateret visning af eksempelresultater på cobas® 6800/8800-systemerne med softwareversion 1.4.</p> <p>P/N'er for forbrugsartikler er fjernet, der henviser til detaljerede oplysninger om forbrugsartikler i brugerassistancen til cobas® 5800- og cobas® 6800/8800-systemerne.</p> <p>Rx Only er fjernet fra forsiden.</p> <p>Siden med harmoniserede symboler er opdateret.</p> <p>Kontakt den lokale Roche-repræsentant ved eventuelle spørgsmål.</p>

Du kan finde rapporten med oversigten over sikkerhed og performance ved hjælp af følgende link:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.