



Rx Only

cobas[®] HCV

**Kvantitatīvs nukleīnskābju tests
lietošanai ar sistēmām cobas[®] 5800/6800/8800**

Paredzēts lietošanai *in vitro* diagnostikā

cobas[®] HCV

P/N: 09040765190

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Saturs

Paredzētais lietojums.....	4
Testa apskats un skaidrojums	4
Reaģenti un materiāli	6
cobas® HCV reaģenti un kontroles	6
cobas omni reaģenti paraugu sagatavošanai	9
Reaģentu glabāšanas prasības.....	10
Prasības darbam ar reaģentiem sistēmā cobas® 5800.....	10
Prasības darbam ar reaģentiem sistēmās cobas® 6800/8800	11
Sistēmai cobas® 5800 papildus nepieciešamie materiāli.....	12
Sistēmām cobas® 6800/8800 papildus nepieciešamie materiāli.....	12
Nepieciešamā aparatūra un programmatūra	13
Piesardzības pasākumi un lietošanas prasības	14
Brīdinājumi un piesardzības pasākumi.....	14
Darbs ar reaģentiem.....	14
Laba laboratorijas prakse.....	15
Paraugu ņemšana, transportēšana un glabāšana.....	15
Paraugi.....	15
Lietošanas pamācība	16
Piezīmes par procedūru	16
cobas® HCV testa izpilde ar sistēmu cobas® 5800	16
cobas® HCV testa izpilde ar sistēmām cobas® 6800/8800	18
Rezultāti	19
Kvalitātes kontrole un rezultātu derīgums sistēmā cobas® 5800	19
Kontroļu testēšanas rezultāti sistēmā cobas® 5800	19
Kvalitātes kontrole un rezultātu derīgums sistēmās cobas® 6800/8800.....	19
Kontroļu karodziņi sistēmās cobas® 6800/8800.....	20
Rezultātu interpretācija.....	20
Rezultātu interpretācija sistēmā cobas® 5800	21
Rezultātu interpretācija sistēmās cobas® 6800/8800.....	21
Procedūras ierobežojumi	21

Neklīniskās veikspējas novērtējums	22
Galvenie veikspējas rādītāji, veicot testēšanu ar sistēmām cobas® 6800/8800	22
Noteikšanas robeža (<i>Limit of Detection</i> — LoD)	22
Lineārais diapazons	24
Precizitāte laboratorijas ietvaros	26
Genotipu verificēšana	29
Specifiskums	31
Analītiskais specifiskums	31
Analītiskais specifiskums — traucējošas vielas	31
Metožu korelācija	33
Matriču līdzvērtība — EDTA plazmas un seruma salīdzinājums	34
Visas sistēmas kļūda	34
Krusteniskā piesārņošana	34
Klīniskās veikspējas novērtējums	35
Reproducējamība un mainība starp dažādām partijām	35
Mainība starp dažādām partijām	35
Reproducējamība	37
Sistēmu cobas® 6800 un cobas® 8800 salīdzinājums — mainība un reproducējamība starp dažādām partijām	39
Klīniskā lietderība	39
Prognozētā atbildreakcija uz pretvīrusa terapiju	41
Sistēmu cobas® 6800 un cobas® 8800 salīdzinājums — klīniskā lietderība	43
Diagnostikas lietderība	44
Krusteniskā reaģētspēja personām, kam ir ar HCV nesaistīta aknu slimība	45
Sistēmu cobas® 6800 un cobas® 8800 salīdzinājums — diagnostika	48
Secinājums	48
Sistēmu ekvivalence / sistēmu salīdzinājums	48
Papildinformācija	49
Testa galvenie parametri	49
Simboli	50
Tehniskais atbalsts	51
Ražotājs un importētājs	51
Preču zīmes un patenti	51
Autortiesības	51
Izmantotā literatūra	52
Dokumenta pārskatīšana	54

Paredzētais lietojums

cobas® HCV ir *in vitro* nukleīnskābju amplifikācijas tests C hepatīta vīrusa (HCV) RNS 1.–6. genotipa noteikšanai un kvantitatīvajai analīzei ar HCV inficētu cilvēku EDTA plazmā vai serumā.

cobas® HCV testu ir paredzēts izmantot kā palīg līdzekli HCV infekcijas diagnosticēšanai šādās populācijās: personām, kam antivielu analīzēs apstiprināta HCV klātbūtne un ir aknu slimības pazīmes, personām, kam ir aizdomas par akūtu infekciju un HCV antivielu analīzēs ir apstiprināta vīrusa klātbūtne, kā arī personām, kam pastāv risks inficēties ar HCV un kam atklātas HCV antivielas. Ja tiek noteikta HCV RNS, tas nozīmē, ka vīruss replicējas, tādējādi apstiprinot aktīvu infekciju.

Testu ir paredzēts izmantot kopā ar klīniskajiem un laboratorijas infekcijas marķieriem hroniskas HCV infekcijas pacientu ārstēšanā. Šo testu var lietot, lai pretvīrusa terapijas laikā jau agri noteiktu noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas (NVA) iespējamību, kā arī, izmērot HCV RNS līmeņus serumā vai EDTA plazmā, izvērtētu vīrusa atbildreakciju uz pretvīrusa terapiju (reakcijas virzīta terapija). Rezultāti ir jāinterpretē kontekstā ar visiem atbilstošajiem klīniskajiem un laboratoriskajiem izmeklējumiem.

Testa apskats un skaidrojums

Pamatinformācija

C hepatīta vīruss (HCV) tiek uzskatīts par galveno infekcijas izraisītāju, kas atbildīgs par 90–95% hepatīta gadījumu pēc asins pārliedšanas.^{1–4} HCV ir viena pavediena (+) RNS vīruss, kura genomā aptuveni 9500 nukleotīdi kodē 3000 amino-skābes. HCV tiek pārnestas ar asinīm, t.i., tas var tikt nodots ar asinīm un asins produktiem. Plaši izplatītā skrīninga veikšana HCV noteikšanai asinīs ir būtiski samazinājusi risku inficēties ar hepatītu asins pārliedšanas ceļā. Visaugstākā HCV infekcijas sastopamība ir saistīta ar intravenozu narkotiku lietošanu un mazākā mērā — ar citām perkutānām darbībām.⁴

HCV RNS kvantitatīvā analīze bāzes līmeņa vīrusa slodzes mērīšanai un uzraudzībai ārstēšanas laikā ir vispārārstēta metode, kas parāda, cik efektīva ir pretvīrusa atbildreakcija uz pegilētā interferona un ribavirīna (pegIFN/RBV) kombinācijas terapiju.^{5–9} Vadlīnijās par HCV kontroli un ārstēšanu^{10, 11} kvantitatīvu HCV RNS testēšanu ir ieteikts veikt pirms pretvīrusa terapijas uzsākšanas, noteiktos laika intervālos terapijas laikā (reakcijas virzīta terapija (*Response-Guided Therapy* — RGT)) un 12 vai vairāk nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Ārstēšanas mērķis ir panākt, lai 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām ar jutīgu testu tiktu noteikta HCV RNS neesamība, kas norāda, ka ir sasniegta noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (NVA).¹⁰

Lai papildus personalizētu terapijas ilgumu ar jaunākajiem apstiprinātajiem tiešas darbības pretvīrusa līdzekļiem (TDPL) — proteāzes inhibitoriem telaprevīru un boceprevīru, tiek izmantota vīrusa kinētikas noteikšana terapijas laikā.^{12–15}

HCV testēšanas pamatojums

Ļoti dinamiskajā un plašajā turpmākas HCV terapijas zāļu atklāšanas procesā vīrusa slodzes uzraudzīšana joprojām ir galvenais laboratorijas tests, lai apstiprinātu, ka ar TDPL (piemēram, otrās paaudzes proteāzes inhibitoriem, HCV polimerāzes nukleozīdajiem inhibitoriem un citiem pretvīrusa iedarbības mehānismiem) ir sasniegta NVA.^{16–19}

Lietošanai sistēmās **cobas® 5800/6800/8800** paredzētais **cobas® HCV** tests ir kvantitatīvs HCV RNS un vīrusa kinētikas tests, kas ir piemērots izmantošanai laboratorijās, kuras veic klīniskos pētījumus, kā arī atbalsta ikdienas klīnisko praksi, nodrošinot slimības gaitas kontroli HCV pacientiem.

Testa skaidrojums

cobas® HCV ir kvantitatīvs tests, ko veic ar sistēmu **cobas® 5800**, **cobas® 6800** vai **cobas® 8800**. **cobas® HCV** tests sniedz iespēju noteikt HCV RNS inficētu pacientu EDTA plazmā vai serumā, kā arī veikt tās kvantitatīvo analīzi. Tiek izmantotas divas zondes, kas nosaka un kvantitatīvi analizē, bet neatšķir 1.–6. genotipu. Vīrusa slodzes kvantitāte tiek noteikta, salīdzinot to ar aizsargātas RNS, kas nav HCV RNS, kvantitatīvās analīzes standartu (RNA-QS), kurš katrā paraugā tiek ievietots tā sagatavošanas laikā. RNA-QS darbojas arī kā iekšējā kontrole, kas uzrauga visu parauga sagatavošanas un PĶR amplifikācijas procesu. Papildus šis tests izmanto trīs ārējas kontroles: augsta titra pozitīvo kontroli, zema titra pozitīvo kontroli un negatīvo kontroli. Augstā pozitīvā un zemā pozitīvā kontrole tiek ražota, atšķaidot standartšķīdumu, kura titrs ir balstīts uz PVO HCV starptautisko standartu. Katra amplificēšanas un noteikšanas komplekta partija ir kalibrēta atbilstoši PVO HCV starptautiskajam standartam.

Procedūras principi

cobas® HCV testa pamatā ir pilnīgi automatizēta parauga sagatavošana (nukleīnskābju ekstrakcija un attīrīšana), kam seko PĶR amplifikācija un noteikšana. Sistēma **cobas® 5800** ir izveidota kā viens integrēts aparāts. Sistēmas **cobas® 6800/8800** sastāv no paraugu padeves moduļa, pārnesšanas moduļa, apstrādes moduļa un analītiskā moduļa. Automatizēto datu pārvaldību veic sistēmu **cobas® 5800** vai **cobas® 6800/8800** programmatūra, kas visiem testiem piešķir šādus testu rezultātus: mērķis nav noteikts, < KAApR (kvantitatīvās analīzes apakšējā robeža), > KAAuR (kvantitatīvās analīzes augšējā robeža) vai noteikta HCV RNS — vērtība lineārajā diapazonā KAApR < x < KAAuR. Rezultātus var apskatīt sistēmas ekrānā, eksportēt vai izdrukāt kā PDF atskaiti.

Nukleīnskābe no pacientu paraugiem, ārējām kontrolēm un pievienotajām aizsargātās RNA-QS molekulām tiek ekstrahēta vienlaikus. Vīrusa nukleīnskābes tiek atbrīvotas, paraugam pievienojot proteīnāzi un līzes reaģentu. Atbrīvotā nukleīnskābe piesaistās pievienoto magnētisko stikla daļiņu silīcija virsmā. Atbrīvotās vielas un piemaisījumi, piemēram, denaturētas olbaltumvielas, šūnu atliekas un iespējamie PĶR inhibitori, tiek noņemti turpmākajās darbībās ar mazgāšanas buferšķīdumu, un attīrītā nukleīnskābe tiek eluēta no magnētiskajām stikla daļiņām ar eluēšanas buferšķīdumu paaugstinātā temperatūrā.

Pacienta parauga mērķa nukleīnskābes selektīvā amplifikācija tiek panākta, izmantojot mērķa vīrusam specifiskus tiešos un atgriezeniskos praimerus, kas tiek izvēlēti augsti konservatīvajos HCV apgabalos. RNA-QS selektīvā amplifikācija tiek panākta, izmantojot sekvenai specifiskus tiešos un atgriezeniskos praimerus, kas tiek izvēlēti tā, lai tiem nebūtu homologijas ar HCV genomu. Apgrieztajai transkripcijai un PĶR amplifikācijai tiek izmantots termostabils DNS polimerāzes enzīms. Mērķa un RNA-QS secības tiek amplificētas vienlaikus, izmantojot universālu PĶR amplifikācijas profilu ar iepriekš definētiem temperatūras soļiem un ciklu skaitu. Master Mix ietver dezoksiuridīna trifosfātu (dUTP), nevis dezoksitimidīna trifosfātu (dTTP), kas tiek iekļauts no jauna sintezētajā DNS (amplikonā).^{20–22} Pirmā termiskā cikla posmā piesārņotos amplikonus no iepriekšējām PĶR izpildēm likvidē AmpErase enzīms, kas ietilpst PĶR maisījuma sastāvā. Tomēr no jauna izveidotais amplikons netiek likvidēts, jo AmpErase enzīms tiek inaktivēts, tiklīdz temperatūra pārsniedz 55 °C.

cobas® HCV Master Mix reaģents satur divas noteikšanas zondes, kas ir specifiskas HCV mērķa secībām, un vienu RNA-QS noteikšanas zondi. Šīs zondes ir marķētas ar mērķim specifiskām fluorescējošām reportiera krāsvielām, kas ļauj vienlaikus divos dažādos mērķa kanālos noteikt HCV mērķi un RNA-QS mērķi.^{23, 24} Ja zonde nav piesaistījies mērķa secībai, tad neskartas zondes signālu slāpē slāpētāja krāsviela. PĶR amplifikācijas laikā zonžu hibridizācija ar specifiskiem viena pavediena DNS šabloniem izraisa zondes šķelšanu ar DNS polimerāzes 5'→3' nukleāzes darbību, un tā rezultātā reportiera un slāpētāja krāsvielas tiek atdalītas, veidojot fluorescējošu signālu. Katrā PĶR ciklā veidojas arvien vairāk sašķelto zonžu, un vienlaikus palielinās reportiera krāsvielas kopējais signāls. PĶR produktu noteikšana un atšķiršana reālā laikā tiek veikta, izmērot vīrusa mērķa un RNA-QS atbrīvoto reportiera krāsvielu fluorescenci.

Reaģenti un materiāli

cobas® HCV reaģenti un kontroles

Visi neatvērtie reaģenti un kontroles jāglabā atbilstoši 1. tab. – 4. tab. sniegtajiem ieteikumiem.

1. tab. cobas® HCV

cobas® HCV Glabāt 2–8 °C temperatūrā 192 testu kasete (P/N 09040765190)		
Komplekta sastāvdaļas	Reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā 192 testi
Proteinase Solution (proteināzes šķīdums) (PASE)	Tris buferšķīdums, < 0,05% EDTA, kalcija hlorīds, kalcija acetāts, 8% (masas koncentrācija) proteināzes EUH210: Drošības datu lapas ir pieejamas pēc pieprasījuma. EUH208: Var izraisīt alerģisku reakciju. Satur subtilisīnu, 9014-01-1	22,3 ml
RNA Quantitation Standard (RNS kvantitatīvās analīzes standarts) (RNA-QS)	Tris buferšķīdums, < 0,05% EDTA, < 0,001% ar HCV nesaistītas aizsargātas RNS konstrukcijas, kas satur praimeri un zondei specifiskus secības apgabalus (neinfekciozu RNS MS2 bakteriofāgā), < 0,1% nātrija azīda	21,2 ml
Elution Buffer (eluēšanas buferšķīdums) (EB)	Tris buferšķīdums, 0,2% metil-4-hidroksibenzoāta	21,2 ml
Master Mix Reagent 1 (1. Master Mix reaģents) (MMX-R1)	Mangāna acetāts, kālija hidroksīds, < 0,1% nātrija azīda	7,5 ml
HCV Master Mix Reagent 2 (2. HCV Master Mix reaģents) (HCV MMX-R2)	Tricīna buferšķīdums, kālija acetāts, 18% dimetilsulfoksīda, glicerīns, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% sākuma un beigu HCV praimeru, < 0,01% kvantitatīvās analīzes standarta tiešo un atgriezenisko praimeru, < 0,01% oligonukleotīdu zonžu ar fluorescējošu marķējumu, kas raksturīgas HCV un HCV kvantitatīvās analīzes standartam, < 0,01% oligonukleotīda aptamēra, < 0,01% Z05D DNS polimerāzes, < 0,1% AmpErase (uracil-N-glikozilāzes) enzīma (mikrobu), < 0,1% nātrija azīda	9,7 ml

2. tab. Kontrolu komplekts cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit Glabāt 2–8 °C (P/N 09040773190)			
Komplekta sastāvdaļas	Reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums*
HBV/HCV/HIV-1 Low Positive Control (HBV/HCV/HIV-1 zemā pozitīvā kontrole) (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	< 0,001% aizsargātas HIV-1 M grupas RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (plazmīdas) HBV DNS, kas iekapsulēta Lambda bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (aizsargātas) HCV RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, parasta cilvēka plazma, kurai ir veikti licencēti testi, kas apliecina, ka tā nesatur HCV antivielas, HIV-1/2 antivielas, HBsAg, HBc antivielas, kā arī HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS, ko nevar noteikt ar PQR metodēm 0,1% konservanta ProClin® 300**	5,2 ml (8×0,65 ml)	  BRĪDINĀJUMS H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. H412: Kaitīgs ūdens organismiem ar ilgstošu iedarbību. P261: Izvairīties ieelpot putekļus/tvaikus/gāzi/dūmus/izgarojumus/smidzinājumu. P273: Izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P280: Izmantot aizsargcimdus. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet medicīnu palīdzību. P362 + P364: Novilkt piesārņoto apģērbu un izmazgāt pirms atkārtotas lietošanas. P501: Atbrīvojies no satura/tvertnes apstiprinātā atkritumu pārstrādes uzņēmumā. 55965-84-9 Reakcijas masa: 5-hlor-2-metil-4-izotiazolīn-3-ons [EK nr. 247-500-7] un 2-metil-2H-izotiazol-3-ons [EK nr. 220-239-6] (3:1).
HBV/HCV/HIV-1 High Positive Control (HBV/HCV/HIV-1 augstā pozitīvā kontrole) (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	< 0,001% augsta titra sintētiskas (aizsargātas) HIV-1 M grupas RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (plazmīdas) HBV DNS, kas iekapsulēta lambda bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (aizsargātas) HCV RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, parasta cilvēka plazma, kurai ir veikti licencēti testi, kas apliecina, ka tā nesatur HCV antivielas, HIV-1/2 antivielas, HBsAg, HBc antivielas, HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS, ko nevar noteikt ar PQR metodēm 0,1% konservanta ProClin® 300**	5,2 ml (8×0,65 ml)	  BRĪDINĀJUMS H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. P261: Izvairīties ieelpot putekļus/tvaikus/gāzi/dūmus/izgarojumus/smidzinājumu. P272: Piesārņoto darba apģērbu neizņest ārpus darba telpām. P280: Izmantot aizsargcimdus. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet medicīnu palīdzību. P362 + P364: Novilkt piesārņoto apģērbu un izmazgāt pirms atkārtotas lietošanas. P501: Atbrīvojies no satura/tvertnes apstiprinātā atkritumu pārstrādes uzņēmumā. 55965-84-9 Reakcijas masa: 5-hlor-2-metil-4-izotiazolīn-3-ons [EK nr. 247-500-7] un 2-metil-2H-izotiazol-3-ons [EK nr. 220-239-6] (3:1).

* Produkta drošības marķējumā galvenokārt ievērotas ES GHS pamatnostādnes.

** Bīstama viela.

3. tab. Negatīvās kontroles komplekts cobas® NHP Negative Control Kit

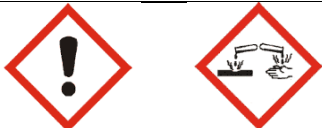
cobas® NHP Negative Control Kit Glabāt 2–8 °C (P/N 09051554190)			
Komplekta sastāvdaļas	Reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums*
Normal Human Plasma Negative Control (parastas cilvēka plazmas negatīvā kontrole) (NHP-NC)	Parasta cilvēka plazma, kurai ir veikti licencēti testi, kas apliecina, ka tā nesatur HCV antivielas, HIV-1/2 antivielas, HBsAg, HBc antivielas, kā arī HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS, ko nevar noteikt ar PQR metodēm < 0,1% konservanta ProClin® 300**	16 ml (16×1 ml)	  BRĪDINĀJUMS H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. P261: Izvairīties ieelpot putekļus/tvaikus/gāzi/dūmus/izgarojumus/smidzinājumu. P272: Piesārņoto darba apģērbu neiznest ārpus darba telpām. P280: Izmantot aizsargcimdus. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet mediķu palīdzību. P362 + P364: Novilkt piesārņoto apģērbu un izmazgāt pirms atkārtotas lietošanas. P501: Atbrīvoties no satura/tvertnes apstiprinātā atkritumu pārstrādes uzņēmumā. 55965-84-9 Reakcijas masa: 5-hlor-2-metil-4-izotiazolīn-3-ons [EK nr. 247-500-7] un 2-metil-2H-izotiazol-3-ons [EK nr. 220-239-6] (3:1).

* Produkta drošības marķējumā galvenokārt ievērotas ES GHS pamatnostādnes.

** Bīstama viela.

cobas omni reaģenti paraugu sagatavošanai

4. tab. cobas omni reaģenti paraugu sagatavošanai*

Reaģenti	Reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Glabāt 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnētiskas stikla daļiņas, Tris buferšķīdums, 0,1% metil-4-hidroksibenzoāta, < 0,1% nātrija azīda	480 testi	Nav
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Glabāt 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris buferšķīdums, 0,1% metil-4-hidroksibenzoāta, < 0,1% nātrija azīda	4×875 ml	Nav
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Glabāt 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (masas daļa) guanidīna tiocianāta***, 5% (masas koncentrācija) polidokanola***, 2% (masas koncentrācija) diītiotreitola***, nātrija citrāta dihidrāts	4×875 ml	 BĪSTAMI H302 + H332: Kaitīgs, ja norīts vai iekļūst elpceļos. H314: Izraisa smagus ādas apdegumus un acu bojājumus. H412: Kaitīgs ūdens organismiem ar ilgstošu iedarbību. EUH032: Saskaroties ar skābēm, izdala ļoti toksiskas gāzes. P261: Izvairīties ieelpot putekļus/tvaikus/gāzi/dūmus/izgarojumus/smidzinājumu. P273: Izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P280: Izmantot acu aizsargus/sejas aizsargus. P303 + P361 + P353: SASKARĒ AR ĀDU (vai matiem): nekavējoties novilkt visu piesārņoto apģērbu. Noskalot ādu ar ūdeni. P304 + P340 + P310: IEELPOŠANAS GADĪJUMĀ: nogādāt cietušo svaigā gaisā un nodrošināt netraucētu elpošanu. Nekavējoties sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. P305 + P351 + P338 + P310: SASKARĒ AR ACĪM: uzmanīgi skalot ar ūdeni vairākas minūtes. Izņemt kontaktlēcas, ja tās ir ievietotas un ja to var vienkārši izdarīt. Turpināt skalot. Nekavējoties sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. 593-84-0 Guanidīna tiocianāts 9002-92-0 Polidokanols 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutāna-2,3-diols
cobas omni Wash Reagent (WASH) Glabāt 15–30 °C (P/N 06997503190)	Nātrija citrāta dihidrāts, 0,1% metil-4 hidroksibenzoāta	4,2 l	Nav

* Šie reaģenti nav ietverti cobas® HCV testa komplektā. Skatiet sarakstu ar papildus nepieciešamajiem materiāliem (9. tab.).

** Produkta drošības marķējumā galvenokārt ievērotas ES GHS pamatnostādnes.

*** Bīstama viela.

Reaģentu glabāšanas prasības

Reaģenti jāglabā un ar tiem jārīkojas atbilstoši 5. tab., 6. tab. un 7. tab. sniegtajiem norādījumiem.

Kad reaģenti nav ievietoti sistēmā **cobas® 5800** vai sistēmās **cobas® 6800/8800**, glabājiet tos atbilstošā temperatūrā, kas norādīta 5. tab.

5. tab. Reaģentu glabāšana (kad reaģents nav sistēmā)

Reaģents	Glabāšanas temperatūra
cobas® HCV	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP 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

Prasības darbam ar reaģentiem sistēmā **cobas® 5800**

Reaģenti, kas ievietoti sistēmā **cobas® 5800**, tiek glabāti atbilstošā temperatūrā, un sistēma uzrauga to derīguma termiņu. Sistēma ļauj reaģentus izmantot tikai tad, ja tiek ievēroti visi nosacījumi, kas norādīti 6. tab. Sistēma automātiski neļauj izmantot reaģentus, kuriem ir beidzies derīguma termiņš. 6. tab. ļauj lietotājam saprast, kādus nosacījumus darbam ar reaģentiem pieprasa sistēma **cobas® 5800**.

6. tab. Reaģentu derīguma termiņu noteikumi, ko pieprasa sistēma **cobas® 5800**

Reaģents	Komplekta derīguma termiņš	Atvērta komplekta stabilitāte	Testēšanas izpildes skaits, kam var izmantot šo komplektu	Stabilitāte sistēmā
cobas® HCV – 192	Termiņš vēl nav beidzies	90 dienas no pirmās lietošanas reizes	Maks. 40 izpildes	Maks. 36 dienas*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Termiņš vēl nav beidzies	Nav ^a	Nav	Maks. 36 dienas*
cobas® NHP Negative Control Kit	Termiņš vēl nav beidzies	Nav ^a	Nav	Maks. 36 dienas*
cobas omni Lysis Reagent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav
cobas omni MGP Reagent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav
cobas omni Specimen Diluent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav
cobas omni Wash Reagent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav

^a Vienreizējai lietošanai paredzēti reaģenti.

* Laiku skaita no pirmās reizes, kad reaģents tiek ievietots sistēmā **cobas® 5800**.

Prasības darbam ar reaģentiem sistēmās cobas® 6800/8800

Reaģenti, kas ievietoti sistēmās **cobas® 6800/8800**, tiek glabāti atbilstošā temperatūrā, un sistēma uzrauga to derīguma termiņu. Sistēmas **cobas® 6800/8800** ļauj reaģentus izmantot tikai tad, ja tiek ievēroti visi nosacījumi, kas norādīti 7. tab. Sistēma automātiski neļauj izmantot reaģentus, kuriem ir beidzies derīguma termiņš. 7. tab. ļauj lietotājam saprast, kādus nosacījumus darbam ar reaģentiem pieprasa sistēmas **cobas® 6800/8800**.

7. tab. Reaģentu derīguma termiņu noteikumi, ko pieprasa sistēmas **cobas® 6800/8800**

Reaģents	Komplekta derīguma termiņš	Atvērta komplekta stabilitāte	Testēšanas izpildu skaits, kam var izmantot šo komplektu	Stabilitāte sistēmā (kopējais laiks sistēmā ārpus ledusskapja)
cobas® HCV	Termiņš vēl nav beidzies	90 dienas no pirmās lietošanas reizes	Maks. 40 izpildes	Maks. 40 stundas
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Termiņš vēl nav beidzies	Nav ^a	Nav	Maks. 8 stundas
cobas® NHP Negative Control Kit	Termiņš vēl nav beidzies	Nav ^a	Nav	Maks. 10 stundas
cobas omni Lysis Reagent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav
cobas omni MGP Reagent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav
cobas omni Specimen Diluent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav
cobas omni Wash Reagent	Termiņš vēl nav beidzies	30 dienas no ievietošanas sistēmā*	Nav	Nav

^a Vienreizējai lietošanai paredzēti reaģenti.

* Laiku skaita no pirmās reizes, kad reaģents tiek ievietots sistēmās **cobas® 6800/8800**.

Sistēmai cobas® 5800 papildus nepieciešamie materiāli

8. tab. Materiāli un palīgmateriāli lietošanai sistēmā cobas® 5800

Materiāli	P/N
cobas omni apstrādes plate 24	08413975001
cobas omni amplifikācijas plate 24	08499853001
cobas omni šķidro atkritumu plate 24	08413983001
Uzgalis CORE TIPS ar filtru, 1 ml	04639642001
Uzgalis CORE TIPS ar filtru, 300 µl	07345607001
cobas omni šķidro atkritumu konteiners	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Cieto atkritumu maiss vai Cieto atkritumu maiss ar ieliktni	07435967001 vai 08030073001

Sistēmām cobas® 6800/8800 papildus nepieciešamie materiāli

9. tab. Materiāli un palīgmateriāli lietošanai sistēmās cobas® 6800/8800

Materiāli	P/N
cobas omni apstrādes plate	05534917001
cobas omni amplifikācijas plate	05534941001
cobas omni pipešu uzgaļi	05534925001
cobas omni šķidro atkritumu konteiners	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Cieto atkritumu maiss un cieto atkritumu konteiners vai Cieto atkritumu maiss ar ieliktni un komplekta atvilktni	07435967001 un 07094361001 vai 08030073001 un 08387281001

Nepieciešamā aparatūra un programmatūra

Aparātā **cobas® 5800** ir instalēta sistēmai **cobas® 5800** nepieciešamā sistēmas **cobas® 5800** programmatūra un **cobas® HCV** analīžu pakotne. Kopā ar sistēmu **cobas® 5800** tiek nodrošināta datu pārvaldības programmatūra Data Manager un dators.

Aparatūrā ir instalēta sistēmu **cobas® 6800/8800** programmatūra un sistēmām **cobas® 6800/8800** nepieciešamā **cobas® HCV** analīžu pakotne. Ar sistēmu tiek nodrošināts serveris Instrument Gateway (IG).

10. tab. Aparatūra

Aprīkojums	P/N
Sistēma cobas® 5800	08707464001
Sistēma cobas® 6800 (pārvietojama)	05524245001 un 06379672001
Sistēma cobas® 6800 (stacionāra)	05524245001 un 06379664001
Sistēma cobas® 8800	05412722001
Paraugu padeves modulis	06301037001

Papildinformāciju skatiet sistēmas **cobas® 5800** vai sistēmu **cobas® 6800/8800** lietotāja rokasgrāmatā.

Piezīme. Sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi, lai iegūtu detalizētu pasūtīšanas sarakstu ar aparatūrā lietojamiem paraugu statīviem, uzgaļu statīviem un statīvu paplātēm.

Piesardzības pasākumi un lietošanas prasības

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Tāpat kā veicot jebkuru testa procedūru, ir svarīgi ievērot labas laboratorijas prakses noteikumus, lai nodrošinātu atbilstošu testa veikspēju. Tā kā testam ir augsta jutība, jāpievērš uzmanība tam, lai reaģenti un amplifikācijas šķīdumi netiktu piesārņoti.

- Paredzēts lietošanai tikai *in vitro* diagnostikā.
- **cobas® HCV** nav izvērtēts lietošanai kā skrīninga tests, lai noteiktu HCV esamību asinīs vai asins produktos.
- Visi pacientu paraugi jāapstrādā tā, it kā tie būtu infekciozi, izmantojot labas laboratorijas prakses procedūras, kas norādītas dokumentā *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Bioloģiskā drošība mikrobioloģiskajās un biomedicīniskajās laboratorijās) un Klīnisko un laboratoriju standartu institūta (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) dokumentā M29-A4.^{25, 26} Šo procedūru drīkst veikt tikai personāls, kas prot strādāt ar infekcioziem materiāliem, kā arī izmantot **cobas® HCV** testu un sistēmas **cobas® 5800/6800/8800**.
- Visi cilvēku izcelsmes materiāli ir jāuzskata par iespējami infekcioziem un ar tiem jāstrādā, ievērojot vispārpieņemtos piesardzības pasākumus. Izšķakstīšanās gadījumā nekavējoties jāveic dezinfekcija ar svaigi pagatavotu 0,5% nātrija hipohlorīta šķīdumu destilētā vai dejonizētā ūdenī (atšķaidot mājāsaimniecības balinātāju attiecībā 1:10) vai jāievēro attiecīgajā vietā noteiktās procedūras.
- Komplekti **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** un **cobas® NHP Negative Control Kit** satur plazmu, kas iegūta no cilvēku asinīm. Avota materiāls ir pārbaudīts ar licencētiem antivielu testiem, kas apliecina, ka tas nesatur HCV antivielas, HIV-1/2 antivielas, HBsAg, kā arī HBc antivielas. Arī pārbaudot parastu cilvēku plazmu ar PQR metodēm, netika noteikta HIV-1 (M un O grupas) RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS. Neviena zināmā testēšanas metode nevar sniegt pilnīgu garantiju, ka no cilvēku asinīm iegūti produkti nepārnēsīs infekciju izraisītājus.
- **Pilnasinis un paraugs, kas tiek glabāti primārajos stobriņos, nedrīkst sasaldēt.**
- Lai nodrošinātu optimālu testa veikspēju, izmantojiet tikai pievienotos vai norādītos nepieciešamos palīgmateriālus.
- Drošības datu lapas (*Safety Data Sheets* — SDS) pēc pieprasījuma ir pieejamas pie vietējā Roche pārstāvja.
- Strikti ievērojiet procedūras un sniegtos norādījumus, lai nodrošinātu pareizu testa izpildi. Jebkādas novirzes no procedūrām un norādījumiem var ietekmēt optimālu testa veikspēju.
- Ja darbā ar paraugiem un to apstrādē netiek atbilstoši kontrolēta to pārņemšana, var iegūt kļūdaini pozitīvus rezultātus.
- Neizmantojiet 200 µl paraugu ievades tilpumu, ja ir paredzams, ka vīrusa slodze ir < 100 IU/ml.
- Ja, lietojot šo testu, rodas nopietni starpgadījumi, informējiet par to atbildīgo vietējo iestādi.

Darbs ar reaģentiem

- Rīkojieties ar reaģentiem, kontrolēm un paraugiem atbilstoši labai laboratorijas praksei, lai izvairītos no paraugu vai kontroļu pārņemšanas.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet katru reaģenta kaseti, atšķaidītāju, līzes reaģentu un mazgāšanas reaģentu, lai pārlicinātos, vai nav noplūdes pazīmju. Ja ir redzama noplūde, neizmantojiet šo materiālu testēšanai.
- Līzes reaģents **cobas omni** Lysis Reagent satur guanidīna tiocianātu, kas ir potenciāli bīstama ķīmiska viela. Izvairieties no reaģentu saskares ar ādu, acīm un gļotādām. Ja saskare ir notikusi, nekavējoties mazgājiet ar lielu ūdens daudzumu; pretējā gadījumā var rasties apdegumi.
- **cobas® HCV** komplekti, **cobas omni** MGP Reagent un **cobas omni** Specimen Diluent satur nātrija azīdu, kas darbojas kā konservants. Izvairieties no reaģentu saskares ar ādu, acīm un gļotādām. Ja saskare ir notikusi, nekavējoties mazgājiet ar lielu ūdens daudzumu; pretējā gadījumā var rasties apdegumi. Izšķakstīšanās gadījumā pirms nosusināšanas atšķaidiet šos reaģentus ar ūdeni.

- Nepieļaujiet guanidīna tiocianātu saturošā līzes reaģenta **cobas omni** Lysis Reagent saskari ar nātrija hipohlorīta (balinātāja) šķīdumu. Šis maisījums var veidot ļoti toksisku gāzi.
- Visus materiālus, kas saskārušies ar paraugiem vai reaģentiem, izmetiet atbilstoši reģionālajiem, valsts un vietējiem noteikumiem.

Laba laboratorijas prakse

- Neievelciet šķīdumu pipetē ar muti.
- Neēdiet, nedzeriet un nesmēķējiet darbam paredzētajās zonās.
- Strādājot ar paraugiem un reaģentiem, valkājiet laboratorijas cimdus, laboratorijas halātu un acu aizsargu. Pēc darba ar katru paraugu, **cobas®** HCV komplektu un **cobas omni** reaģentu ir jāmaina cimdi, lai izvairītos no piesārņojuma. Nepieļaujiet cimdu piesārņošanu, strādājot ar paraugiem un kontrolēm.
- Pēc darba ar paraugiem un komplekta reaģentiem, kā arī pēc cimdu novilkšanas rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Rūpīgi notīriet un dezinficējiet visas laboratorijas darba virsmas ar svaigi pagatavotu 0,5% nātrija hipohlorīta šķīdumu destilētā vai dejonizētā ūdenī (atšķaidiet mājāsaimniecības balinātāju attiecībā 1:10). Pēc tam noslaukiet virsmu ar 70% etilspirtu.
- Ja uz aparāta **cobas®** 5800 izšļakstās šķidrums, ievērojiet sistēmas **cobas®** 5800 lietotāja rokasgrāmatā sniegtos norādījumus par pareizu aparatūras virsmas tīrīšanu un dekontaminēšanu.
- Ja uz aparatūras **cobas®** 6800/8800 izšļakstās šķidrums, ievērojiet sistēmu **cobas®** 6800/8800 lietotāja rokasgrāmatā sniegtos norādījumus par pareizu aparatūras virsmas tīrīšanu un dekontaminēšanu.

Paraugu ņemšana, transportēšana un glabāšana

Piezīme. Rīkojieties ar visiem paraugiem un kontrolēm tā, it kā tās varētu pārnest infekciju izraisītājus.

Visi paraugi jāglabā norādītajā temperatūrā.

Paraugu stabilitāti ietekmē paaugstināta temperatūra.

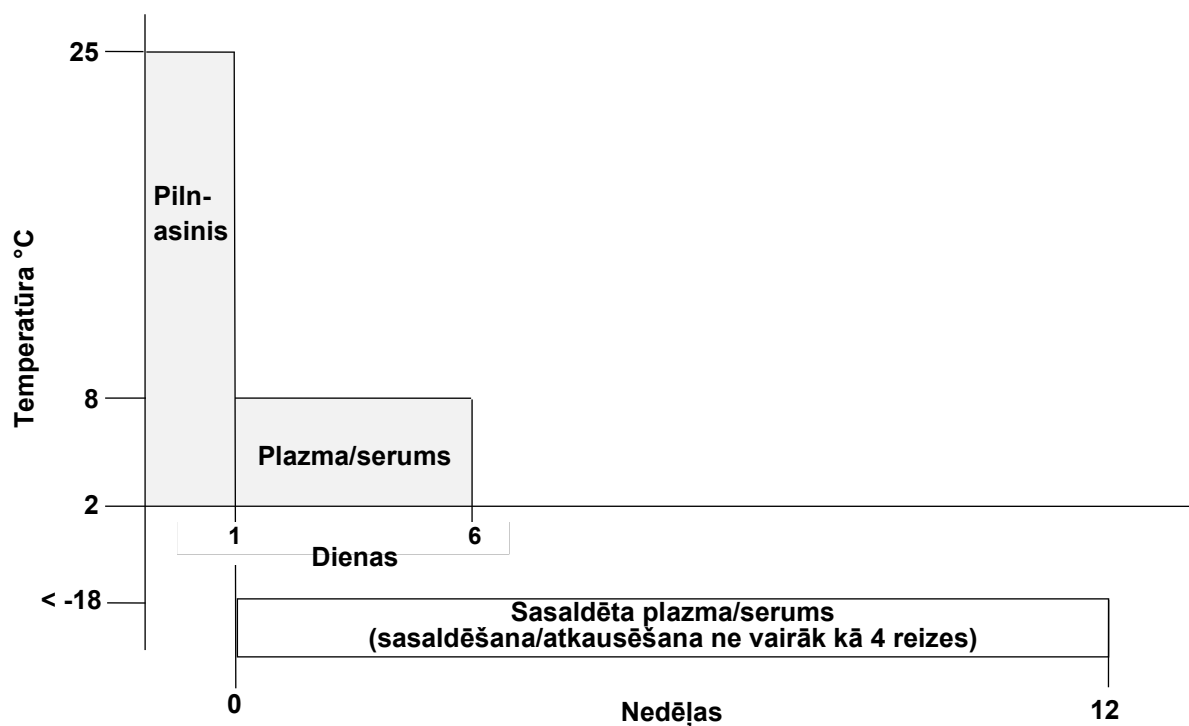
Ja tiek lietoti sasaldēti paraugi sekundārajos stobriņos, turiet paraugus istabas temperatūrā (15–30 °C), līdz tie pilnībā atkūst, un pēc tam īsi samaisiet (piemēram, ievietojot vorteksā uz 3–5 sekundēm) un centrifugējiet tos, lai viss parauga tilpums tiktu koncentrēts stobriņa apakšā.

Paraugi

Asinis ir jāpaņem SST™ seruma atdalīšanas stobriņos, molekulārās diagnostikas testēšanas metodēm paredzētos BD Vacutainer® PPT™ plazmas sagatavošanas stobriņos vai sterilos stobriņos, kuros kā antikoagulants izmantota EDTA. Ievērojiet paraugu ņemšanas stobriņu ražotāja norādījumus.

- Pilnasinis, kas paņemtas SST™ seruma atdalīšanas stobriņos, molekulārās diagnostikas testēšanas metodēm paredzētajos BD Vacutainer® PPT™ plazmas sagatavošanas stobriņos vai sterilos stobriņos, kuros kā antikoagulants izmantota EDTA, drīkst glabāt un/vai transportēt līdz 24 stundām 2–25 °C temperatūrā, pirms tiek veikta plazmas/seruma sagatavošana. Centrifugēšana jāveic saskaņā ar ražotāja norādījumiem.
- EDTA plazmas un seruma paraugus pēc atdalīšanas drīkst glabāt sekundārajos stobriņos līdz 6 dienām 2–8 °C temperatūrā vai līdz 12 nedēļām ≤ –18 °C temperatūrā. Ilgtermiņa glabāšana ieteicama ≤ –60 °C temperatūrā.
- Plazmas/seruma paraugi ir stabili ne vairāk kā četros sasaldēšanas un atkausēšanas ciklos, ja sasaldēšana veikta ≤ –18 °C temperatūrā.
- Ja iespējams, nodrošiniet pietiekama pilnasinīgu parauga paņemšanu, kas ļauj izmantot ieteicamo 500 µl EDTA plazmas vai seruma apstrādes tilpumu (nepieciešamajam parauga kopējam minimālajam apjomam ir jābūt 650 µl).
- Ja paraugi jātransportē, tie jāiepako un jāmarkē saskaņā ar spēkā esošajiem valsts un/vai starptautiskajiem noteikumiem par paraugu un infekciju izraisītāju pārvadāšanu.

1. att. Paraugu glabāšanas apstākļi



Lietošanas pamācība

Piezīmes par procedūru

- Neizmantojiet **cobas®** HCV testa reaģentus, **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas®** NHP Negative Control Kit un **cobas omni** reaģentus pēc derīguma termiņa beigām.
- Neizmantojiet palīgmateriālus atkārtoti. Tie paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.
- Informāciju par pareizu aparātūras apkopi skatiet sistēmas **cobas®** 5800 vai sistēmu **cobas®** 6800/8800 lietotāja rokasgrāmatā.

cobas® HCV testa izpilde ar sistēmu cobas® 5800

cobas® HCV testu var veikt ar diviem nepieciešamajiem paraugu tilpumiem: 350 µl (200 µl paraugu darbplūsmai) un 650 µl (500 µl paraugu darbplūsmai). Testa procedūra ir detalizēti aprakstīta sistēmas **cobas®** 5800 lietotāja rokasgrāmatā. 2. att. ir sniegta procedūras kopsavilkums.

- Piezīme.** Neizmantojiet 200 µl paraugu darbplūsmu, ja ir paredzams, ka vīrusa slodze ir ≤ 100 IU/ml. Lai varētu izmantot ieteicamo 500 µl EDTA plazmas vai seruma apstrādes tilpumu, ir jāpaņem pietiekams asiņu apjoms (nepieciešamajam parauga kopējam minimālajam apjomam ir jābūt 650 µl).

2. att. cobas® HCV testa izpildes procedūra sistēmā cobas® 5800

1	Piesakieties sistēmā.
2	Ievietojiet sistēmā paraugus: • Ievietojiet sistēmā paraugu statīvus. • Sistēma automātiski sagatavojas darbam. • Pasūtiet testus.
3	Uzpildiet reaģentus un palīgmateriālus atbilstoši sistēmas norādēm: • Ievietojiet īpašo(ās) testam nepieciešamo(ās) reaģentu kaseti(es). • Ievietojiet kontroļu ministatīvus. • Ievietojiet apstrādes uzgaļus. • Ievietojiet eluēšanas uzgaļus. • Ievietojiet apstrādes plates. • Ievietojiet šķidro atkritumu plates. • Ievietojiet amplifikācijas plates. • Ievietojiet MGP kaseti. • Uzpildiet paraugu atšķaidītāju. • Uzpildiet līzes reaģentu. • Uzpildiet mazgāšanas reaģentu.
4	Sāciet testēšanas izpildi, lietotāja interfeisā nospiežot pogu "Start processing" (Sākt apstrādi); visas nākamās testēšanas izpildes sāksies automātiski, ja vien tās netiks manuāli atliktas.
5	Pārskatiet un eksportējiet rezultātus.
6	Ja nepieciešams, uzlieciet vāciņus tiem paraugu stobriņiem, kuru saturs atbilst minimālā apjoma prasībām, lai tos vēlāk varētu izmantot atkārtoti. Veiciet aparāta tīrīšanu: • Izņemiet tukšos kontroļu ministatīvus. • Izņemiet tukšo(ās) īpašo(ās) testam nepieciešamo(ās) reaģentu kaseti(es). • Iztukšojiet amplifikācijas plates atvilktni. • Iztukšojiet šķidros atkritumus. • Iztukšojiet cietos atkritumus.

cobas® HCV testa izpilde ar sistēmām cobas® 6800/8800

cobas® HCV testu var veikt ar diviem nepieciešamajiem paraugu tilpumiem: 350 µl (200 µl paraugu darbplūsmai) un 650 µl (500 µl paraugu darbplūsmai). Testa procedūra ir detalizēti aprakstīta sistēmu cobas® 6800/8800 lietotāja rokasgrāmatā. 3. att. ir sniegta procedūras kopsavilkums.

- **Piezīme.** Neizmantojiet 200 µl paraugu darbplūsmu, ja ir paredzams, ka vīrusa slodze ir ≤ 100 IU/ml. Lai varētu izmantot ieteicamo 500 µl EDTA plazmas vai seruma apstrādes tilpumu, ir jāpaņem pietiekams asiņu apjoms (nepieciešamajam parauga kopējam minimālajam apjomam ir jābūt 650 µl).

3. att. cobas® HCV testa izpildes procedūra sistēmās cobas® 6800/8800

1	Piesakieties sistēmā. Nospiediet "Start", lai sagatavotu sistēmu. Pasūtiet testus.
2	Uzpildiet reaģentus un palīgmateriālus atbilstoši sistēmas norādēm: • Ievietojiet īpašo testam nepieciešamo reaģentu kaseti. • Ievietojiet kontroļu kasetes. • Ievietojiet pipešu uzgaļus. • Ievietojiet apstrādes plates. • Ievietojiet MGP reaģentu. • Ievietojiet amplifikācijas plates. • Uzpildiet paraugu atšķaidītāju. • Uzpildiet līzes reaģentu. • Uzpildiet mazgāšanas reaģentu.
3	Ievietojiet sistēmā paraugus: • Ievietojiet paraugu statīvus un uzgaļu statīvus paraugu padeves modulī. • Pārliecinieties, vai paraugi tiek pārvietoti uz pārvešanas moduli.
4	Sāciet testa izpildi, aktivizējot lietotāja interfeisa pogu "Start manually" (Sākt manuāli), vai arī ļaujiet izpildei sākties automātiski pēc 120 minūtēm vai tad, kad ir nokomplektēta visa testēšanas izpilde.
5	Pārskatiet un eksportējiet rezultātus.
6	Ja nepieciešams, uzlieciet vāciņus tiem paraugu stobriņiem, kuru saturs atbilst minimālā apjoma prasībām, lai tos vēlāk varētu izmantot atkārtoti. Veiciet aparāta tīrīšanu: • Izņemiet tukšās kontroļu kasetes. • Iztukšojiet amplifikācijas plates atvilktni. • Iztukšojiet šķidros atkritumus. • Iztukšojiet cietos atkritumus.

Rezultāti

Sistēma **cobas**® 5800 un sistēmas **cobas**® 6800/8800 automātiski nosaka HCV RNS koncentrāciju paraugos un kontrolēs. HCV RNS koncentrācija tiek izteikta starptautiskajās vienībās vienā mililitrā (IU/ml).

Kvalitātes kontrole un rezultātu derīgums sistēmā **cobas**® 5800

- Vismaz reizi 72 stundās vai ar katru jaunu komplekta partiju tiek apstrādāta viena negatīvā kontrole [(-) C] un divas pozitīvās kontroles — zemā pozitīvā kontrole [HCV L(+)C] un augstā pozitīvā kontrole [HCV H(+)C]. Pozitīvo un/vai negatīvo kontroļu testēšanu var ieplānot arī biežāk, pamatojoties uz laboratorijas procedūrām un/vai vietējām prasībām.
- Lai pārliecinātos par testēšanas izpildes derīgumu, pārbaudiet karodziņus un ar tiem saistītos rezultātus sistēmas **cobas**® 5800 programmatūrā un/vai atskaitē.
- Testēšanas izpilde ir derīga, ja karodziņš netiek parādīts nevienai no trim kontrolēm, kas ietver vienu negatīvu kontroli un divas pozitīvas kontroles: HCV L(+)C, HCV H(+)C. Negatīvās kontroles rezultāts tiek parādīts kā (-) C, bet zemā un augstā pozitīvā kontrole tiek parādīta kā HxV L(+)C un HxV H(+)C.

cobas® 5800 programmatūra rezultātus automātiski apzīmē kā nederīgus, pamatojoties uz negatīvās vai pozitīvo kontroļu kļūdām.

PIEZĪME. Sistēmas **cobas**® 5800 sākotnējais standarta iestatījums ir kontroļu kopas (pozitīvo un negatīvās) testēšana katrā testēšanas izpildē, taču šo konfigurāciju var mainīt uz retāku pārbaudi intervālu, kas nepārsniedz 72 stundas, atbilstoši laboratorijas procedūrām un/vai vietējām prasībām. Plašāku informāciju lūdziet savam Roche apkopes speciālistam un/vai Roche klientu tehniskā atbalsta dienestam.

Kontroļu testēšanas rezultāti sistēmā **cobas**® 5800

Kontroļu testēšanas rezultāti tiek parādīti **cobas**® 5800 programmatūras lietotnē “Controls”.

- Kontroles kolonnā “Control result” tiek apzīmētas kā derīgas (Valid), ja visiem kontroles mērķiem ir saņemts derīgs rezultāts. Kontroles kolonnā “Control result” tiek apzīmētas kā nederīgas (Invalid), ja visiem kontroles mērķiem vai kādam no tiem ir saņemts nederīgs rezultāts.
- Kontrolēm, kuru rezultāts ir “Invalid”, kolonnā “Flags” tiek parādīts karodziņš. Detalizētajā skatā tiek parādīta papildinformācija par to, kāpēc kontrole ir apzīmēta kā nederīga, kā arī informācija par karodziņu.
- Ja kāda no pozitīvajām kontrolēm nav derīga, atkārtojiet visu pozitīvo kontroļu un ar tām saistīto paraugu testēšanu. Ja negatīvā kontrole nav derīga, atkārtojiet visu kontroļu un ar tām saistīto paraugu testēšanu.

Kvalitātes kontrole un rezultātu derīgums sistēmās **cobas**® 6800/8800

- Ja tiek izmantotas sistēmas **cobas**® 6800/8800, katrā testēšanas izpildē tiek apstrādāta viena negatīvā kontrole [(-) C] un divas pozitīvās kontroles — zemā pozitīvā kontrole [HCV L(+)C] un augstā pozitīvā kontrole [HCV H(+)C].
- Lai pārliecinātos par testēšanas izpildes derīgumu, pārbaudiet karodziņus un ar tiem saistītos rezultātus sistēmas **cobas**® 6800/8800 programmatūrā un/vai atskaitē.
- Testēšanas izpilde ir derīga, ja karodziņš netiek parādīts nevienai no trim kontrolēm, kas ietver vienu negatīvu kontroli un divas pozitīvas kontroles: HCV L(+)C, HCV H(+)C. Negatīvās kontroles rezultāts tiek parādīts kā (-) C, bet zemā un augstā pozitīvā kontrole tiek parādīta kā HxV L(+)C un HxV H(+)C.

cobas® 6800/8800 programmatūra rezultātus automātiski apzīmē kā nederīgus, pamatojoties uz negatīvās vai pozitīvo kontroļu kļūdām.

Kontroļu karodziņi sistēmās cobas® 6800/8800

11. tab. Negatīvās un pozitīvās kontroles karodziņi

Negatīvā kontrole	Karodziņš	Rezultāts	Interpretācija
(-) C	Q02 (Kontroles testēšanas kļūda)	Invalid	Nederīgs rezultāts vai arī aprēķinātais negatīvās kontroles titrs nav negatīvs.
Pozitīvā kontrole	Karodziņš	Rezultāts	Interpretācija
HxV L(+)C	Q02 (Kontroles testēšanas kļūda)	Invalid	Nederīgs rezultāts vai arī aprēķinātais zemās pozitīvās kontroles titrs neietilpst norādītajā diapazonā.
HxV H(+)C	Q02 (Kontroles testēšanas kļūda)	Invalid	Nederīgs rezultāts vai arī aprēķinātais augstās pozitīvās kontroles titrs neietilpst norādītajā diapazonā.

Ja testēšanas izpilde nav derīga, atkārtojiet visu testēšanas izpildi ar visiem paraugiem un kontrolēm.

Sistēmu cobas® 6800/8800 programmatūrā HxV L(+)C apzīmē cobas® HBV/HCV/HIV-1 zemo pozitīvo kontroli un HxV H(+)C apzīmē cobas® HBV/HCV/HIV-1 augsto pozitīvo kontroli.

Rezultātu interpretācija

Derīgai kontroļu testēšanas izpildei pārbaudiet karodziņus katram atsevišķam paraugam sistēmas cobas® 5800 vai sistēmu cobas® 6800/8800 programmatūrā un/vai atskaitēs. Interpretējot rezultātus, jāņem vērā, ka:

- Derīgā testēšanas izpildē var būt gan derīgi, gan nederīgi paraugu rezultāti.

12. tab. Mērķa rezultāti atsevišķu mērķa rezultātu interpretēšanai

Rezultāti	Interpretācija
Target Not Detected	HCV RNS nav konstatēta. Rezultāts atskaitē: "HCV not detected" (HCV nav konstatēts).
< Titer Min	Aprēķinātais titrs ir zem testa kvantitatīvās analīzes apakšējās robežas (KAApR). Rezultāts atskaitē: "HCV detected, less than (Titer Min)" (HCV ir konstatēts mazāk par [minimālais titrs]). Minimālais titrs = 15 IU/ml (500 µl) Minimālais titrs = 40 IU/ml (200 µl)
Titrs	Aprēķinātais titrs ietilpst testa lineārajā diapazonā — lielāks vai vienāds ar minimālo titru un mazāks vai vienāds ar maksimālo titru. Rezultāts atskaitē: "(Titer) of HCV detected" (Konstatēts HCV: [titrs]).
> Titer Max ^a	Aprēķinātais titrs ir virs testa kvantitatīvās analīzes augšējās robežas (KAAuR). Rezultāts atskaitē: "HCV detected, greater than (Titer Max)" (HCV ir konstatēts vairāk par [maksimālais titrs]). Maksimālais titrs = 1,00E+08 IU/ml (500 µl un 200 µl)

^a Parauga rezultāts "> Titer Max" attiecas uz HCV pozitīviem paraugiem, kuriem konstatēti titri, kas pārsniedz kvantitatīvās analīzes augšējo robežu (KAAuR). Ja nepieciešams iegūt kvantitatīvu rezultātu, sākotnējais paraugs ir jāatšķaida ar HCV negatīvu EDTA plazmu vai serumu (atkarībā no sākotnējā parauga veida) un tests ir jāatkārto. Reiziniet iegūto rezultātu ar atšķaidīšanas pakāpi.

Rezultātu interpretācija sistēmā cobas® 5800

Paraugu testēšanas rezultāti tiek parādīti **cobas® 5800** programmatūras lietotnē “Results”.

Derīgai kontroļu testēšanas izpildei pārbaudiet karodziņus katram atsevišķam paraugam sistēmas **cobas® 5800** programmatūrā un/vai atskaitē. Interpretējot rezultātus, jāņem vērā, ka:

- Ja visu kontroļu mērķa rezultāti ir derīgi, ar šo derīgo kontroļu testēšanas izpildi saistītajiem paraugiem kolonnā “Control result” tiek parādīts rezultāts “Valid”. Ja visu kontroļu mērķa rezultāti ir nederīgi, ar šo neizdevušos kontroļu testēšanas izpildi saistītajiem paraugiem kolonnā “Control result” tiek parādīts rezultāts “Invalid”.
- Ja ar paraugu saistīto kontroļu rezultāti nav derīgi, parauga rezultātam tiek pievienots īpašs karodziņš:
 - Q05D — neizdevusies rezultāta validācija nederīgas pozitīvās kontroles dēļ.
 - Q06D — neizdevusies rezultāta validācija nederīgas negatīvās kontroles dēļ.
- Atsevišķu paraugu mērķa rezultāti, kas parādīti kolonnā “Results”, ir jāinterpretē, kā norādīts 12. tab.
- Ja vienam vai vairākiem parauga mērķiem ir rezultāts “Invalid”, **cobas® 5800** programmatūrā tiek parādīts karodziņš kolonnā “Flags”. Detalizētajā skatā tiek parādīta papildinformācija par to, kāpēc parauga mērķi ir apzīmēti kā nederīgi, kā arī informācija par karodziņu.

Rezultātu interpretācija sistēmās cobas® 6800/8800

Derīgai testēšanas izpildei pārbaudiet karodziņus katram atsevišķam paraugam sistēmas **cobas® 6800/8800** programmatūrā un/vai atskaitē. Interpretējot rezultātus, jāņem vērā, ka:

- Paraugiem kolonnā “Valid” ir norādīts “Yes”, ja visiem pieprasītajiem mērķa rezultātiem ir saņemtas derīgas vērtības. Ja paraugiem kolonnā “Valid” ir norādīts “No”, var būt nepieciešama papildu interpretācija un rīcība.
- Atsevišķu paraugu mērķa rezultāti ir jāinterpretē, kā norādīts 12. tab.

Procedūras ierobežojumi

- **cobas® HCV** tests ir izvērtēts lietošanai sistēmās **cobas® 5800/6800/8800** tikai kopā ar **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** un **cobas omni Wash Reagent**.
- Rezultātu ticamība ir atkarīga no tā, cik pareizi tiek izpildītas paraugu ņemšanas, glabāšanas un darba procedūras.
- Šis tests ir apstiprināts lietošanai tikai ar EDTA plazmu un serumu. Testējot citu veidu paraugus, var tikt iegūti neprecīzi rezultāti.
- HCV RNS kvantitatīvā analīze ir atkarīga no paraugos esošo vīrusa daļiņu skaita, un to var ietekmēt paraugu ņemšanas metodes, ar pacientiem saistīti faktori (t.i., vecums, simptomu esamība) un/vai infekcijas stadija.
- Lai gan reti, tomēr mutācijas augsti konservatīvajos vīrusa genoma apgabalos, ko pārbauda **cobas® HCV** tests, var ietekmēt praimeru un/vai zonžu saistīšanos, kā rezultātā tiek noteikta pārāk zema vīrusa kvantifikācija vai arī vīrusa esamība netiek noteikta.
- Tā kā tehnoloģijām ir raksturīgas atšķirības, lietotājiem laboratorijā pirms pārejas no vienas tehnoloģijas uz citu ir ieteicams veikt metožu korelācijas izpēti, lai noteiktu tehnoloģiju atšķirības. Lietotājiem jāievēro viņu specifiskās politikas/procedūras.
- **cobas® HCV** testu nav paredzēts lietot kā skrīninga testu, lai noteiktu HCV esamību asinīs vai asins produktos.

Neklīniskās veiktspējas novērtējums

Galvenie veiktspējas rādītāji, veicot testēšanu ar sistēmām cobas® 6800/8800

Noteikšanas robeža (*Limit of Detection* — LoD)

PVO starptautiskais standarts

cobas® HCV testa noteikšanas robeža tika noteikta, analizējot sērijveida atšķaidījumus no PVO starptautiskā standarta C hepatīta vīrusa RNS nukleīnskābju amplifikācijas tehnoloģijas testu (PVO 4. starptautiskais standarts) genotipa 1a, kas iegūts no Nacionālā bioloģisko standartu un kontroles institūta (NIBSC), HCV negatīvā cilvēka EDTA plazmā vai serumā, izmantojot 500 µl un 200 µl paraugu apstrādes tilpumu. Minimālais nepieciešamais parauga apjoms apstrādei sistēmās **cobas®** 6800/8800 bija attiecīgi 650 µl un 350 µl. 500 µl paraugu apstrādes tilpumam tika testēti sešu koncentrācijas līmeņu paneli un negatīvā kontrole, bet 200 µl paraugu apstrādes tilpumam tika testēti septiņi koncentrācijas līmeņi, vairākiem lietotājiem vairākas dienas veicot vairākas testēšanas izpildes ar trim **cobas®** HCV testa reaģentu partijām un vairākiem aparātiem.

13. tab. – 16. tab. ir parādīti abu paraugu apstrādes tilpumu rezultāti EDTA plazmai un serumam. Pētījums parādīja, ka **cobas®** HCV tests 8,46 IU/ml koncentrācijā 500 µl EDTA plazmas paraugu apstrādes tilpumam HCV RNS noteica ar 95% ticamības diapazonu 7,50–9,79 IU/ml, bet 500 µl seruma paraugu apstrādes tilpumam 9,61 IU/ml koncentrācijā 95% ticamības diapazons bija 8,70–10,95 IU/ml. Pētījums parādīja, ka **cobas®** HCV tests 24,93 IU/ml koncentrācijā 200 µl EDTA plazmas paraugu apstrādes tilpumam HCV RNS noteica ar 95% ticamības diapazonu 22,51–28,35 IU/ml, bet 200 µl seruma paraugu apstrādes tilpumam 33,25 IU/ml koncentrācijā 95% ticamības diapazons bija 29,94–37,94 IU/ml. Atšķirības starp EDTA plazmu un serumu izmantotajos 500 µl un 200 µl paraugu apstrādes tilpumos nebija statistiski būtiskas.

13. tab. Noteikšanas robeža EDTA plazmā (500 µl)

Ievades tītra koncentrācija (HCV RNS, IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe (%)
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1*	0,53
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	8,46 IU/ml 95% ticamības diapazons: 7,50–9,79 IU/ml		

* Ar alternatīvām analītiskajām metodēm par negatīviem apstiprināti paraugi.

14. tab. Noteikšanas robeža serumā (500 µl)

levades titra koncentrācija (HCV RNS, IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe (%)
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	9,61 IU/ml 95% ticamības diapazons: 8,70–10,95 IU/ml		

15. tab. Noteikšanas robeža EDTA plazmā (200 µl)

levades titra koncentrācija (HCV RNS, IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe (%)
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1*	0,53
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	24,93 IU/ml 95% ticamības diapazons: 22,51–28,35 IU/ml		

* Ar alternatīvām analītiskajām metodēm par negatīviem apstiprināti paraugi.

16. tab. Noteikšanas robeža serumā (200 µl)

levades titra koncentrācija (HCV RNS, IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe (%)
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	33,25 IU/ml 95% ticamības diapazons: 29,94–37,94 IU/ml		

Lineārais diapazons

cobas® HCV testa linearitātes pētījums tika veikts ar atšķaidījumu sēriju, kas sastāv no 16 paneļa elementiem, kuri aptver dominējošajam genotipam (GT 1) paredzēto lineāro diapazonu. Paneļa elementi ar augstu titru tika sagatavoti no augsta titra aizsargātas RNS (arRNS) rezerves standartšķīduma, bet paneļa elementi ar zemu titru tika sagatavoti no klīniskā parauga (KP). Linearitātes panelis tika veidots tā, lai abiem materiālu avotiem būtu aptuveni $2 \log_{10}$ titru sakritība.

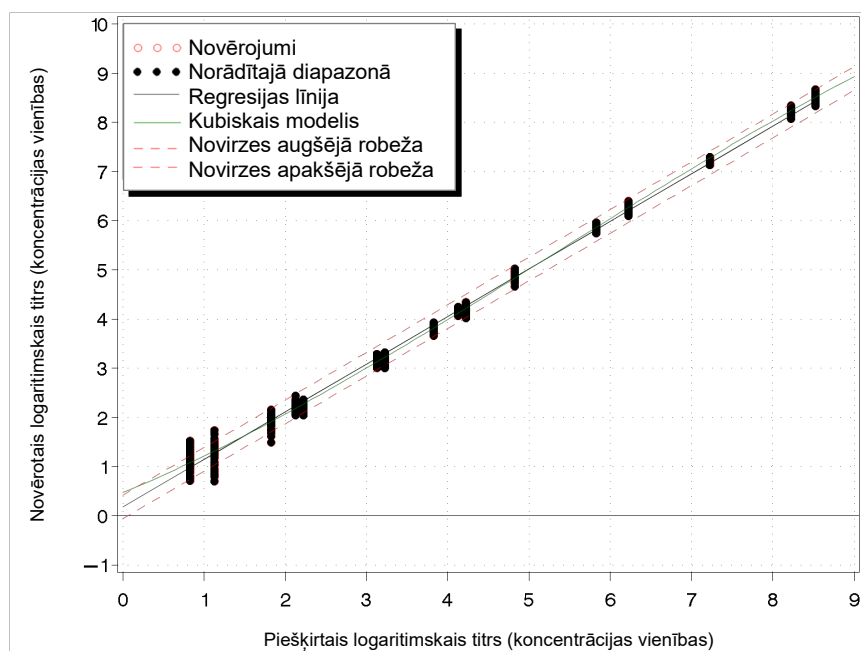
cobas® HCV testam paredzētais lineārais diapazons ir no KApI (500 μ l paraugu apstrādes tilpumā — 15 IU/ml un 200 μ l paraugu apstrādes tilpumā — 40 IU/ml) līdz KAUI (1,00E+08 IU/ml abos apstrādes tilpumos). Linearitātes panelis tika veidots tā, lai tā diapazons būtu no vienas koncentrācijas zem KApI (piemēram, 7,5 IU/ml) līdz vienam koncentrācijas līmenim virs KAUI (piemēram, 2,0E+08 IU/ml) un tas iekļautu medicīnisku lēmumu pieņemšanas punktus. Turklāt linearitātes panelis tika veidots tā, lai tas daļēji nodrošinātu $1,0 \log_{10}$ posmus visā lineārajā diapazonā. Katram paneļa elementam tikai nodrošināta nominālā koncentrācija, kas izteikta IU/ml, un avota HCV RNS.

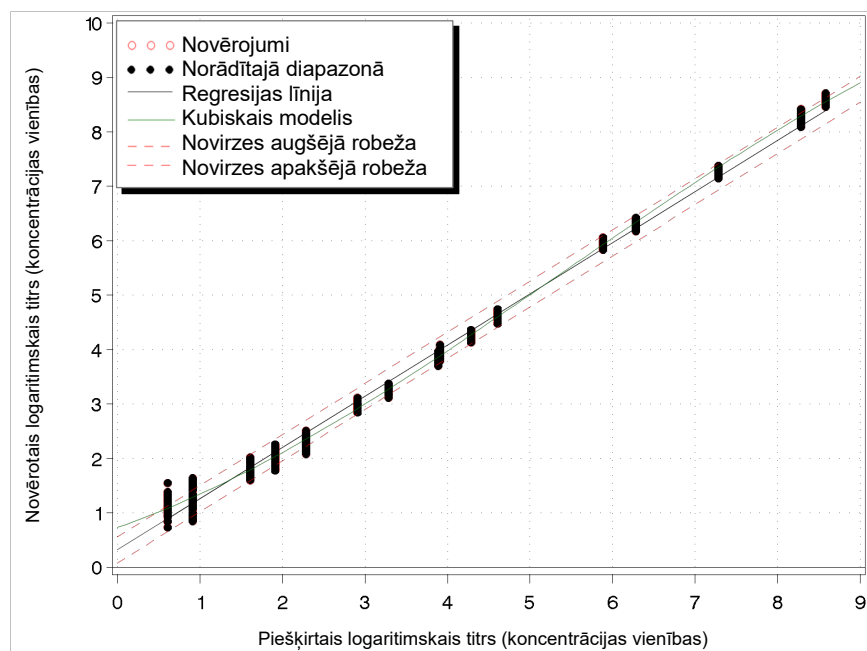
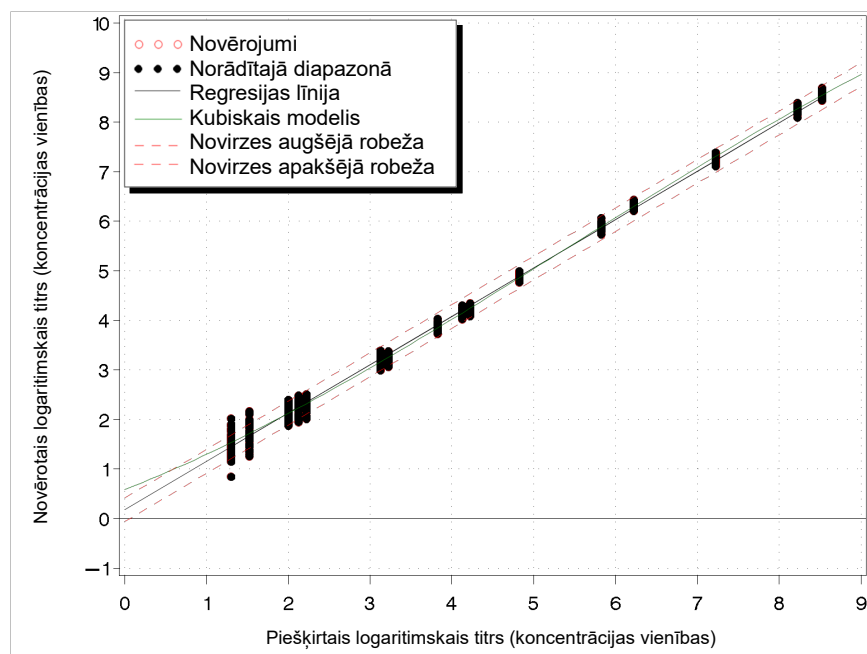
Izmantojot 500 μ l paraugu apstrādes tilpumu, **cobas®** HCV tests EDTA plazmai un serumam ir lineārs no 15 IU/ml līdz 1,00E+08 IU/ml, un absolūtā novirze no atbilstošākās nelineārās regresijas ir mazāka par $\pm 0,24 \log_{10}$. Visā lineārajā diapazonā testa precizitāte iekļāvās $\pm 0,24 \log_{10}$.

Izmantojot 200 μ l paraugu apstrādes tilpumu, **cobas®** HCV tests EDTA plazmai un serumam ir lineārs no 40 IU/ml līdz 1,00E+08 IU/ml, un absolūtā novirze no atbilstošākās nelineārās regresijas ir mazāka par $\pm 0,24 \log_{10}$. Visā lineārajā diapazonā testa precizitāte iekļāvās $\pm 0,24 \log_{10}$ robežās plazmai un $\pm 0,27 \log_{10}$ robežās serumam.

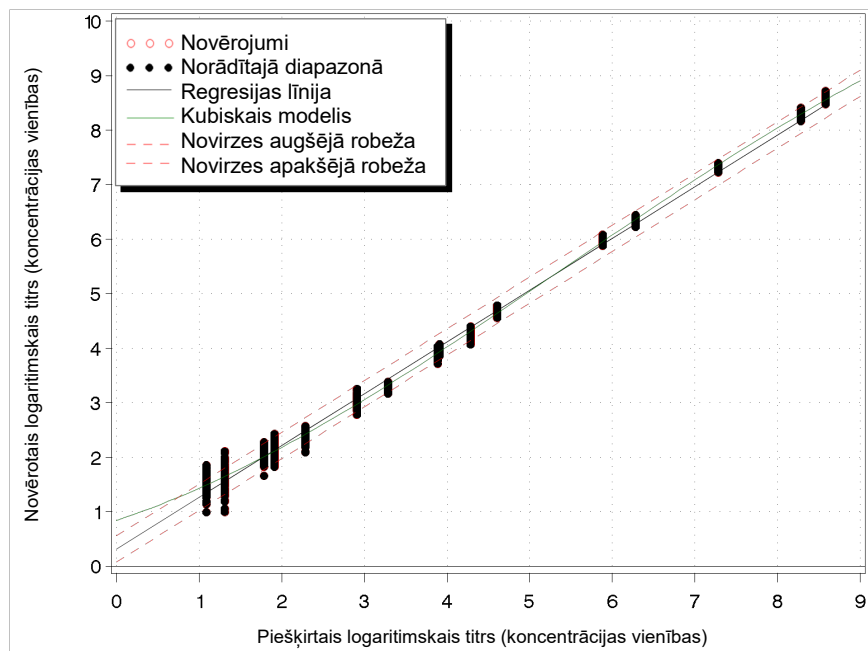
Iegūtie rezultāti ir sniegti 4. att. – 7. att.

4. att. Linearitāte EDTA plazmā (500 μ l)



5. att. Linearitāte serumā (500 µl)**6. att.** Linearitāte EDTA plazmā (200 µl)

7. att. Linearitāte serumā (200 µl)



Precizitāte laboratorijas ietvaros

cobas® HCV testa precizitāte tika noteikta, analizējot seriālos atšķaidījumus no klīniskiem HCV (1. genotipa) paraugiem (KP) vai aizsargātas HCV RNS HCV negatīvā EDTA plazmā vai serumā. Plazmai tika testēti 13 atšķaidījuma līmeņi, bet serumam — 12 līmeņi, katram līmenim 12 dienu laikā divas reizes testējot divus atkārtojumus, kas kopā katrai koncentrācijai veido 48 atkārtojumus. Katram paraugam tika veikta visa **cobas® HCV** testa procedūra pilnībā automatizētās sistēmās **cobas® 6800/8800**. Tāpēc šeit norādītā precizitāte atspoguļo visus testēšanas procedūras aspektus. Pētījums tika veikts ar trim **cobas® HCV** testa reaģentu partijām. Rezultāti ir parādīti 17. tab. – 20. tab.

cobas® HCV uzrādīja augstu precizitāti trim reaģentu partijām, kas tika testētas koncentrācijas diapazonā no $1,00\text{E}+01$ IU/ml līdz $1,0\text{E}+07$ IU/ml, izmantojot 500 µl paraugu apstrādes tilpumu, un diapazonā no $2,50\text{E}+01$ IU/ml līdz $1,0\text{E}+07$ IU/ml, izmantojot 200 µl paraugu apstrādes tilpumu.

17. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (EDTA plazmas paraugi, apstrādes tilpums 500 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Piešķirtā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	EDTA plazma			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
1,00E+07	1,67E+07	arRNS	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNS	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNS	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	KP	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNS	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	KP	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNS	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	KP	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNS	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	KP	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNS	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	KP	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	KP	0,26	0,21	0,13	0,21

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot log₁₀ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

18. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (seruma paraugi, apstrādes tilpums 500 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Piešķirtā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	Serums			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
1,00E+07	1,92E+07	arRNS	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNS	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNS	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	KP	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNS	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	KP	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNS	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	KP	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNS	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	KP	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNS	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	KP	0,09	0,14	0,18	0,14

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot log₁₀ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

19. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (EDTA plazmas paraugi, apstrādes tilpums 200 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Piešķirtā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	EDTA plazma			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
1,00E+07	1,67E+07	arRNS	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNS	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNS	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	KP	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNS	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	KP	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNS	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	KP	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNS	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	KP	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNS	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	KP	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	KP	0,19	0,20	0,22	0,21

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot log₁₀ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

20. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (seruma paraugi, apstrādes tilpums 200 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Piešķirtā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	Serums			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
1,00E+07	1,92E+07	arRNS	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNS	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNS	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	KP	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNS	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	KP	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNS	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	KP	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNS	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	KP	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNS	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	KP	0,11	0,16	0,12	0,13

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot log₁₀ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

Genotipu verificēšana

cobas® HCV testa veikspēja HCV genotipiem tika novērtēta, izmantojot šādas metodes:

- Noteikšanas robežas noskaidrošana genotipiem no 1b līdz 6, testējot 500 µl paraugu apstrādes tilpumu.
- Noteikšanas robežas pārbaude genotipiem no 1b līdz 6, testējot 200 µl paraugu apstrādes tilpumu.
- Linearitātes pārbaude 2.–6. genotipam.

Noteikšanas robeža genotipiem no 1b līdz 6

cobas® HCV noteikšanas robeža genotipiem no 1b līdz 6 tika noteikta, analizējot katra genotipa atšķaidījumu sērijas HCV negatīvā cilvēka EDTA plazmā vai serumā 500 µl paraugu apstrādes tilpumā. Tika testēti sešu koncentrācijas līmeņu paneļi, kā arī negatīvs materiāls, vairākiem lietotājiem vairākas dienas veicot vairākas testēšanas izpildes ar trim cobas® HCV testa reaģentu partijām un vairākiem aparātiem.

21. tab. un 22. tab. ir parādīti atbilstošie EDTA plazmas un seruma rezultāti 500 µl paraugu apstrādes tilpumam. Pētījums parāda, ka cobas® HCV tests noteica visus HCV genotipus, kas tika testēti ar HCV 1a genotipam līdzīgu LoD.

21. tab. HCV RNS genotipu noteikšanas robeža EDTA plazmā (500 µl)

Genotips	95% LoD ar Probit analīzi	95% ticamības intervāls
GT 1b	11,32 IU/ml	9,72–14,52 IU/ml
GT 2	9,10 IU/ml	7,83–11,80 IU/ml
GT 3	8,68 IU/ml	7,30–11,51 IU/ml
GT 4	12,78 IU/ml	10,69–17,20 IU/ml
GT 5	11,63 IU/ml	9,66–15,98 IU/ml
GT 6	12,58 IU/ml	9,78–20,10 IU/ml

22. tab. HCV RNS genotipu noteikšanas robeža serumā (500 µl)

Genotips	95% LoD ar Probit analīzi	95% ticamības intervāls
GT 1b	15,24 IU/ml	12,40–21,58 IU/ml
GT 2	12,51 IU/ml	10,25–17,63 IU/ml
GT 3	7,21 IU/ml	6,10–9,50 IU/ml
GT 4	11,62 IU/ml	9,92–15,02 IU/ml
GT 5	13,06 IU/ml	10,64–18,68 IU/ml
GT 6	11,15 IU/ml	9,54–14,40 IU/ml

Noteikšanas robežas pārbaude genotipiem no 1b līdz 6

Sešu atšķirīgu HCV RNS genotipu (1b, 2, 3, 4, 5, 6) klīniskie paraugi tika atšķaidīti EDTA plazmā un serumā trīs atšķirīgos koncentrācijas līmeņos. Sakritības pakāpe tika noteikta, izmantojot 63 atkārtojumus katram līmenim. Testēšana tika veikta ar trim **cobas**® HCV reaģentu partijām. 23. tab. un 24. tab. ir parādīti EDTA plazmas un seruma rezultāti 200 µl tilpumam. Šie rezultāti apstiprina, ka **cobas**® HCV tests ir noteicis HCV RNS sešiem dažādiem genotipiem 33 IU/ml koncentrācijā ar $\geq 90,5\%$ sakritības pakāpi un $\geq 95,8\%$ augšējo vienusējā 95% ticamības intervālu.

23. tab. HCV RNS genotipu noteikšanas robežas pārbaude EDTA plazmā (200 µl)

Genotips	17,5 IU/ml			33 IU/ml			50 IU/ml		
	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe % (95% TI*)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe % (95% TI*)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe % (95% TI*)
1b	63	50	79,4	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	51	81,0	63	62	98,4	63	62	98,4
3	63	56	89,0	63	58	92,1	63	63	100,0
4	63	54	85,7	63	57	90,5	63	63	100,0
5	63	57	90,5	63	61	96,8	63	63	100,0
6	63	47	74,6	63	57	90,5	63	62	98,4

* Vienpusējā 95% ticamības intervāla augšējā robeža.

24. tab. HCV RNS genotipu noteikšanas robežas pārbaude serumā (200 µl)

Genotips	17,5 IU/ml			33 IU/ml			50 IU/ml		
	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe % (95% TI*)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe % (95% TI*)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe % (95% TI*)
1b	63	52	82,5	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	46	73,0	63	62	98,4	63	59	93,7
3	63	58	92,1	63	63	100,0	63	63	100,0
4	63	49	77,8	63	59	93,7	63	63	100,0
5	63	46	73,0	63	59	93,7	63	62	98,4
6	63	44	69,8	63	61	96,8	63	61	96,8

* Vienpusējā 95% ticamības intervāla augšējā robeža.

Linearitāte 2.–6. genotipam

Atšķaidījumu sērija, kas tika izmantota **cobas**® HCV genotipu linearitātes pētījuma pārbaudei, sastāvēja no 9 paneļa elementiem, kuri aptvēra paredzēto lineāro diapazonu. Paneļa elementi ar augstu titru tika sagatavoti no augsta titra arRNS rezerves standartšķīduma, bet paneļa elementi ar zemu titru tika sagatavoti no augsta titra klīniskā parauga (KP). Linearitātes panelis tika veidots tā, lai abiem materiālu avotiem būtu aptuveni 2 log₁₀ titru sakritība. **cobas**® HCV lineārais diapazons bija no KApI (15 IU/ml paraugu apstrādes tilpumam 500 µl un 40 IU/ml paraugu apstrādes tilpumam 200 µl) līdz KAul (1,0E+08 IU/ml abiem paraugu apstrādes tilpumiem), un tajā ietilpa vismaz viens medicīnisku lēmumu pieņemšanas punkts. Testēšana tika veikta ar trim **cobas**® HCV reaģentu partijām, katram līmenim testējot 15 atkārtojumus EDTA plazmā.

cobas® HCV testa linearitāte lineārā diapazona ietvaros tika pārbaudīta visiem pieciem genotipiem (2, 3, 4, 5 un 6). Maksimālā novirze starp lineāro regresiju un atbilstošāko nelineāro regresiju bija vienāda ar vai mazāka par 0,24 log₁₀.

Specifiskums

cobas® HCV specifiskums tika noteikts, analizējot HCV negatīvus EDTA plazmas un seruma paraugus no atsevišķiem donoriem. 300 atsevišķi EDTA plazmas paraugi un 300 atsevišķi seruma paraugi (kopā 600 rezultāti) tika testēti ar divām **cobas® HCV** reaģentu partijām. Visu paraugu testi uzrādīja negatīvu HCV RNS rezultātu. Testa panelī **cobas® HCV** specifiskums bija 100% (95% ticamības robeža: $\geq 99,5\%$).

Analītiskais specifiskums

cobas® HCV analītiskais specifiskums tika novērtēts, atšķaidot mikroorganismu paneli ar HCV RNS pozitīvu un HCV RNS negatīvu EDTA plazmu. Mikroorganismi tika pievienoti parastai, pret vīrusu negatīvai cilvēka EDTA plazmai un testēti gan ar HCV RNS, gan bez tās. Ar **cobas® HCV** tika iegūti negatīvi rezultāti visiem mikroorganismu paraugiem bez HCV mērķa un pozitīvi rezultāti — visiem mikroorganismu paraugiem ar HCV mērķi. Turklāt visu HCV pozitīvo paraugu, kuri saturēja potenciāli krusteniski reaģējošus organismus, vidējais $\log_{10}$ titrs bija $\pm 0,3 \log_{10}$ robežās no attiecīgās kontroles ar pozitīvu piedevu vidējā $\log_{10}$ titra.

25. tab. Mikroorganismi, kam pārbaudīta krusteniskā reaģētspēja

Vīrusi		Baktērijas	Rauga sēnīte
Adenovīrusa 5. tips	Rietumnilas vīruss	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovīruss	Sentluisas encefālīta vīruss	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Epšteina–Barra vīruss	Austrālijas (Murray Valley) encefālīta vīruss		
A hepatīta vīruss	Denges vīrusa 1., 2., 3. un 4. tips		
B hepatīta vīruss	Ērcu encefālīta (FSME) vīruss (HYPR celms)		
D hepatīta vīruss	Dzeltenā drudža vīruss		
Cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tips	Cilvēka herpes vīrusa 6. tips		
Cilvēka T šūnu limfotropā vīrusa 1. un 2. tips	Herpes Simplex vīrusa 1. un 2. tips		
Cilvēka papilomas vīruss	A tipa gripas vīruss		
<i>Varicella zoster</i> vīruss	Zikas vīruss		

Analītiskais specifiskums — traucējošas vielas

Tika testēti paraugi ar paaugstinātu triglicerīdu (34,5 g/l), konjugētā bilirubīna (0,25 g/l), nekonjugētā bilirubīna (0,25 g/l), albumīna (58,7 g/l), hemoglobīna (2,9 g/l) un cilvēka DNS (2 mg/l) līmeni gan HCV RNS klātbūtnē, gan bez tās. Veicot testus ar šīm endogēnajām traucējošajām vielām, **cobas® HCV** testa veiktspējas traucējumi netika uzrādīti.

Turklāt tika testēta arī autoimūno slimību, piemēram, sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SLE), reimatoidālā faktora (RF) un antinukleāro antivielu (ANA), klātbūtne.

Attiecībā uz jutību divu SLE donoru, viena RF donora un četru ANA donoru paraugi uzrādīja **cobas® HCV** testa traucējumus. Pamatojot izmeklēšanu parādīja, ka tests pārvar attiecīgo SLE un RF donoru traucējumus, ja testēšana tiek veikta 75 IU/ml HCV RNS klātbūtnē.

Četri ANA donori, kas uzrādīja traucējumus ar **cobas® HCV** testu, ja testēšana tika veikta ar 50 IU/ml HCV RNS, uzrādīja traucējumus, arī testējot ar 75 IU/ml HCV RNS. Lai izvērtētu, vai novērotie traucējumi rodas ANA dēļ vai ir atkarīgi no donora, tika testēti 15 papildu ANA donoru paraugi 50 IU/ml un 75 IU/ml HCV RNS klātbūtnē. Nevienam no papildus testētajiem donoriem neuzrādīja nekādus **cobas® HCV** testa traucējumus attiecībā uz jutību un kvantitatīvo analīzi nevienā no abām testētajām koncentrācijām.

Vēl tika testētas arī 26. tab. norādītās zāļu kombinācijas, izmantojot trīskāršu C_{max} . Neviena no testētajām zāļu kombinācijām neuzrādīja HCV RNS noteikšanas specifiskuma vai kvantitatīvās analīzes traucējumus, izmantojot **cobas®** HCV testu.

Neviena no iespējami traucējošajām vielām neietekmēja testa veikspēju. Ar **cobas®** HCV testu visiem paraugiem bez HCV mērķa tika iegūti negatīvi rezultāti un visiem paraugiem ar HCV mērķi — pozitīvi rezultāti. Turklāt visu HCV pozitīvo paraugu, kuri saturēja iespējami traucējošas vielas, vidējais $\log_{10}$ titrs bija $\pm 0,3 \log_{10}$ robežās no attiecīgās kontroles ar pozitīvu piedevu vidējā $\log_{10}$ titra.

26. tab. Zāļu kombinācijas, kurām pārbaudīta traucējoša ietekme uz HCV RNS kvantitatīvo analīzi ar **cobas®** HCV testu

Zāļu klase	Ģenēriskais zāļu nosaukums	
Imūnmodulators	Peginterferons α -2a Peginterferons α -2b Ribavirīns	
HIV iekļuves inhibitors	Maraviroks	
HIV integrāzes inhibitors	Elvitegravīrs/kobicistats	Raltegravīrs
Nukleozīdais HIV apgrieztās transkriptāzes inhibitors	Efavirens	Nevirapīns
	Etravirīns	Rilpivirīns
HIV proteāzes inhibitors	Atazanavīrs	Lopinavīrs
	Tipranavīrs	Nelfinavīrs
	Darunavīrs	Ritonavīrs
	Fosamprenavīrs	Sakvinavīrs
HCV proteāzes inhibitors	Boceprevīrs	Telaprevīrs
	Simeprevīrs	
Atgriezeniskās transkriptāzes vai DNS polimerāzes inhibitori	Abakavīrs	Tenofovīrs
	Emtricitabīns	Adefovīra dipivoksils
	Entekavīrs	Zidovudīns
	Foskarnets	Aciklovīrs
	Cidofovīrs	Valganciklovīrs
	Lamivudīns	Ganciklovīrs
	Telbivudīns	Sofosbuvīrs
Kombinācijas oportūnistisko infekciju ārstēšanai	Azitromicīns	Pirazinamīds
	Klaritromicīns	Rifabutīns
	Etambutols	Rifampicīns
	Flukonazols	Sulfametoksazols
	Izoniazīds	Trimetoprimis

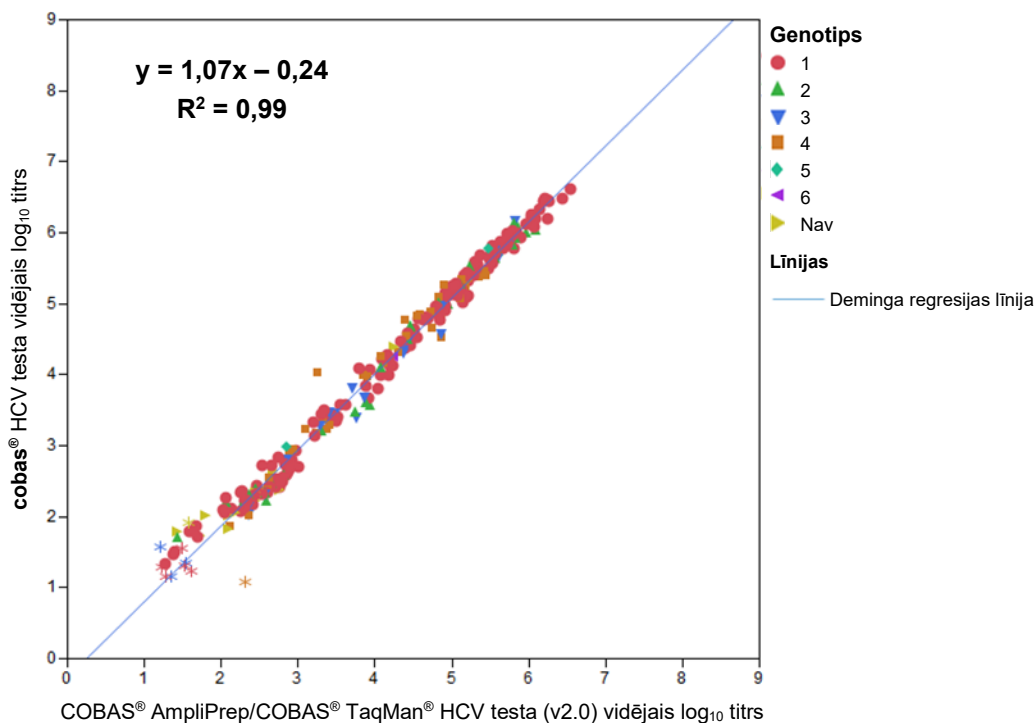
Metožu korelācija

cobas® HCV veikspējas novērtējums salīdzinājumā ar COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitatīvo testu, v2.0

cobas® HCV un **COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV** kvantitatīvā testa, v2.0 (**TaqMan® HCV tests, v2.0**) veikspēja tika salīdzināta, veicot ar HCV inficētu pacientu seruma un EDTA plazmas paraugu analīzes. Pēc divkārtējām analīzēm no visiem HCV genotipiem bija derīgi un abu testu kvantitatīvās analīzes diapazonā atradās kopumā 149 EDTA plazmas un 122 seruma paraugi. Tika veikta Deminga regresijas analīze. Titra vidējā novirze ar abiem testiem pārbaudītajiem paraugiem bija 0,02 log₁₀ (95% ticamības intervāls: 0,00; 0,04).

8. att. ir parādīti Deminga regresijas rezultāti. 8. att. redzamais simbols * parāda vienu noteikšanu.

8. att. **cobas® HCV** testa un **TaqMan® HCV** testa (v2.0) regresijas analīze EDTA plazmas un seruma paraugiem

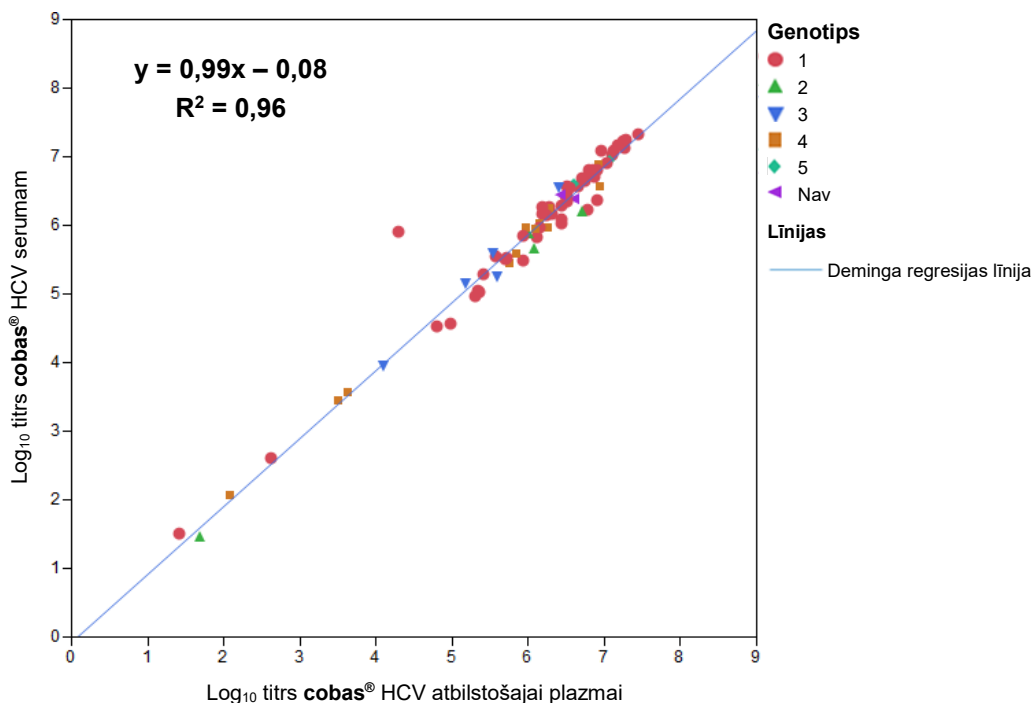


Matriču līdzvērtība — EDTA plazmas un seruma salīdzinājums

Lai noteiktu matriču līdzvērtību, tika analizēti 190 EDTA plazmas un seruma paraugu pāri. 73 no šiem paraugu pāriem bija HCV pozitīvi paraugi. HCV pozitīvie paraugi saturēja 1.–4. genotipu visā lineārajā diapazonā.

Atbilstošajiem EDTA plazmas un seruma paraugiem izmērītā vidējā titra novirze bija $-0,13 \log_{10}$ (95% ticamības intervāls: $-0,19$; $-0,07$) (9. att.).

9. att. Matriču līdzvērtības veiktspēja EDTA plazmai un serumam



Visas sistēmas kļūda

Visas sistēmas kļūdu daudzuma rādītājs **cobas® HCV** testam tika noteikts, testējot 100 EDTA plazmas atkārtojumus un 100 seruma atkārtojumus, kam pievienots HCV mērķis. Šie paraugi tika testēti ar aptuveni $3 \times \text{LoD}$ lielu mērķa koncentrāciju.

Šī pētījuma rezultāti parāda, ka visi atkārtojumi bija derīgi un HCV pozitīvi. Līdz ar to visas sistēmas kļūdu daudzuma rādītājs ir 0%. Katrai matricai divpusējais 95% precīzās ticamības intervāls bija 0% apakšējai robežai un 3,62% augšējai robežai (0%: 3,62%).

Krusteniskā piesārņošana

cobas® HCV testa krusteniskās piesārņošanas rādītājs tika noteikts, pārbaudot 240 atkārtojumus no normāliem, pret vīrusiem (HIV, HCV un HBV) negatīviem cilvēka EDTA plazmas paraugiem un 225 atkārtojumus no augsta titra HCV parauga ar $4,00\text{E}+07$ IU/ml. Kopā tika veiktas 5 testēšanas izpildes ar pozitīviem un negatīviem paraugiem, izmantojot šaha galdiņa konfigurāciju.

239 no 240 negatīvo paraugu atkārtojumiem bija derīgi un tika noteikti kā negatīvi. Līdz ar to krusteniskās piesārņošanas rādītājs ir 0,42%. Divpusējais 95% precīzās ticamības intervāls bija 0,01% apakšējai robežai un 2,3% augšējai robežai (0%: 2,3%).

Klīniskās veiktspējas novērtējums

Reproducējamība un mainība starp dažādām partijām

cobas® HCV testa rezultātu reproducējamība un mainība starp dažādām partijām tika izvērtēta, analizējot EDTA plazmu ar sistēmu cobas® 6800 un kopējās dispersijas novērtējumam lietojot jaukto modeli.

Rezultāti ir apkopoti 27. tab. – 30. tab.

Mainība starp dažādām partijām

Rezultātu mainība dažādām partijām tika testēta, vienā testēšanas laboratorijā izmantojot 1.–6. genotipu un 3 reaģentu partijas. Šajā laboratorijā divi lietotāji 6 dienu laikā testēja katru partiju. Katru dienu tika veiktas 2 testēšanas izpildes.

27. tab. ir parādītas kopējās dispersijas atribūtu procentuālās vērtības, kopējās precizitātes SN, kā arī logaritmiski normālie VK pēc genotipa un sistēmai cobas® 6800 paredzamās log₁₀ HCV RNS koncentrācijas.

27. tab. Kopējās dispersijas atribūtu procentuālās vērtības, kopējās precizitātes standartnovirze un HCV RNS koncentrācijas logaritmiski normālie VK (%) (log₁₀ IU/ml) pēc genotipa un pozitīvā paneļa elementa sistēmā cobas® 6800 (dažādām partijām)

Genotips	HCV RNS koncentrācija			Testu skaits ^b	Procentuālā ietekme uz kopējo dispersiju (logaritmiski normālais VK (%))					Kopējā precizitāte	
	Paredzamā vērtība IU/ml	Paredzamā vērtība log ₁₀ IU/ml	Vidējā vērtība ^a log ₁₀ IU/ml		Partija	Lietotājs	Diena	Izpilde	Vienā izpildē	SN ^c	Logaritmiski normālais VK (%) ^d
1	30	1,477	1,482	68	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	25% (22,14)	75% (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8% (10,98)	1% (3,68)	0% (0,00)	10% (12,12)	81% (35,75)	0,1672	39,97
	5000	3,699	3,457	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	82% (32,85)	18% (14,84)	0,1531	36,38
	50 000	4,699	4,443	72	3% (7,26)	0% (0,00)	0% (0,00)	86% (37,29)	11% (12,88)	0,1693	40,51
	500 000	5,699	5,552	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (33,86)	17% (14,96)	0,1570	37,36
	5 000 000	6,699	6,453	71	47% (17,58)	0% (0,00)	0% (0,00)	25% (12,71)	28% (13,35)	0,1100	25,74
	50 000 000	7,699	7,103	72	54% (28,85)	0% (0,00)	0% (0,00)	24% (19,14)	22% (18,00)	0,1670	39,92
2	30	1,477	1,611	72	5% (9,52)	0% (0,00)	8% (11,25)	0% (0,00)	87% (39,60)	0,1776	42,67
	100	2,000	2,125	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	25% (12,12)	75% (21,10)	0,1047	24,47
	5000	3,699	3,714	72	9% (5,63)	0% (0,00)	0% (0,00)	47% (12,66)	44% (12,17)	0,0798	18,53
	50 000	4,699	4,743	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	54% (16,10)	46% (14,97)	0,0949	22,12
	500 000	5,699	5,806	72	7% (4,24)	0% (0,00)	0% (0,00)	22% (7,39)	71% (13,32)	0,0684	15,85
	5 000 000	6,699	6,187	72	41% (20,03)	0% (0,00)	0% (0,00)	17% (12,73)	42% (20,44)	0,1348	31,80
	50 000 000	7,699	7,080	72	40% (17,99)	1% (2,73)	0% (0,00)	0% (0,00)	59% (21,87)	0,1223	28,73

Genotips	HCV RNS koncentrācija			Testu skaits ^b	Procentuālā ietekme uz kopējo dispersiju (logaritmiski normālais VK (%))					Kopējā precizitāte	
	Paredzamā vērtība IU/ml	Paredzamā vērtība log ₁₀ IU/ml	Vidējā vērtība ^a log ₁₀ IU/ml		Partija	Lietotājs	Diena	Izpilde	Vienā izpildē	SN ^c	Logaritmiski normālais VK (%) ^d
3	30	1,477	1,474	72	0% (0,00)	3% (8,35)	0% (0,00)	43% (32,35)	54% (36,31)	0,2084	50,89
	100	2,000	1,946	72	13% (13,11)	0% (0,00)	0% (0,00)	49% (25,49)	38% (22,49)	0,1562	37,16
	5000	3,699	3,636	72	14% (6,76)	0% (0,00)	0% (0,00)	27% (9,30)	59% (13,76)	0,0776	18,01
	50 000	4,699	4,597	72	0% (1,38)	0% (0,00)	0% (0,00)	52% (14,95)	47% (14,24)	0,0894	20,80
	500 000	5,699	5,504	72	0% (0,00)	1% (1,62)	0% (0,00)	43% (13,51)	57% (15,54)	0,0893	20,77
	5 000 000	6,699	6,451	72	28% (14,47)	0% (0,00)	3% (5,08)	0% (0,00)	69% (23,03)	0,1189	27,91
	50 000 000	7,699	7,149	71	21% (18,47)	0% (0,00)	8% (11,62)	0% (0,00)	71% (34,88)	0,1747	41,90
4	30	1,477	1,358	69	7% (14,37)	0% (0,00)	1% (5,44)	0% (0,00)	91% (53,25)	0,2269	56,03
	100	2,000	1,827	72	10% (9,40)	0% (0,00)	1% (2,80)	8% (8,35)	81% (27,09)	0,1283	30,21
	5000	3,699	3,416	72	20% (7,82)	0% (0,00)	0% (0,00)	42% (11,23)	38% (10,61)	0,0750	17,40
	50 000	4,699	4,405	72	22% (8,06)	0% (0,00)	0% (0,00)	13% (6,30)	65% (14,06)	0,0752	17,46
	500 000	5,699	5,069	71	5% (8,88)	0% (0,00)	24% (19,47)	13% (14,23)	57% (30,31)	0,1699	40,66
	5 000 000	6,699	6,070	72	27% (23,68)	0% (0,00)	12% (15,28)	34% (26,55)	27% (23,52)	0,1940	47,00
	50 000 000	7,699	6,930	72	37% (30,60)	0% (0,00)	22% (23,53)	11% (16,70)	30% (27,73)	0,2149	52,68
5	30	1,477	1,575	72	5% (8,30)	0% (0,00)	0% (0,00)	10% (11,53)	85% (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9% (7,51)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	91% (24,38)	0,1093	25,57
	5000	3,699	3,606	72	4% (3,63)	0% (0,00)	0% (0,00)	59% (14,11)	38% (11,28)	0,0797	18,51
	50 000	4,699	4,616	72	20% (8,86)	0% (0,00)	0% (0,00)	37% (12,19)	43% (13,21)	0,0867	20,17
	500 000	5,699	5,678	72	7% (4,63)	0% (0,00)	0% (0,00)	33% (10,36)	60% (13,93)	0,0777	18,04
	5 000 000	6,699	6,505	71	54% (19,49)	0% (0,00)	19% (11,53)	0% (0,00)	27% (13,77)	0,1143	26,79
	50 000 000	7,699	7,592	72	35% (11,59)	1% (2,25)	12% (6,72)	4% (3,94)	47% (13,37)	0,0842	19,58

Genotips	HCV RNS koncentrācija			Testu skaits ^b	Procentuālā ietekme uz kopējo dispersiju (logaritmiski normālais VK (%))					Kopējā precizitāte	
	Paredzamā vērtība IU/ml	Paredzamā vērtība log ₁₀ IU/ml	Vidējā vērtība ^a log ₁₀ IU/ml		Partija	Lietotājs	Diena	Izpilde	Vienā izpildē	SN ^c	Logaritmiski normālais VK (%) ^d
6	30	1,477	1,494	70	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	3% (7,34)	97% (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9% (9,29)	0% (0,00)	0% (0,00)	2% (4,14)	90% (30,32)	0,1361	32,13
	5000	3,699	3,417	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	81% (37,28)	19% (17,38)	0,1737	41,64
	50 000	4,699	4,541	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	70% (26,40)	30% (17,27)	0,1351	31,88
	500 000	5,699	5,611	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	74% (22,82)	26% (13,36)	0,1136	26,62
	5 000 000	6,699	6,414	72	49% (22,99)	0% (0,00)	9% (10,03)	16% (12,88)	26% (16,83)	0,1413	33,42
	50 000 000	7,699	7,529	71	48% (19,63)	1% (2,67)	2% (4,25)	22% (13,15)	28% (14,96)	0,1225	28,78

Piezīme. Tabulā ir iekļauti tikai tie rezultāti, kuros bija iespējams noteikt vīrusa slodzi.

^a Aprēķini ir veikti, izmantojot SAS MIXED procedūru.

^b Derīgo testu skaits ar nosakāmu vīrusa slodzi.

^c Aprēķini ir veikti, izmantojot kopējo mainību salīdzinājumā ar SAS MIXED procedūru.

^d Logaritmiski normālais VK (%) = kvadrātsakne no $(10^{[SN^2 \times \ln(10)]} - 1) \times 100$.

VK (%) = variācijas koeficienta procentuālā vērtība; HCV = C hepatīta vīruss; RNS = ribonukleīnskābe; SN = standartnovirze.

28. tab. ir redzams, ka negatīvā paneļa elementa testu negatīvo rezultātu procentuālā sakritība (NPS) sistēmai **cobas® 6800** bija 99,54%.

28. tab. Negatīvā paneļa elementa testu negatīvo rezultātu procentuālā sakritība (NPS) sistēmā **cobas® 6800** (dažādām partijām)

Paredzamā HCV RNS koncentrācija	Testu skaits	Pozitīvie rezultāti	Negatīvie rezultāti	Negatīvo rezultātu procentuālā sakritība ^a	95% TI ^b
Negatīvs	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

^a Negatīvo rezultātu procentuālā sakritība = (negatīvo rezultātu skaits ÷ kopējais derīgo negatīvā paneļa elementa testu skaits) × 100.

^b Aprēķini ir veikti, izmantojot Kļopera–Pīrsona precīzā binomālā ticamības intervāla metodi.

TI = ticamības intervāls; HCV = C hepatīta vīruss; RNS = ribonukleīnskābe.

Reproducējamība

Reproducējamības testēšana tika veikta 3 laboratorijās, ar vienu reaģentu partiju testējot 1.–3. genotipu. Katrā laboratorijā divi lietotāji testēšanu veica 6 dienu laikā. Katru dienu tika veiktas 2 testēšanas izpildes.

29. tab. ir parādītas kopējās dispersijas atribūtu procentuālās vērtības, kopējās precizitātes SN, kā arī logaritmiski normālie VK pēc genotipa un sistēmai **cobas® 6800** paredzamās log₁₀ HCV RNS koncentrācijas.

29. tab. Kopējās dispersijas atribūtu procentuālās vērtības, kopējās precizitātes standartnovirze un HCV RNS koncentrācijas logaritmiski normālie VK (%) ($\log_{10}$ IU/ml) pēc genotipa un pozitīvā panela elementa sistēmā **cobas® 6800** (reproducējamība)

Geno- tips	HCV RNS koncentrācija			Testu skaits ^b	Procentuālā ietekme uz kopējo dispersiju (logaritmiski normālais VK (%))					Kopējā precizitāte	
	Paredzamā vērtība IU/ml	Paredzamā vērtība $\log_{10}$ IU/ml	Vidējā vērtība ^a $\log_{10}$ IU/ml		Vieta	Lietotājs	Diena	Izpilde	Vienā izpildē	SN ^c	Logaritmiski normālais VK (%) ^d
1	30	1,477	1,373	68	1% (6,43)	0% (0,00)	0% (0,00)	20% (25,63)	78% (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4% (7,25)	0% (0,00)	0% (0,00)	17% (15,81)	79% (34,64)	0,1644	39,24
	5000	3,699	3,466	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (29,77)	17% (13,35)	0,1391	32,87
	50 000	4,699	4,444	72	7% (10,74)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (37,40)	9% (12,16)	0,1721	41,24
	500 000	5,699	5,579	72	4% (6,84)	0% (0,00)	0% (0,00)	74% (30,53)	22% (16,27)	0,1504	35,70
	5 000 000	6,699	6,439	72	52% (16,35)	9% (6,91)	0% (0,00)	9% (6,74)	30% (12,36)	0,0979	22,84
	50 000 000	7,699	7,091	72	76% (45,80)	0% (0,00)	0% (0,00)	7% (12,87)	17% (20,92)	0,2170	53,25
2	30	1,477	1,631	72	10% (11,41)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	90% (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2% (3,71)	0% (0,00)	0% (0,00)	35% (14,49)	63% (19,44)	0,1057	24,70
	5000	3,699	3,699	72	4% (3,47)	0% (0,00)	0% (0,00)	49% (11,99)	47% (11,76)	0,0742	17,22
	50 000	4,699	4,745	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	59% (17,39)	41% (14,45)	0,0975	22,75
	500 000	5,699	5,824	72	19% (7,91)	0% (0,00)	0% (0,00)	24% (8,99)	57% (13,89)	0,0794	18,43
	5 000 000	6,699	6,177	72	51% (20,74)	0% (1,59)	0% (0,00)	9% (8,47)	40% (18,27)	0,1246	29,30
	50 000 000	7,699	7,069	72	17% (13,08)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	83% (29,26)	0,1367	32,28
3	30	1,477	1,457	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	34% (24,33)	66% (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16% (13,76)	0% (0,00)	0% (0,00)	27% (18,01)	58% (26,79)	0,1504	35,70
	5000	3,699	3,628	72	10% (6,12)	0% (0,00)	0% (0,00)	18% (8,09)	71% (16,06)	0,0821	19,07
	50 000	4,699	4,587	72	2% (2,23)	0% (0,00)	0% (0,00)	55% (13,21)	44% (11,85)	0,0774	17,96
	500 000	5,699	5,524	72	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	44% (12,53)	56% (14,30)	0,0822	19,10
	5 000 000	6,699	6,442	71	22% (11,89)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	78% (22,66)	0,1100	25,73
	50 000 000	7,699	7,109	71	10% (13,36)	0% (0,00)	21% (19,65)	0% (0,00)	69% (35,94)	0,1827	44,01

Piezīme. Tabulā ir iekļauti tikai tie rezultāti, kuros bija iespējams noteikt vīrusa slodzi.

^a Aprēķini ir veikti, izmantojot SAS MIXED procedūru.

^b Derīgo testu skaits ar nosakāmu vīrusa slodzi.

^c Aprēķini ir veikti, izmantojot kopējo mainību salīdzinājumā ar SAS MIXED procedūru.

^d Logaritmiski normālais VK (%) = kvadrātsakne no $(10^{[SN^2 \times \ln(10)] - 1}) \times 100$.

VK (%) = variācijas koeficienta procentuālā vērtība; HCV = C hepatīta vīruss; RNS = ribonukleīnskābe; SN = standartnovirze.

Kā parādīts 30. tab., negatīvā paneļa elementa testu NPS sistēmai **cobas® 6800** bija 100%.

30. tab. Negatīvā paneļa elementa testu negatīvo rezultātu procentuālā sakritība (NPS) sistēmā **cobas® 6800** (reproducējamība)

Paredzamā HCV RNS koncentrācija	Testu skaits	Pozitīvie rezultāti	Negatīvie rezultāti	Negatīvo rezultātu procentuālā sakritība ^a	95% TI ^b
Negatīvs	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

^a Negatīvo rezultātu procentuālā sakritība = (negatīvo rezultātu skaits ÷ kopējais derīgo negatīvā paneļa elementa testu skaits) × 100.

^b Aprēķini ir veikti, izmantojot Klopera–Pīrsona precīzā binomālā ticamības intervāla metodi.

TI = ticamības intervāls; HCV = C hepatīta vīruss; RNS = ribonukleīnskābe.

Sistēmu **cobas® 6800** un **cobas® 8800** salīdzinājums — mainība un reproducējamība starp dažādām partijām

Lai noteiktu **cobas®** HCV testa mainību un reproducējamību starp dažādām partijām, ar sistēmu **cobas® 8800** tika testēts identisku paraugu komplekts. Abu sistēmu veikspēja ir salīdzināma. 31. tab. ir redzami pētījuma reproducējamības testos iegūto precizitātes rādītāji gan sistēmai **cobas® 6800**, gan **cobas® 8800** visā **cobas®** HCV testa lineārajā diapazonā.

31. tab. HCV RNS koncentrācijas (log₁₀ IU/ml) precizitātes standartnovirzes salīdzinājums 1.–3. genotipam sistēmās **cobas® 6800** un **cobas® 8800** (reproducējamība)

Koncentrācijas līmenis (IU/ml)	Precizitātes standartnovirze ^a (testu skaits ^b)					
	Sistēma cobas® 6800			Sistēma cobas® 8800		
	1. genotips	2. genotips	3. genotips	1. genotips	2. genotips	3. genotips
1,0E+01 ≤ X < 1,0E+02	0,24 (68) 0,16 (72)	0,16 (72)	0,18 (72) 0,15 (72)	0,23 (47) 0,15 (47)	0,14 (48)	0,17 (47) 0,17 (48)
1,0E+02 ≤ X < 1,0E+03	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
1,0E+03 ≤ X < 1,0E+04	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
1,0E+04 ≤ X < 1,0E+05	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
1,0E+05 ≤ X < 1,0E+06	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
1,0E+06 ≤ X < 1,0E+07	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
1,0E+07 ≤ X < 1,0E+08	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Piezīme. Novēroto precizitāšu grupējums attiecībā pret koncentrācijas līmeņiem ir balstīts uz testu vidējiem rezultātiem pēc nepārveidotas skalas (IU/ml). Tabulā ir iekļauti tikai tie rezultāti, kuros bija iespējams noteikt vīrusa slodzi. SN = standartnovirze.

“–” norāda, ka šajā līmenī nebija izmantojamu rezultātu.

^a Precizitātes standartnovirze, kas izteikta log₁₀ vienībās.

^b Derīgo testu skaits ar nosakāmu vīrusa slodzi.

Klīniskā lietderība

Pētījuma mērķis bija izvērtēt testa spēju paredzēt klīnisko iznākumu.

1. ārstēšanas plāns ietvēra četras ārstēšanas shēmas, kas apvienoja TDPL sastāvdaļas ar pegIFN/RBV vai bez tā. Pacienti bija HCV 1. genotipa infekcija, un iepriekšējais pegIFN/RBV kombinētās terapijas kurss nebija sniedzis nekādus vai bija sniedzis tikai daļējus rezultātus.

2. ārstēšanas plāns ietvēra ar 2. vai 3. genotipu inficētus pacientus, kas iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu un saņēma pegIFN/RBV kombinētās terapijas kursu.

cobas® HCV testi tika veikti četrās laboratorijās. Trijās no tām bija pieejama viena sistēma **cobas® 6800**. Divās bija pieejama sistēma **cobas® 8800**. Un vienā laboratorijā testēšana tika veikta gan ar sistēmu **cobas® 6800**, gan **cobas® 8800**. Pētījumā tika izmantotas trīs komplekta reaģentu partijas, un katrs paraugs tika testēts ar vienu no partijām.

32. tab. ir redzami to pacientu demogrāfiskie dati un sākotnējā līmeņa rādītāji, kuru paraugi tika testēti ar sistēmām **cobas® 6800** un **cobas® 8800**. Vairākums pacientu bija vīrieši, kuru vecums bija virs 40 gadiem un kas bija inficēti ar HCV 1. genotipu. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar HCV 1., 2. un 3. genotipa infekciju. Inficēšanās ar HCV 4., 5. un 6. genotipu ASV ir retums.

32. tab. Ar sistēmām **cobas® 6800** **cobas® 8800** testēto pacientu demogrāfiskie dati un sākotnējā līmeņa rādītāji

Rādītāji	Sistēma cobas® 6800		Sistēma cobas® 8800	
	Statistika	Pacienti	Statistika	Pacienti
Kopā	N	401	N	353
Ārstēšanas plāns				
1	n (%)	307 (76,6%)	n (%)	287 (81,3%)
2	n (%)	94 (23,4%)	n (%)	66 (18,7%)
Vecuma kategorija (gadi)				
< 40	n (%)	90 (22,4%)	n (%)	81 (22,9%)
≥ 40	n (%)	311 (77,6%)	n (%)	272 (77,1%)
Vecums (gadi)				
	Vidējais ± SN	49 ± 11,1	Vidējais ± SN	49 ± 11,2
	Vidējā vērtība	52	Vidējā vērtība	52
	Diapazons	20–76	Diapazons	20–71
Dzimums				
Vīrietis	n (%)	276 (68,8%)	n (%)	245 (69,4%)
Sieviete	n (%)	125 (31,2%)	n (%)	108 (30,6%)
Rase/etniskā piederība				
Aziāti	n (%)	3 (0,7%)	n (%)	2 (0,6%)
Melnās rases pārstāvji	n (%)	13 (3,2%)	n (%)	12 (3,4%)
Baltās rases pārstāvji	n (%)	357 (89,0%)	n (%)	318 (90,1%)
Citi	n (%)	28 (7,0%)	n (%)	21 (5,9%)
Genotips				
1A	n (%)	174 (43,4%)	n (%)	159 (45,0%)
1B	n (%)	133 (33,2%)	n (%)	128 (36,3%)
Kopā 1.	n (%)	307 (76,6%)	n (%)	287 (81,3%)
2	n (%)	31 (7,7%)	n (%)	22 (6,2%)
3	n (%)	63 (15,7%)	n (%)	44 (12,5%)
Kopā citi, kas nepieder 1.	n (%)	94 (23,4%)	n (%)	66 (18,7%)
HCV RNS sākotnējais līmenis (log₁₀ IU/ml)				
	Vidējais ± SN	6,32 ± 0,58	Vidējais ± SN	6,33 ± 0,56
	Vidējā vērtība	6,41	Vidējā vērtība	6,41
	Diapazons	2,57–7,52	Diapazons	2,77–7,52
Sākotnējā līmeņa HCV RNS kategorija				
< 400 000 IU/ml	n (%)	36 (9,0%)	n (%)	32 (9,1%)
≥ 400 000 IU/ml	n (%)	363 (90,5%)	n (%)	304 (86,1%)
Nav	n (%)	2 (0,5%)	n (%)	17 (4,8%)

HCV = C hepatīta vīruss; RNS = ribonukleīnskābe; SN = standartnovirze.

Prognozētā atbildreakcija uz pretvīrusa terapiju

Ir noteikti testa veikspējas rādītāji pacientiem, kam tiek izmantoti noteikti ārstēšanas režīmi ar TDPL. Citām TDPL kombinētajām terapijām nav datu par testa prognozēto vērtību.

Definīcijas:

- 2. nedēļas vīrusa slodze (VS) = HCV RNS < KAApR = LoD = 15 IU/ml 2. pretvīrusa terapijas nedēļā.
- 2. nedēļas VS: HCV RNS < LoD = KAApR 15 IU/ml.
- 4. nedēļas VS: HCV RNS < KAApR 4. pretvīrusa terapijas nedēļā.
- 8. nedēļas VS: HCV RNS < KAApR 8. pretvīrusa terapijas nedēļā.
- 12. nedēļas VS: vai nu vismaz 2 log₁₀ HCV RNS līmeņa samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, vai arī HCV RNS < KAApR 12. pretvīrusa terapijas nedēļā.
- 24. nedēļas VS (ārstēšanas beigas): HCV RNS < KAApR 24. pretvīrusa terapijas nedēļā.
- 12. nedēļas noturīgā virusoloģiskā atbildreakcija (NVA12): HCV RNS < KAApR 12. nedēļā pēc pretvīrusa terapijas pabeigšanas, vērtību nosakot ar neatkarīgu HCV RNS testu.

Virusoloģiskās atbildreakcijas uz veiksmīgu pretvīrusa terapiju prognozētā vērtība

Šajā pētījumā 4. nedēļas VS pozitīvā prognozētā vērtība (PPV), prognozējot NVA12, bija 78,1% (95% TI: 72,7–82,8%) 1. genotipa pacientiem un 84,7% (95% TI: 73,5–91,8%) citu genotipu pacientiem (33. tab.). Tādējādi ar **cobas**® HCV testu noteiktā 4. nedēļas VS bija noderīga NVA12 prognozēšanai.

1. ārstēšanas plānam, kas ietver TDPL shēmu, 12. nedēļas VS un 24. nedēļas VS saskaņā ar **cobas**® HCV testu prognozē NVA12 1. genotipa pacientiem ar attiecīgi 77,0% un 78,6% PPV. VS neesamība 12. vai 24. nedēļā prognozē terapijas iedarbības trūkumu, uzrādot atbilstoši 87,5% un 100% negatīvo prognozēto vērtību (NPV) (33. tab.). Turklāt 2. nedēļas VS analīze, prognozējot NVA12, uzrāda 79,4% PPV un zemu NPV — 29,9%.

2. ārstēšanas plānam ar **cobas**® HCV testu noteiktā 12. nedēļas VS 2. un 3. genotipam prognozēja NVA12 ar 75,3% PPV. Tā kā iedarbības trūkums ir sastopams reti, VS neesamība 12. nedēļā nav noderīgs rezultāta rādītājs šajā populācijā. NPV bija 50% un pacientu skaits, kuriem šajā pētījumā terapija neiedarbojās, bija mazs (33. tab.).

Kopumā šis pētījums pierādīja **cobas**® HCV testa klīnisko lietderību, kā arī 4., 12. un 24. nedēļas HCV RNS atbildreakcijas izvērtējuma noderību pacientiem, kam tiek ārstēta hroniska HCV infekcija.

33. tab. Noturīgas virusoloģiskās atbildreakcijas (NVA12) sasniegšanas varbūtība noteiktai virusoloģiskai atbildreakcijai (< 15 IU/ml) konkrētā ārstēšanas gaitas uzraudzības apmeklējumā, veicot testēšanu ar sistēmu **cobas® 6800**

				PPV (%)		NPV (%)		VK
Ārstēšanas plāns	Genotips	Apmeklējums ārstēšanas laikā	Piemēroti pacienti	Novērtējums (95% TI)	n / N	Novērtējums (95% TI)	n / N	Novērtējums (95% TI)
1	1	2. nedēļa	290	79,4 (71,5, 85,5)	100/126	29,9 (23,4, 37,3)	49/164	1,64 (0,95, 2,83)
		4. nedēļa	290	78,1 (72,7, 82,8)	200/256	50,0 (34,1, 65,9)	17/34	3,57 (1,71, 7,45)
		8. nedēļa	285	76,8 (71,5, 81,4)	212/276	66,7 (35,4, 87,9)	6/9	6,63 (1,61, 27,24)
		12. nedēļa	286	77,0 (71,7, 81,5)	214/278	87,5 (52,9, 97,8)	7/8	23,41 (2,83, 193,80)
		24. nedēļa	282	78,6 (73,4, 83,0)	217/276	100,0 (61,0, 100,0)	6/6	47,52 (2,64, 855,66)
2	Cits, nevis 1.	4. nedēļa	82	84,7 (73,5, 91,8)	50/59	47,8 (29,2, 67,0)	11/23	5,09 (1,72, 15,04)
		12. nedēļa	83	75,3 (64,9, 83,4)	61/81	50,0 (9,5, 90,5)	1/2	3,05 (0,18, 51,04)

Piezīmes. Pozitīvā prognozētā vērtība (PPV) = $PP \div (PP + KP)$ vai NVA12 varbūtība, ja pacients konkrētā apmeklējuma laikā uzrādīja reakciju uz vīrusu. NVA12 ir sasniegta, ja pacientam 12 nedēļas pēc pēdējās zāļu devas saņemšanas HCV RNS ir < 15 IU/ml.

Negatīvā prognozētā vērtība (NPV) = $PN \div (KN + PN)$ vai NVA12 varbūtība, ja pacients konkrētā apmeklējuma laikā uzrādīja reakciju uz vīrusu.

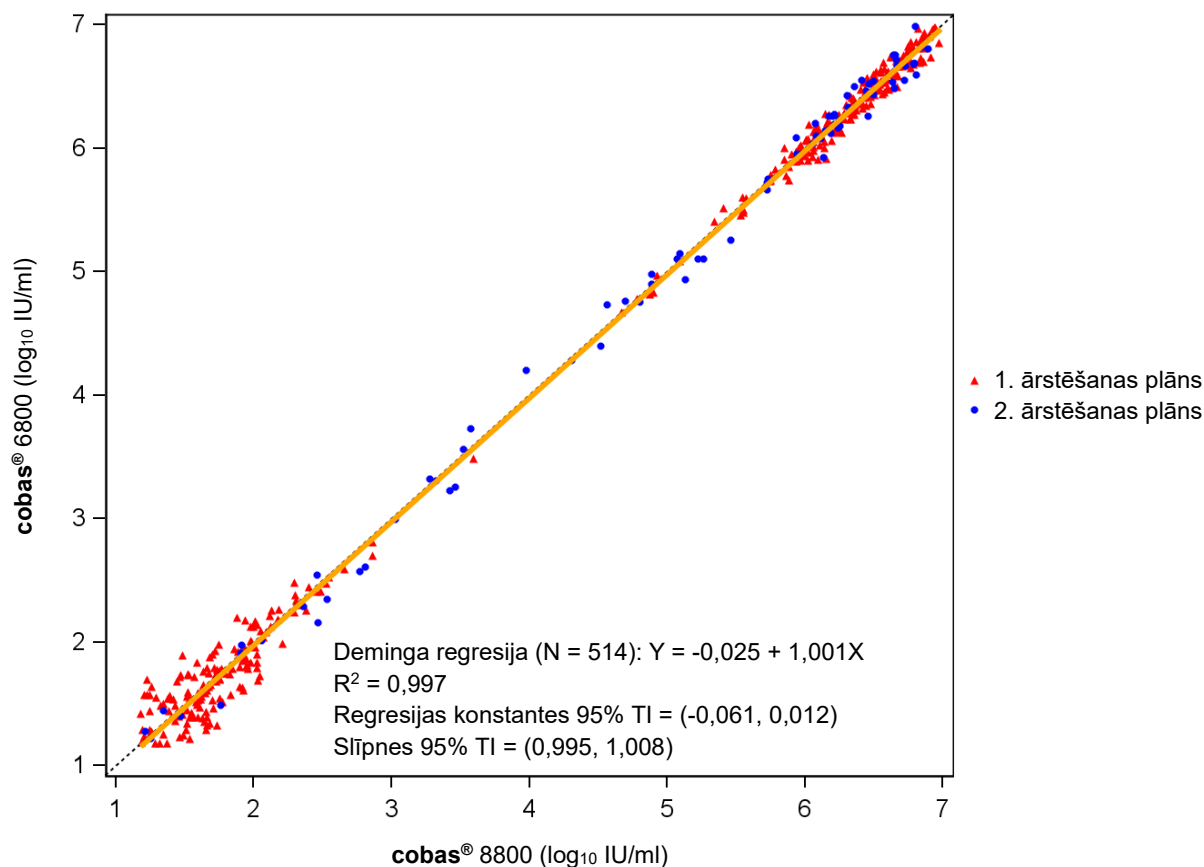
Varbūtības koeficients (VK) = $(PP \times PN) \div (KP \times KN)$.

TI = ticamības intervāls; KN = kļūdaini negatīvs rezultāts; KP = kļūdaini pozitīvs rezultāts; HCV = C hepatīta vīruss; NVA12 = noturīga virusoloģiskā atbildreakcija 12 nedēļas pēc pēdējās zāļu devas saņemšanas; PN = patiesi negatīvs rezultāts; PP = patiesi pozitīvs rezultāts.

Sistēmu cobas® 6800 un cobas® 8800 salīdzinājums — klīniskā lietderība

Lai noteiktu **cobas®** HCV testa klīnisko lietderību, ar sistēmu **cobas®** 8800 tika testēts identisku paraugu komplekts. Sistēmas uzrādīja augsti korelējošu veiktspēju bez būtiskām atšķirībām. 10. att. ir parādīti Deminga regresijas punkti, ja VS ($\log_{10}$ IU/ml) visos definētajos ārstēšanas izmeklējumu laikos pārsniedz 15 IU/ml.

10. att. Vīrusa slodžu ($\log_{10}$ IU/ml) Deminga lineārās regresijas punkti sākotnējam līmenim, 2. nedēļā un 4. nedēļā (sistēmu **cobas®** 6800 un **cobas®** 8800 salīdzinājums)



TI = ticamības intervāls.

Diagnosticas lietderība

Šis pētījums tika veikts, lai izvērtētu testa spēju pareizi diagnosticēt pacientus, kuriem ir HCV antivielas un aktīva HCV infekcija.

34. tab. ir redzami to pacientu demogrāfiskie dati un klīniskie rādītāji, kuru paraugi tika testēti ar sistēmām **cobas® 6800** un **cobas® 8800**.

34. tab. Demogrāfiskie dati un klīniskie rādītāji katrai sistēmai (pacienti, kuriem ir HCV antivielas)

Rādītāji	Sistēma cobas® 6800	Sistēma cobas® 8800
Kopā, N	235	230
Klīniskais stāvoklis		
Pozitīvs HCV antivielu tests^a, n (%)		
Pozitīvs HCV RNS tests	154 (65,5%)	150 (65,2%)
Negatīvs HCV RNS tests	81 (34,5%)	80 (34,8%)
Vecums (gadi)		
Vidējais ± SN	48 ± 11,9	49 ± 11,9
Vidējā vērtība	50	50
Diapazons	20–88	20–88
Dzimums, n (%)		
Vīrietis	132 (56,2%)	127 (55,2%)
Sieviete	103 (43,8%)	103 (44,8%)
Rase, n (%)		
Melnā	49 (20,9%)	48 (20,9%)
Baltā	183 (77,9%)	179 (77,8%)
Cita	3 (1,3%)	3 (1,3%)
Riska faktors, n (%)		
Tikai dzimstības buma (1945.–1965. g.) laikā dzimušie	114 (48,5%)	112 (48,7%)
Tikai IVN lietotāji	22 (9,4%)	22 (9,6%)
Dzimstības buma laikā dzimušie un IVN lietotāji	23 (9,8%)	22 (9,6%)
Nav norādīts, pozitīvs HCV antivielu tests*	76 (32,3%)	74 (32,2%)

^a Lai noteiktu HCV RNS statusu, tika izmantots VERSANT HCV testa rezultāts. Pacientiem, kam nebija pieejams VERSANT HCV testa rezultāts, tika izmantots APTIMA HCV test rezultāts. Ja nebija pieejams ne Versant, ne Aptima rezultāts, tika izmantots COBAS® AMPLICOR® HCV testa versijas 2.0 rezultāts.

* Grupā “Nav norādīts” ir ietverti tie pacienti, kuriem nav datu par abiem riska faktoriem vai tiem abiem ir norādīts “Nē”, kā arī tie, kuriem nav datu par vienu no riska faktoriem un otram ir norādīts “Nē”.

APTIMA = Aptima HCV RNA Qualitative Assay; HCV = C hepatīta vīruss; IVN = intravenozās narkotikas.

SN = standartnovirze.; VERSANT = VERSANT HCV RNA Qualitative Assay.

cobas® HCV testa jutība tika izvērtēta pacientiem, kuri iepriekš ir bijuši inficējušies ar HCV un kuriem ir pozitīvs HCV antivielu tests gan ar sistēmu **cobas® 6800**, gan **cobas® 8800** (35. tab.). **cobas® HCV** testa rezultāta sakritība ar pacienta inficēšanās stāvokli tika noteikta, kā aktīvas HCV infekcijas neesamības apliecinājumu izmantojot < 25 IU/ml robežu (35. tab.).

35. tab. cobas® HCV testa rezultātu sakritība sistēmā cobas® 6800 un cobas® 8800, kā pacienta inficēšanās stāvokļa robežvērtību izmantojot 25 IU/ml

cobas® HCV	Pacienta inficēšanās stāvoklis (PIS)					
	Sistēma cobas® 6800			Sistēma cobas® 8800		
	Pozitīvs HCV tests	Negatīvs HCV tests	Kopā	Pozitīvs HCV tests	Negatīvs HCV tests	Kopā
Noteiktā HCV RNS pārsniedz 25 IU/ml	152	0	152	149	1	150
HCV RNS nav noteikta vai ir noteikta zem 25 IU/ml	0	81	81	0	79	79
Kopā	152	81	233	149	80	229
Pozitīvo rezultātu procentuālā sakritība (95% TI rādītājs)	100,0% (97,5, 100,0)	Nav	Nav	100,0% (97,5, 100,0)	Nav	Nav
Negatīvo rezultātu procentuālā sakritība (95% TI rādītājs)	Nav	100,0% (95,5, 100,0)	Nav	Nav	98,8% (93,3, 99,8)	Nav

Piezīme. Šajā tabulā ir iekļauti tikai derīgie **cobas® HCV** testa rezultāti, kas iegūti no paraugiem, kuriem ir pozitīvs HCV antivielu tests.

TI = ticamības intervāls.; **cobas® HCV** = lietošanai ar sistēmām **cobas® 6800/8800** paredzētais **cobas® HCV** tests; HCV = C hepatīta vīruss.

Šis pētījums pierāda **cobas® HCV** klīnisko lietderību, pareizi diagnosticējot pacientus, kuriem ir aktīva HCV RNS infekcija, un viņus atšķirot no pacientiem, kuriem nav aktīvas infekcijas, bet kuri iepriekš ir bijuši inficējušies ar HCV (pozitīvs HCV antivielu seroloģiskais tests).

Krusteniskā reaģētspēja personām, kam ir ar HCV nesaistīta aknu slimība

cobas® HCV testa krusteniskā reaģētspēja tika izvērtēta ar paraugiem, kuros bija dažādas aknu slimības, kuru cēlonis nav aktīva HCV infekcija. **cobas® HCV** tests uzrādīja spēju noteikt HCV infekcijas neesamību to personu paraugos, kuru aknu slimību cēlonis nebija HCV (36. tab., 37. tab., 38. tab.).

36. tab. Demogrāfiskie dati un klīniskie rādītāji katrai sistēmai

Rādītāji	Sistēma cobas® 6800	Sistēma cobas® 8800
Kopā, N	247	181
Klīniskais stāvoklis		
Negatīvs HCV RNS tests, n (%)		
Alkohola aknu slimība	33 (13,4%)	20 (11,0%)
Autoimūnais hepatīts	37 (15,0%)	32 (17,7%)
Hronisks HBV	30 (12,1%)	30 (16,6%)
Taukainā aknu slimība	66 (26,7%)	38 (21,0%)
Ar alkoholu nesaistīts steatohepatīts	41 (16,6%)	30 (16,6%)
Nespecifiska ciroze	6 (2,4%)	3 (1,7%)
Primārā biliārā ciroze	33 (13,4%)	28 (15,5%)
Nav zināms ^a	1 (0,4%)	
Vecums (gadi)		
Vidējais ± SN	54 ± 13,1	54 ± 13,5
Vidējā vērtība	56	56
Diapazons	20–81	20–81
Dzimums, n (%)		
Vīrietis	71 (28,7%)	44 (24,3%)
Sieviete	104 (42,1%)	74 (40,9%)
Nav zināms	72 (29,1%)	63 (34,8%)
Rase, n (%)		
Aziāti	11 (4,5%)	1 (0,6%)
Melnā	13 (5,3%)	11 (6,1%)
Baltā	70 (28,3%)	48 (26,5%)
Cita	7 (2,8%)	1 (0,6%)
Nav zināma	146 (59,1%)	120 (66,3%)
Dzimstības buma (1945.–1965. g.) laikā dzimušie, n (%)		
Jā	80 (32,4%)	63 (34,8%)
Nē	64 (25,9%)	53 (29,3%)
Nav norādīts	103 (41,7%)	65 (35,9%)

37. tab. To HCV RNS negatīvo paraugu skaits sistēmā **cobas®** 6800, kuriem bija ar HCV nesaistītas aknu slimības, kas pēc klīniskā stāvokļa ietilpst testa rezultātu kategorijās

Klīniskais stāvoklis	Mērķis nav noteikts	Derīgo testu skaits					Specifiskums ^a (%) (95% TI) ^b
		< 1,50E+01 IU/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 IU/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 IU/ml	> 1,00E+08 IU/ml	Kopā	
Alkohola aknu slimība	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Autoimūnais hepatīts	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5, 100,0)
Hronisks HBV	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Taukainā aknu slimība	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6, 100,0)
NASH	40	1*	0	0	0	41	97,6 (87,1, 99,9)
Nespecifiska ciroze	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1, 100,0)
Primārā biliārā ciroze	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Kopā	245	1*	0	0	0	246	99,6 (97,8, 100,0)

Piezīme. Šajā tabulā ir iekļauti tikai derīgie **cobas®** HCV testa rezultāti, kas iegūti no paraugiem, kuriem ir negatīvs HCV antivielu tests (ar HCV nesaistīta aknu slimība). Vienīgais aknu steatozes gadījums netika iekļauts.

^a Klīniskais specifiskums: negatīvo RNS rezultātu skaita procentuālais apjoms attiecībā pret kopējo derīgo testa rezultātu skaitu, kuriem ir negatīvs HCV antivielu testa rezultāts.

^b 95% TI — precīzais 95% ticamības intervāls.

* Parauga rezultāts < KAApR, HCV RNS noteikta ~1,5 IU/ml koncentrācijā.

TI = ticamības intervāls; HBV = B hepatīta vīruss; HCV = C hepatīta vīruss; NASH = ar alkoholu nesaistīts steatohepatīts.

38. tab. To HCV RNS negatīvo paraugu skaits sistēmā **cobas® 8800**, kuriem bija ar HCV nesaistītas aknu slimības, kas pēc klīniskā stāvokļa ietilpst testa rezultātu kategorijās

Klīniskais stāvoklis	Derīgo testu skaits						Specifiskums ^a (%) (95% TI) ^b
	Mērķis nav noteikts	< 1,50E+01 IU/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 IU/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 IU/ml	> 1,00E+08 IU/ml	Kopā	
Alkohola aknu slimība	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2, 100,0)
Autoimūnais hepatīts	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1, 100,0)
Hronisks HBV	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Taukainā aknu slimība	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7, 100,0)
NASH	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Nespecifiska ciroze	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2, 100,0)
Primārā biliārā ciroze	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7, 100,0)
Kopā	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0, 100,0)

Piezīme. Šajā tabulā ir iekļauti tikai derīgie **cobas® HCV** testa rezultāti, kas iegūti no paraugiem, kuriem ir negatīvs HCV antivielu tests (ar HCV nesaistīta aknu slimība).

^a Klīniskais specifiskums: negatīvo RNS rezultātu skaita procentuālais apjoms attiecībā pret kopējo derīgo testa rezultātu skaitu, kuriem ir negatīvs HCV antivielu testa rezultāts.

^b 95% TI — precīzais 95% ticamības intervāls.

TI = ticamības intervāls; HBV = B hepatīta vīruss; HCV = C hepatīta vīruss; NASH = ar alkoholu nesaistīts steatohepatīts.

Sistēmu **cobas® 6800** un **cobas® 8800** salīdzinājums — diagnostika

Lai ar **cobas® HCV** testu sistēmā **cobas® 8800** apstiprinātu aktīvu HCV infekciju, tika testēta paraugu apakškopa. **cobas® HCV** testa specifiskums dažādām aknu slimībām, kuru cēlonis nebija aktīva HCV infekcija, arī bija 100%. Sistēmā **cobas® 8800** iegūto **cobas® HCV** testa rezultātu sakritība ar pacientu infekciju stāvokli, aktīvas HCV infekcijas neesamības definēšanai izmantojot < 25 IU/ml robežu, bija 99,6%. Šie rezultāti parāda, ka sistēmas **cobas® 6800** un **cobas® 8800** ir salīdzināmas aktīvas HCV infekcijas diagnosticēšanai, izmantojot **cobas® HCV** testu.

Secinājums

cobas® HCV tests spēj veikt HCV RNS kvantitatīvo analīzi, lai izvērtētu ārstēšanu un prognozētu atbildreakciju uz pretvīrusa terapiju. Šī pētījuma rezultāti pierāda šī testa klīnisko lietderību, agrīni nosakot atbildreakciju uz ārstēšanu pacientiem ar hronisku HCV infekciju.

Turklāt **cobas® HCV** var izmantot kā palīglīdzekli aktīvas HCV infekcijas diagnosticēšanā pacientiem, kuriem ir pozitīvs HCV antivielu testa rezultāts.

Sistēmu ekvivalence / sistēmu salīdzinājums

Sistēmu **cobas® 5800**, **cobas® 6800** un **cobas® 8800** ekvivalence tika pierādīta veikspējas pētījumos. Lietošanas pamācībā sniegtie rezultāti apstiprina ekvivalentu visu sistēmu veikspēju.

Papildinformācija

Testa galvenie parametri

Parauga veids	EDTA plazma, serums
Minimālais nepieciešamais parauga apjoms	650 µl vai 350 µl
Parauga apstrādes tilpums	500 µl vai 200 µl
Analītiskā jutība	15 IU/ml (500 µl) 40 IU/ml (200 µl)
Lineārais diapazons	500 µl: 15–1,0E+08 IU/ml
	200 µl: 40–1,0E+08 IU/ml
Specifiskums	100% (vienpusējais 95% ticamības intervāls: 99,5%)
Nosakāmie genotipi	HCV 1.–6. genotips

Simboli

Šie simboli tiek izmantoti Roche PQR diagnostikas produktu marķēšanai.

39. tab. Simboli, kas tiek izmantoti Roche PQR diagnostikas produktu marķēšanai

Age/DOB	Vecums vai dzimšanas datums		Ierīce nav paredzēta testēšanai pacienta tuvumā	QS IU/PCR	QS IU PQR reakcijā. Rezultātu aprēķinam izmantojiet mērvienību "kvantitatīvās analīzes standarta starptautiskās vienības PQR reakcijā".
	Papildu programmatūra		Ierīce nav paredzēta paštestēšanai	SN	Sērijas numurs
Assigned Range [copies/mL]	Piešķirtais diapazons (kopijas/mL)		Izplatītājs (Piezīme. Zem simbola var tikt norādīta valsts/reģions.)	Site	Vieta
Assigned Range [IU/mL]	Piešķirtais diapazons (IU/mL)		Nelietot atkārtoti	Procedure Standard	Standarta procedūra
EC REP	Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā		Sieviete	STERILE EO	Sterilizēts, lietojot etilēnoksidu
BARCODE	Svītrkoda datu lapa		Tikai IVD veikspējas novērtēšanai		Glabāt tumšā vietā
LOT	Partijas kods	GTIN	Globālais tirdzniecības identifikācijas numurs		Temperatūras ierobežojums
	Bioloģiskie riski		Importētājs		Testa definīcijas fails
REF	Kataloga numurs	IVD	In vitro diagnostikas medicīnas ierīce		Ar šo malu uz augšu
	CE atbilstības marķējums: šī ierīce atbilst spēkā esošajām <i>in vitro</i> diagnostikas medicīnas ierīču CE marķējuma prasībām.	LLR	Piešķirtā diapazona apakšējā robeža	Procedure UltraSensitive	Īpaši jutīga procedūra
Collect Date	Parauga paņemšanas datums		Vīrietis	UDI	Unikālais ierīces identifikators
	Skatiet lietošanas pamācību		Ražotājs	ULR	Piešķirtā diapazona augšējā robeža
	Saturs pietiek <n> testiem	CONTROL -	Negatīvā kontrole	Urine Fill Line	Urīna uzpildīšanas robežlīnija
CONTENT	Komplekta saturs		Nav sterils	Rx Only	Tikai ASV: saskaņā ar federālajiem tiesību aktiem šī ierīce tiek pārdota tikai ārstiem vai ar viņu norīkojumu.
CONTROL	Kontrole		Pacienta vārds, uzvārds		Derīguma termiņš
	Ražošanas datums		Pacienta numurs		
	Ierīce testēšanai pacienta tuvumā		Jāatver šeit		
	Paštestēšanas ierīce	CONTROL +	Pozitīvā kontrole		
		QS copies / PCR	QS kopijas PQR reakcijā. Rezultātu aprēķinam izmantojiet mērvienību "kvantitatīvās analīzes standarta kopijas PQR reakcijā".		

Tehniskais atbalsts

Lai saņemtu tehnisko atbalstu (palīdzību), lūdzu, sazinieties ar savu vietējo filiāli:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Ražotājs un importētājs

40. tab. Ražotājs un importētājs



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

Ražots ASV



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Preču zīmes un patenti

Uz šo precī attiecas viens vai vairāki no šiem ASV patentiem: 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118, 9963737, 9512494, 10041134 un 6727067, kā arī to ekvivalenti citās valstīs.

COBAS, COBAS OMNI un AMPERASE ir Roche preču zīmes.

Preču zīme “Armored RNA[®]” pieder Asuragen, Inc. un Cenetron Diagnostics, Ltd.

ProClin[®] ir reģistrēta Rohm and Haas Company preču zīme.

Vacutainer[®] ir reģistrēta Becton Dickinson & Company preču zīme.

Visi citi preču nosaukumi un preču zīmes ir to īpašnieku īpašums.

AmpErase[®] enzīmā izmantotā pretpārvešanas tehnoloģija ir patentēta ar ASV patentu nr. 7,687,247, kas pieder Life Technologies, un ir licencēta Roche Molecular Systems, Inc.

Uz atsevišķām šī produkta sastāvdaļām attiecas viens vai vairāki ASV patenti, kā arī to ārzemju analogi, kas izdoti Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. un licencēti Roche Molecular Systems, Inc. un F. Hoffman-La Roche Ltd.

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

Autortiesības

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Izmantotā literatūra

1. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol.* 2002;36:582-5. PMID: 11983439.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144:705-14. PMID: 16702586.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol.* 2007;42:513-21. PMID: 17653645.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52. PMID: 11439948.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92. PMID: 9819446.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1493-9. PMID: 9819447.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65. PMID: 11583749.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82. PMID: 12324553.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55. PMID: 14996676.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74. PMID: 19330875.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433-44. PMID: 21898493.
12. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206. PMID: 21449783.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16. PMID: 21696307.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17. PMID: 21449784.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28. PMID: 21696308.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-87. PMID: 23607594.

17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-77. PMID: 23607593.
18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1907-17. PMID: 23675659.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:118-23. PMID: 23710895.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

Dokumenta pārskatīšana

Dokumenta pārskatīšanas vēsture	
Doc Rev. 1.0 02/2021	Pirmais izdevums
Doc Rev. 2.0 07/2021	Pievienota informācija, kas attiecas uz cobas® 5800. Pievienota importētāja adrese. Izmestas izplatītāju adreses. Papildināta saskaņoto simbolu lapa. Ja jums ir jautājumi, lūdzu, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.