

cobas[®] HEV

För *in vitro*-diagnostisk användning



cobas [®] HEV – 192	P/N: 09040986190
cobas [®] HEV Control Kit	P/N: 09040889190
cobas [®] NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas [®] omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas [®] omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas [®] omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas [®] omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Innehållsförteckning

Användningsområde	4
Sammanfattning och förklaring av testet	4
Reagens och material	7
cobas® HEV-reagens och -kontroller.....	7
cobas® omni-reagens för provberedning	10
Förvaring och hantering av reagens.....	11
Reagenshantering för cobas® 5800 System	11
Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems.....	12
Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System.....	13
Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems	13
Instrument och programvara som behövs.....	14
Försiktighetsåtgärder och information om hantering.....	15
Varningar och säkerhetsåtgärder	15
Reagenshantering	15
God laboratoriesed.....	16
Provtagning, transport, förvaring och pooling.....	16
Prover från levande blodgivare.....	16
Bruksanvisning	20
Automatisk provpipettering och -pooling (tillval)	20
Anmärkningar om testet	20
Köra cobas® HEV på cobas® 5800 System.....	21
Köra cobas® HEV på cobas® 6800/8800 Systems	22
Resultat	23
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 5800 System	23
Kontrollresultat på cobas® 5800 System	23
Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 6800/8800 Systems.....	24
Kontrollflaggor på cobas® 6800/8800 Systems.....	24
Tolkning av resultat	24

Mer information om tolkning av resultat för cobas® 5800 System.....	25
Upprepa testning av individuella prover.....	25
Testets begränsningar	25
Systemekvivalens/systemjämförelse	25
Utvärdering av icke-klinisk prestanda på cobas® 6800/8800 Systems.....	26
Viktiga egenskaper för prover från levande blodgivare	26
Detektionsgräns (LoD)	26
Reproducerbarhet	27
Verifiering av genotyp.....	28
Analytisk specificitet.....	29
Analytisk specificitet – interfererande substanser.....	30
Korrelation.....	31
Felfrekvens inom hela systemet	31
Ytterligare information.....	32
Viktiga testegenskaper	32
Symboler	33
Teknisk support.....	34
Tillverkare och importör	34
Varumärken och patent.....	34
Copyright.....	34
Referenser.....	35
Revidering av dokumentet	38

Användningsområde

Testet cobas® HEV för användning på cobas® 5800/6800/8800 Systems är ett kvalitativt *in vitro*-test för nukleinsyraamplifiering för direkt detektion av hepatit E-virus (HEV) RNA (genotyperna 1–4) i human plasma.

Testet är avsett att användas för screening av humana plasmaprover från individuella blodgivare, inklusive donatorer av helblod, blodkomponenter (röda blodkroppar, trombocyter och plasma) och andra levande donatorer för förekomst av HEV RNA. Plasma från samtliga donatorer kan screenas som individuella prover. För donationer av helblod och blodkomponenter kan plasmaprover testas individuellt, eller så kan plasma testas i pooler som består av portioner av individuella prover.

Testet är inte avsett att användas med prover från navelsträngsblod.

Detta test är inte avsett att användas som ett hjälpmedel vid diagnos av HEV.

Sammanfattning och förklaring av testet

Bakgrund: Screening av blod för förekomst av virusinfektioner som överförs genom transfusion

Hepatit E-virus (HEV), ett litet icke-höljeförsett RNA-virus som tillhör familjen herpesvirus (familjen Hepeviridae), är en human patogen som är vanligt förekommande i hela världen.¹ Viruset består av en ikosahedral partikel som omsluter ett positivt, enkelsträngat RNA-genom på 7,2 kb.² Fyra huvudsakliga HEV-genotyper som representerar en serotyp har identifierats hos människor och djur, t.ex. tamgrisar, vildsvin, rådjur och gnagare.^{1,3,4}

Molekylär karakterisering av olika HEV-stammar som cirkulerar bland människor och djur har lett till identifiering av fyra huvudsakliga genotyper.¹ Genotyp 1 som huvudsakligen förekommer i Asien och genotyp 2 som förekommer i Afrika och Mexiko finns bara hos människor och överförs via förorenat vatten i utvecklingsländer.^{1,5} Genotyperna 3 och 4 infekterar människor, grisar och andra däggdjur och orsakar sporadiska fall av autokton HEV i både industri- och utvecklingsländer.⁶ Genotyp 3 är den enda genotypen som för närvarande identifieras som orsaken till autokton infektion i USA⁷ och den orsakar en stor majoritet av infektionerna i Europa, Nya Zeeland och Nordamerika.^{1,8-12} Genotyperna 3 och 4 förekommer båda i Japan.¹ HEV-genotyperna 1, 3 och 4 är endemiska för Kina.¹ Akut hepatit E är vanligare än hepatit A i Kina, Frankrike, Storbritannien och Japan.¹

Den huvudsakliga överföringsvägen för HEV är fekalt-oralt via förorenat dricksvatten,¹ men det förekommer även överföring via livsmedel genom konsumtion av fläskkött, inälvsmat eller skaldjur som är rått eller dåligt tillagat, samt zoonotisk överföring via kontakt med infekterade grisar, husdjur eller vilda djur.^{7,13-16} Den fullständiga omfattningen av smittkällor för HEV är okänd.¹

HEV-infektion orsakar vanligen en lindrig eller subklinisk infektion med en självbegränsande sjukdom som varar i 4 till 6 veckor.^{1,8-11,17,18} Symptomen liknar mycket de symptom som förekommer vid andra former av hepatitinfektion orsakad av virus (framför allt hepatit A), bland annat trötthet, gulsot, feber, illamående, kräkningar, aptitlöshet och buksmärter.¹ Patienterna har ofta förhöjda alanintransaminasnivåer (~1 500 IU/l) och många drabbas av gulsot.¹ HEV-infektioner kan ibland vara av allvarlig karaktär och då resultera i fulminant leversvikt, särskilt hos gravida kvinnor (där dödligheten kan uppgå till 10–25 %), spädbarn och barn under 2 år, personer med bakomliggande leversjukdom (t.ex. cirrhos) och personer med nedsatt immunförsvar.^{1,19-23} HEV-infektioner orsakar mer än 3 miljoner symptomatiska fall av akut hepatit E varje år världen över, vilket resulterar i ungefär 70 000 dödsfall årligen.²⁴ Den totala dödligheten ligger i intervallet 0,2–4,0 %.¹ De flesta dödsfall som orsakas av genotyp 3-infektion (HEV3) beror på akut eller subakut leversvikt hos patienter med redan befintlig leversjukdom, till exempel alkoholrelaterad leversjukdom.^{1,22,25,26}

HEV3 orsakar kronisk infektion, t.ex. hos upp till 60 % av infekterade personer med nedsatt immunförsvar, och av dem utvecklar 10 % cirrhos.¹ Kronisk infektion definieras som bestående förekomst av HEV RNA i serum eller faeces i 6 månader eller mer.¹ De flesta fallen förekommer hos patienter som mottagit fasta organ via transplantation, men infektion har även påvisats hos personer med hematologiska sjukdomar som mottagit transfusioner och kemoterapi samt hos ett fåtal personer med HIV.²⁷⁻³³ Kronisk infektion har inte påvisats med HEV1 eller HEV2.¹

HEV-infektion har även förknippats med neurologiska sjukdomar, t.ex. Guillain-Barrés syndrom, ansiktsförslamning, akut transversell myelit, akut meningoencefalit, ataxi och encefalit. De neurologiska symptomen försvinner vanligen hos patienter som blir fria från viruset.¹ Membranproliferativ och membranös glomerulonefrit, akut bukspottkörtel-inflammation och allvarlig trombocytopeni har påvisats under akut HEV-infektion, men de patofysiologiska mekanismerna och eventuella kausala relationer har inte fastställts.¹ Behandling med ribavirin har visat sig vara effektivt vid akut allvarlig HEV3-infektion, och patienter som har mottagit organ via transplantation och som har kronisk HEV-infektion behandlas vanligen genom minskad dämpning av immunförsvaret (framför allt minskning av läkemedel som är målinriktade på T-celler), interferon- α och ribavirin.¹

Princip för NAT-testning

I likhet med andra hepatitider kan HEV överföras via transfusion av blod eller blodprodukter. Hepatit E i samband med blodtransfusion har påvisats i många länder.^{1,33-38} Andelen blodgivare i världen som är seropositiva för HEV har rapporterats variera från 0,4–20,6 %.³⁹⁻⁴⁷ Asymptomatiske HEV-infektioner förekommer i hög grad i hela världen, och på grund av virusets prevalens kan många blodgivare vara infekterade och överföra viruset till mottagarna av sina blodprodukter. I en nyligen genomförd studie av brittiska blodgivare visade det sig till exempel att 11 % av blodgivarna hade serum som var HEV IgG-reaktivt, vilket indikerar tidigare infektion, och 0,7 % av blodgivarna hade serum som var IgM-reaktivt, vilket indikerar akut infektion.⁴⁵ Dessutom innehöll 0,7 % av plasma-minipoolerna från de brittiska blodgivarna HEV RNA.⁴⁶ En studie av kinesiska blodgivare gav liknande resultat: 32,6 % av blodgivarna hade serum som var IgG-reaktivt, 0,94 % av blodgivarna hade serum som var IgM-reaktivt och 0,07 % av bloddonationerna uppvisade HEV-viremi.⁴⁷ I en global undersökning av pooler med fraktionerad plasma fastställdes att 10 % av de testade poolerna var HEV-RNA-positiva.^{47,48}

Förklaring av testet

Testet **cobas**® HEV är ett kvalitativt PCR-test för detektion av HEV RNA som körs på **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. Testet **cobas**® HEV möjliggör samtidig detektion av HEV RNA och internkontroll i ett enda test av en infekterad, individuell bloddonation eller poolad plasma från individuella bloddonationer.

Användningsprinciper

Testet **cobas**® HEV är baserat på realtids-PCR-teknik på ett system som använder helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. **cobas**® 5800 System består av ett enskilt, integrerat instrument. **cobas**® 6800/8800 Systems består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av **cobas**® 5800 eller **cobas**® 6800/8800 Systems-programmen som tilldelar testresultat för alla tester som icke-reaktiva, reaktiva eller ogiltiga. Vid användning av **cobas**® 5800 System rekommenderas programmet **cobas**® Synergy för att granska resultat och skriva ut rapporter, och det behövs också för att skicka resultat till ett Laboratory Information Management System (LIMS) eller ett annat system för resultatshantering. Vid användning av **cobas**® 6800/8800 Systems kan resultat visas direkt i systemfönstret, skrivas ut som en rapport eller skickas till ett Laboratory Information Management System (LIMS) eller ett annat system för resultatshantering.

Proverna kan antingen testas individuellt eller testas i pooler som består av flera prover.

Vid testning på **cobas**® 5800 System måste programmet **cobas**® **Synergy** användas även om pooling inte utförs. Om pooling utförs i ett preanalytiskt steg kan programmet **cobas**® **Synergy** användas med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD.

Vid testning på **cobas**® 6800/8800 Systems kan instrumentet **cobas**® p 680 eller programmet **cobas**® **Synergy** med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD användas i ett preanalytiskt steg om pooling ska utföras.

Nukleinsyra från patientprover och tillsatta armored RNA-internkontroll (IC)-molekyler (som fungerar som kontroll för provberednings- och amplifierings-/detektionsprocessen) extraheras samtidigt. Dessutom används två kitkontroller i testet: en positiv och en negativ kontroll. Viral nukleinsyra frisätts genom tillsats av proteinas och lyseringsreagens i provet. Den frisatta nukleinsyran binder till kiselytan på de tillsatta magnetiska glaspartiklarna. Obundna substanser och föroreningar, till exempel denaturerat protein, cellrester och potentiella PCR-hämmare (t.ex. hemoglobin) tas bort med efterföljande tvättreagenssteg, och renad nukleinsyra elueras från glaspartiklarna med hjälp av elueringsbuffert vid förhöjd temperatur.

Selektiv amplifiering av target-nukleinsyra från blodgivarprovet uppnås genom användning av virusspecifika forward- och reverse-primers som väljs från maximalt konserverade regioner i den virala nukleinsyran. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för både reverse transcription och amplifiering. I mastermixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon).⁴⁹⁻⁵¹ Eventuellt kontaminerande amplikon från en tidigare PCR-körning förstörs med hjälp av AmpErase-enzymet (uracil-N-glykosylas, ingår i PCR-mastermixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikon förstörs dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

cobas® HEV-mastermixen innehåller detektionsprober som är specifika för HEV- och IC-nukleinsyran. De enskilda HEV- och IC-detektionsproberna är märkta med en av två unika fluorokromer som fungerar som reporterfluorokrom. Varje prob har även en andra fluorokrom som fungerar som quencher. De två reporterfluorokromerna mäts vid definierade våglängder, vilket möjliggör samtidig detektion och urskiljning av det amplifierade HEV-målet och IC.^{52, 53}

Fluorescenssignalen för den intakta proben hämmas av en quencherfluorokrom. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive mål på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med 5'-till-3'-nukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prober, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Eftersom de två specifika reporterfluorokromerna mäts vid definierade våglängder är samtidig detektion och urskiljning av den amplifierade HEV-targeten och internkontrollen möjlig.

Reagens och material

cobas® HEV-reagens och -kontroller

Alla öppnade reagens och kontroller ska sparas enligt rekommendationerna i Tabell 1 till Tabell 4.

Tabell 1 Testet cobas® HEV

(HEV)

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09040986190)



Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit 192 tester
Proteinlösning (PASE)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % (vikt/volym) proteinas, glycerol EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera. EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.	22,3 ml
Internkontroll (IC)	Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % konstrukt av armored RNA (ej infektiöst RNA inkapslat i MS2-bakteriofag) som fungerar som internkontroll, < 0,002 % Poly rA RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid	21,2 ml
Elueringsbuffert (EB)	Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat	21,2 ml
Mastermix-reagens 1 (MMX-R1)	Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid	7,5 ml
HEV mastermix-reagens 2 (HEV MMX-R2)	Tricinbuffert, kaliumacetat, glycerol, 18 % dimetylsulfoxid, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % uppströms- och nedströms-HEV- och internkontrollprimers, < 0,01 % fluorescensmärkta HEV-prober, < 0,01 % fluorescensmärkt internkontrollprob, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras, < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid	9,7 ml

Tabell 2 cobas® HEV Control Kit

(HEV (+) C)

Förvaras i 2–8 °C

(P/N 09040889190)



Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
HEV-positiv kontroll (HEV (+) C)	< 0,001 % syntetiskt (armored) HEV RNA inkapslat i MS2-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, HEV RNA som inte PCR-metoder kan detektera 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>VARNING</p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion.</p> <p>H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.</p> <p>P261: Undvik att inandas dimma eller ångor.</p> <p>P273: Undvik utsläpp till miljön.</p> <p>P280: Använd skyddshandskar.</p> <p>P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.</p> <p>P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.</p> <p>P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning.</p> <p>55965-84-9 Reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isothiazol-3-on och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p>

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans.

Tabell 3 cobas® NHP Negative Control Kit
(NHP-NC)

Förvaras i 2–8 °C
(P/N 09051554190)


Kitkomponenter	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning*
Negativ kontroll, normal human plasma (NHP-NC)	Normal human plasma, HEV RNA som inte PCR-metoder kan detektera < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>VARNING</p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion.</p> <p>P261: Undvik att inandas dimma eller ångor.</p> <p>P272: Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.</p> <p>P280: Använd skyddshandskar.</p> <p>P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.</p> <p>P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.</p> <p>P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning.</p> <p>55965-84-9 Reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isothiazol-3-on och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p>

* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

** Farlig substans.

cobas® omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas® omni-reagens för provberedning*

Reagens	Reagensingredienser	Kvantitet per kit	Säkerhetssymbol och varning**
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetiska glaspartiklar, Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	480 tester	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997511190)	Trisbuffert, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat, < 0,1 % natriumazid	4 × 875 ml	Ej tillämpligt
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Förvaras i 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (vikt/vikt) guanidintiocyanat***, 5 % (vikt/volym) polydokanol***, 2 % (vikt/volym) ditiotritol, natriumdivätecitrat	4 × 875 ml	 <p>FARA</p> <p>H302: Skadligt vid förtäring. H314: Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon. H411: Giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter. EUH032: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra. EUH071: Frätande på luftvägarna. P273: Undvik utsläpp till miljön. P280: Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd/hörselskydd. P303 + P361 + P353: VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten. P304 + P340 + P310: VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P305 + P351 + P338 + P310: VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. Kontakta genast GIFTINFORMATIONSCENTRALEN/läkare. P391: Samla upp spill. 593-84-0 Guanidintiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-ditioerytritol</p>
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Förvaras i 15–30 °C (P/N 06997503190)	Natriumcitrat-dihydrat, 0,1 % metyl-4 hydroxybensoat	4,2 l	Ej tillämpligt

* Dessa reagens ingår inte i cobas® HEV-testkitet. Se lista med ytterligare material som behövs (Tabell 8 och Tabell 9).

** Produktsäkerhetsmärkningsen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

*** Farlig substans.

Förvaring och hantering av reagens

Reagens ska förvaras och hanteras enligt specifikationerna i Tabell 5, Tabell 6 och Tabell 7.

När reagensen inte är laddade i cobas® 5800/6800/8800 Systems ska de förvaras i den temperatur som anges i Tabell 5.

Tabell 5 Förvaring av reagens (när reagenset inte är i systemet)

Reagens	Förvaringstemperatur
cobas® HEV – 192	2–8 °C
cobas® HEV 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

Reagenshantering för cobas® 5800 System

Reagens som laddas i cobas® 5800 System förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 6 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. I Tabell 6 visas de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 5800 System.

Tabell 6 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av cobas® 5800 System

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp)
cobas® HEV – 192	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 36 dagar
cobas® HEV Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 36 dagar
cobas® NHP Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 36 dagar
cobas® omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

* Reagens för engångsbruk.

** Tiden mäts från första gången reagenset laddas i cobas® 5800 System.

Reagenshantering för cobas® 6800/8800 Systems

Reagens som laddas i cobas® 6800/8800 Systems förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 7 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. I Tabell 7 visas de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems.

Tabell 7 Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems

Reagens	Utgångsdatum för kitet	Hållbarhet i öppnat kit	Antal körningar som kitet kan användas	Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp)
cobas® HEV – 192	Datumet har inte passerats	90 dagar från första användning	Max 40 körningar	Max 40 timmar
cobas® HEV Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 10 timmar
cobas® NHP Negative Control Kit	Datumet har inte passerats	Ej tillämpligt*	Ej tillämpligt	Max 10 timmar
cobas® omni Lysis Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni MGP Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Specimen Diluent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt
cobas® omni Wash Reagent	Datumet har inte passerats	30 dagar från laddning**	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt

* Reagens för engångsbruk.

** Tiden mäts från första gången reagenset laddas i cobas® 6800/8800 Systems.

Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System

Tabell 8 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
CORE TIPS med filter, 1 ml	04639642001
CORE TIPS med filter, 300 µl	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats	07435967001 eller 08030073001

Extramaterial som behövs för cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 9 Material och förbrukningsartiklar för användning på cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas® omni Processing Plate	05534917001
cobas® omni Amplification Plate	05534941001
cobas® omni Pipette Tips	05534925001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Påse för fast avfall	07435967001
Behållare för fast avfall eller Påse för fast avfall med insats	07094361001 eller 08030073001

Instrument och programvara som behövs

cobas® HEV-analyspaketet för cobas® 5800 System ska installeras på cobas® 5800 System. Programmet x800 Data Manager för cobas® 5800 System medföljer systemet. Programmet cobas® Synergy ska installeras.

cobas® 6800/8800-programmet och cobas® HEV-analyspaketet måste installeras på instrumentet/instrumenten. IG-servern (Instrument Gateway) medföljer systemet. Programmet cobas® Synergy ska installeras om det är tillämpligt.

Tabell 10 Instrument

cobas® 6800/8800 Systems	P/N
cobas® 6800 System (flyttbar plattform)	05524245001 och 06379672001
cobas® 6800 System (fast plattform)	05524245001 och 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Provinmatningsmodul för cobas® 6800/8800 Systems	06301037001
Elektronisk licens för programmet cobas® Synergy (endast för cobas® 5800 System)	09311246001
Alternativ för pipettering och pooling	P/N
cobas® p 680 instrument	06570577001
Elektronisk licens för programmet cobas® Synergy (cobas® 6800/8800 Systems) (tillval)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STAR/let IVD	04872649001

Mer information finns i användarassistansen till cobas® 5800 System eller cobas® 6800/8800 Systems. I användarassistansen till instrumentet cobas® p 680 och i användarassistansen till programmet cobas® Synergy finns mer information om primär- och sekundärrör som kan användas på instrumenten.

Obs! Kontakta Roche kundsupport om du vill ha en detaljerad beställningslista över provrack, rack för igensatta spetsar och rackbrickor som kan användas på instrumenten.

Försiktighetsåtgärder och information om hantering

Varningar och säkerhetsåtgärder

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratoriesed för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrann hantering nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna hålls rena.

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Alla prover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.^{54,55} Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda testet **cobas® HEV**, **cobas® 5800/6800/8800 Systems**, instrumentet **cobas® p 680** (för **cobas® 6800/8800 Systems**) eller Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD med programmet **cobas® Synergy** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill sker, desinficera omedelbart med en färsk lösning bestående av natriumhypoklorit 0,6 % i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- **cobas® HEV Control Kit** och **cobas® NHP Negative Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Testning av negativ human plasma med PCR-metoder visade inte något detekterbart HEV RNA. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- Frys inte helblod.
- Användning av sterila engångspipetter och nukleasfria pipettspetsar rekommenderas. Använd endast de förbrukningsartiklar som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Om cell-plasmalagren blandas eller material diffunderas efter centrifugering kan högre andel ogiltiga resultat erhållas.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Informera berörd lokal myndighet och tillverkaren om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskasset, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte materialet om det finns tecken på läckage.
- **cobas® omni Lysis Reagent** innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.
- **cobas® HEV-testkitet**, **cobas® omni MGP Reagent** och **cobas® omni Specimen Diluent** innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.

- Låt inte **cobas® omni** Lysis Reagent, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natriumhypokloritlösning (blekmedel). Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från närmaste Roche-representant.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

God laboratoriesed

- Pipettera inte med munnen.
- Ät, drick eller rök inte i laboratoriet.
- Använd laboratoriehandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och reagens. Handskar ska bytas mellan hantering av prover och **cobas® HEV**-kit och **cobas® omni**-reagens för att förhindra kontaminering. Undvik att förorena handskarna när du hanterar prover och kontroller.
- Tvätta händerna noga efter hantering av prover och kitets reagens, och efter att du har tagit av dig handskarna.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas® 5800** ska anvisningarna i användarassistansen till **cobas® 5800 System** följas för att rengöra och dekontaminera ytorna på instrumentet på rätt sätt.
- Rengör och desinficera noga alla arbetsytor i laboratoriet med en nyberedd lösning bestående av 0,6 % natriumhypoklorit i destillerat eller avjoniserat vatten. Torka därefter av ytan med 70-procentig etanol.
- Om spill förekommer på instrumentet **cobas® 6800/8800** ska anvisningarna i användarassistansen till **cobas® 6800/8800 Systems** följas för att rengöra och dekontaminera ytan på instrumentet på rätt sätt.

Provtagning, transport, förvaring och pooling

Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.

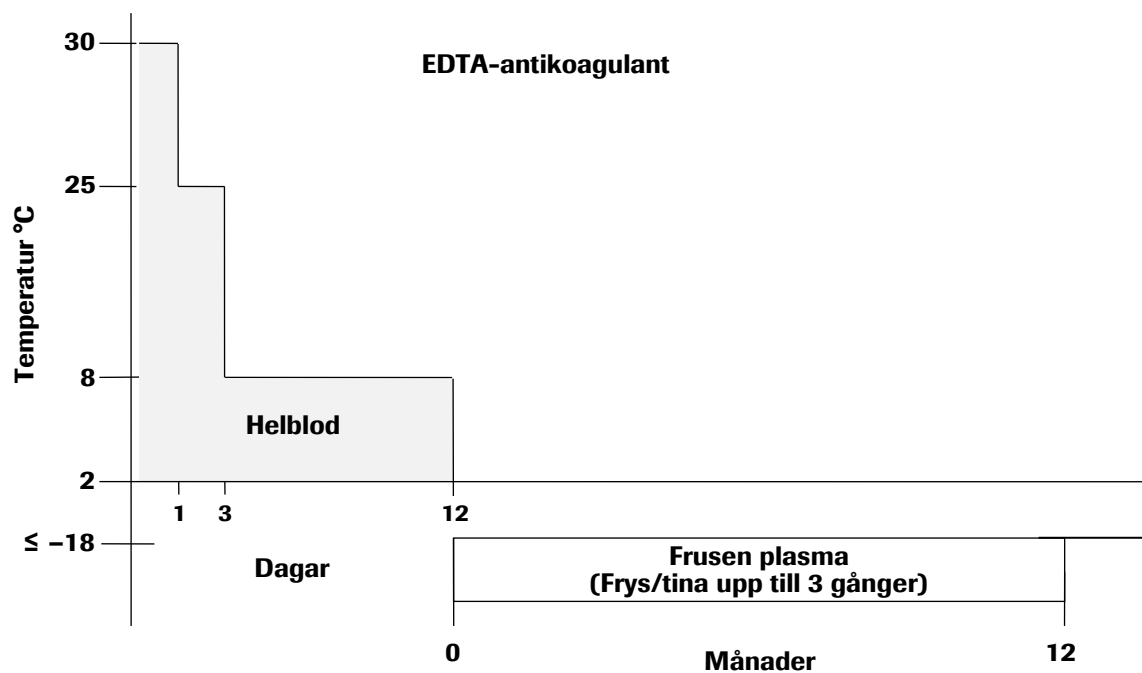
Förvara alla donatorprover vid de angivna temperaturena.

Provernas hållbarhet påverkas vid förhöjda temperaturer.

Prover från levande blodgivare

- Plasma som samlats i EDTA, CPD, CPDA1, CP2D och 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant kan användas med testet **cobas® HEV**. Följ instruktionerna från tillverkaren av provrör/provtagningspåsar för hantering och centrifugering.
- Blod som samlats i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes kan genomgå ytterligare centrifugering vid $600 \times g$ i 5 minuter innan laddning, eventuell pooling eller omtestning.
- Blod som samlats i EDTA-antikoagulant kan förvaras i upp till 12 dagar under följande villkor:
 - Proverna måste centrifugeras inom 72 timmar från provtagningsstillfället.
 - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.

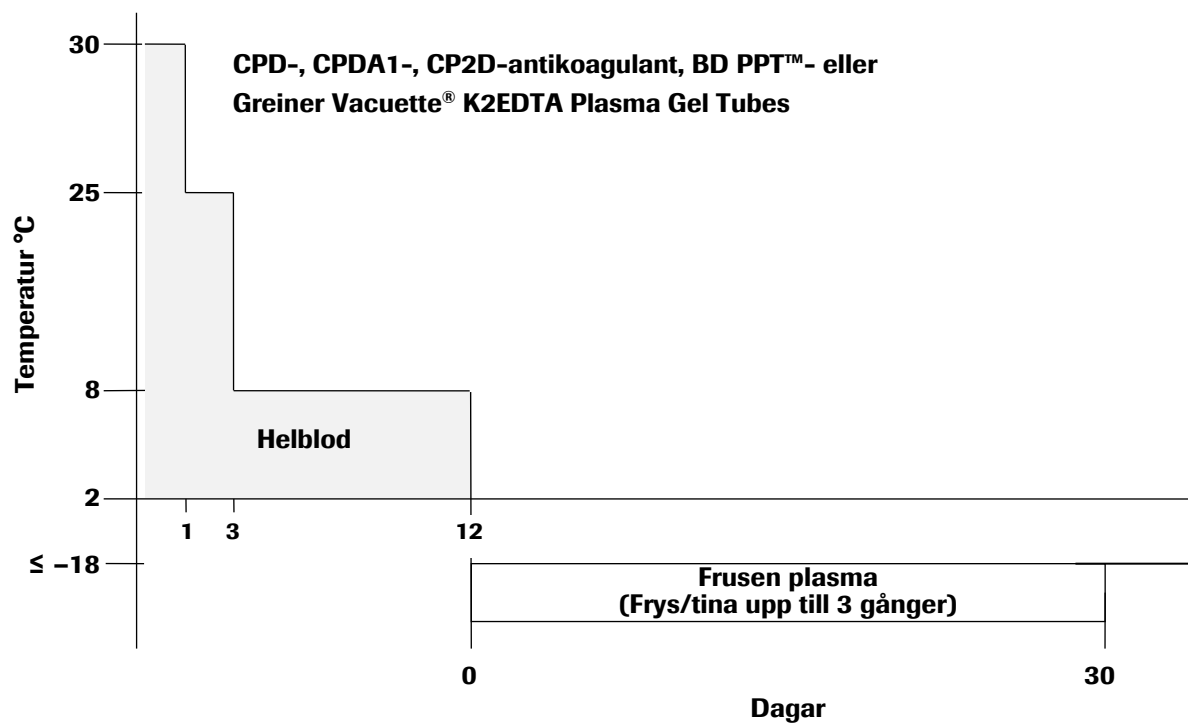
Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 12 månader vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 1.

Bild 1 Villkor för provförvaring i EDTA-antikoagulant

- Blod som samlats i CPD-, CPDA1- eller CP2D-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes kan förvaras i upp till 12 dagar under följande villkor:
 - Proverna måste centrifugeras inom 72 timmar från provtagningstillfället.
 - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.

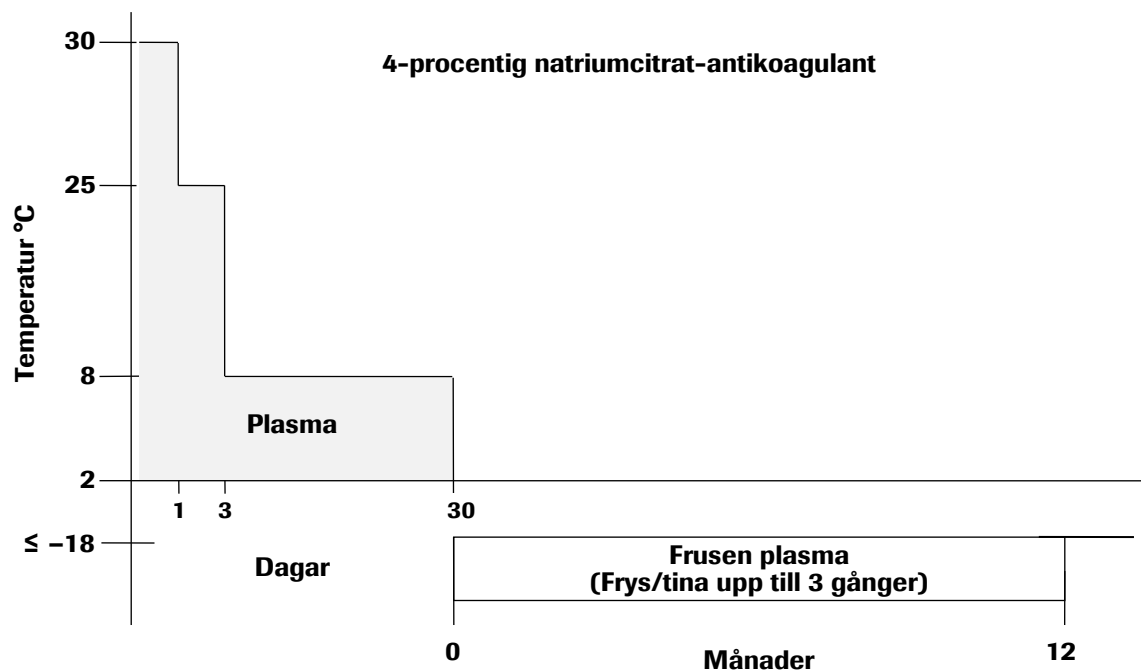
Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 30 dagar vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 2.

Bild 2 Villkor för provförvaring



- Plasma som samlats i 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant kan förvaras i upp till 30 dagar i 2–8 °C.
 - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.

Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 12 månader vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 3.

Bild 3 Villkor för provförvaring i 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant

- Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av prover och etiologiska agens.

Bruksanvisning

Automatisk provpipettering och -pooling (tillval)

Antingen instrumentet **cobas**® p 680 eller programmet **cobas**® Synergy med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet kan användas som ett tillbehör tillsammans med **cobas**® 6800/8800 Systems för automatisk provpipettering och -pooling av portioner av flera primärprover till ett poolat prov.

Programmet **cobas**® Synergy med Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD ska användas som ett tillbehör till **cobas**® 5800 System för automatisk pipettering och pooling av portioner av flera primärprover till ett poolat prov.

Mer information finns i användarassistansen till instrumentet **cobas**® p 680 eller i användarassistansen till programmet **cobas**® Synergy.

Anmärkningar om testet

- Använd inte **cobas**® HEV-testreagens, **cobas**® HEV Control Kit, **cobas**® NHP Negative Control Kit eller **cobas**® omni-reagens efter utgångsdatum.
- Återanvänd inte förbrukningsartiklar. De är endast avsedda för engångsbruk.
- I användarassistansen till **cobas**® 5800 System finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.
- I användarassistansen till **cobas**® 6800/8800 Systems finns instruktioner om hur underhåll av instrumenten ska utföras.

Köra cobas® HEV på cobas® 5800 System

En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen till **cobas® 5800 System**. Proceduren sammanfattas i Bild 4 nedan. I användarassistansen till programmet **cobas® Synergy** finns information om alternativa poolingprocedurer.

Bild 4 cobas® HEV-testprocedur på cobas® 5800 System

1	Pipettering och pooling
2	Ladda provrack i systemet: <ul style="list-style-type: none"> • Ladda provrack i systemet • Beställ tester manuellt om det inte finns några tillgängliga LIS-beställningar
3	Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet: <ul style="list-style-type: none"> • Ladda testspecifika reagenskassetter • Ladda kontroll-minirack • Ladda processpetsar • Ladda elueringspetsar • Ladda processplattor • Ladda vätskeavfallsplattor • Ladda amplifieringsplattor • Ladda MGP-kassett • Fyll på spädningsbuffert • Fyll på lyseringsreagens • Fyll på tvättreagens
4	Starta körningen genom att trycka på "Start"-knappen i användargränssnittet manuellt. Alla efterföljande körningar startar automatiskt om de inte skjuts upp manuellt.
5	Granska resultat
6	Ta bort eventuella provrör Gör i ordning instrumentet: <ul style="list-style-type: none"> • Töm reagenskassetterna • Töm kontroll-miniracken • Töm lådan för amplifieringsplattan • Töm vätskeavfallet • Töm det fasta avfallet

Köra cobas® HEV på cobas® 6800/8800 Systems

En detaljerad beskrivning av testproceduren finns i användarassistansen till **cobas® 6800/8800 Systems**. Information om den valfria pooling-proceduren finns i användarassistansen till instrumentet **cobas® p 680** eller i användarassistansen till programmet **cobas® Synergy**. Proceduren sammanfattas i Bild 5 nedan.

Bild 5 cobas® HEV-testprocedur på cobas® 6800/8800 Systems

1	Pipettering och pooling
2	Skapa beställning
3	<p>Fyll på reagens och förbrukningsartiklar vid uppmaning från systemet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fyll på tvättreagens, lyseringsreagens och spädningslösning • Fyll på processplattor och amplifieringsplattor • Fyll på magnetiska glaspartiklar • Fyll på testspecifika reagens • Fyll på kontrollkassetter • Fyll på spetsrack • Byt ut rack för igensatta spetsar
4	<p>Starta körningen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ladda rack med prover • Välj "Start"-knappen i användargränssnittet
5	Granska och exportera resultat
6	<p>Mata ut förbrukningsartiklar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ta ut amplifieringsplattor från analysmodulen • Mata ut tomma kontrollkassetter • Töm det fasta avfallet • Töm vätskeavfallet

Resultat

cobas® 5800 System och cobas® 6800/8800 Systems detekterar automatiskt HEV RNA-koncentrationen för proverna och kontrollerna.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 5800 System

cobas® 5800 System levereras med standardinställningen för kontroller (positiva och negativa) schemalagd i varje körning, men kan konfigureras till ett mindre frekvent kontrollschema (baserat på laboratorierutinerna och/eller de gällande lokala bestämmelserna) genom att du kontaktar Roche kundsupport.

- En negativ kontroll [(-) C] och en positiv kontroll [HEV (+) C] bearbetas minst var 24:a timme eller för varje ny kitlot.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i cobas® 5800 System och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för kontrollen.
- De associerade proverna är giltiga om ingen flagga visas för någon av kontrollerna.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av cobas® 5800 System baserat på misslyckade negativa eller positiva kontroller.

Kontrollresultat på cobas® 5800 System

Resultaten för kontrollerna visas i cobas® 5800-programmet i appen ”Controls”.

- Kontroller är markerade med ”Valid” (Giltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla mål för kontrollen har rapporterats som giltiga. Kontroller är markerade med ”Invalid” (Ogiltig) i kolumnen ”Control result” (Kontrollresultat) om alla targets eller en target för kontrollen har rapporterats som ogiltig.
- Kontroller som är markerade med ”Invalid” har en flagga i kolumnen ”Flags” (Flaggor). Mer information om varför kontrollen har rapporterats som ogiltig (inklusive flagginformation) visas i vyn med detaljerad information.
- Om den positiva kontrollen är ogiltig upprepar du testningen av de positiva kontrollerna och alla associerade prover. Om den negativa kontrollen är ogiltig upprepar du testningen av alla kontroller och alla associerade prover.

Tabell 11 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller på cobas® 5800 Systems

Negativ kontroll	Flagga	Kontrollresultat	Betydelse
(-) C	En flagga visas	Invalid	Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för (-) C är ogiltigt.
Positiv kontroll	Flagga	Kontrollresultat	Betydelse
HEV (+) C	En flagga visas	Invalid	Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för HEV (+) C är ogiltigt.

Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten på cobas® 6800/8800 Systems

- En negativ kontroll [(-) C] och en positiv kontroll [HEV (+) C] bearbetas i varje provomgång.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i cobas® 6800/8800-programmet och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för båda kontrollerna.

Ogiltigförklarande av resultat utförs automatiskt av cobas® 6800/8800-programmet baserat på misslyckade negativa och positiva kontroller.

Kontrollflaggor på cobas® 6800/8800 Systems

Tabell 12 Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller

Negativ kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
(-) C	Q02	Invalid	Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för (-) C är ogiltigt.
Positiv kontroll	Flagga	Resultat	Betydelse
HEV (+) C	Q02	Invalid	Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för HEV (+) C är ogiltigt.

Om omgången är ogiltig måste du upprepa testningen av hela omgången inklusive prover och kontroller.

Tolkning av resultat

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor i cobas® 5800/6800/8800 Systems-programmet och/eller i rapporten. Tolkningen av resultaten ska göras på följande sätt:

- En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga resultat för donatorproverna, beroende på om flaggor erhålls för de enskilda proverna.
- Provresultaten är endast giltiga om den respektive positiva kontrollen och den negativa kontrollen för den motsvarande omgången är giltiga.

Två parametrar mäts samtidigt för varje prov: HEV och internkontrollen. De slutgiltiga provresultaten för testet cobas® HEV rapporteras av programmet. Förutom de totala resultaten så visas även enskilda target-resultat i cobas® 5800/6800/8800 Systems-programmet. De tolkas på följande sätt:

Tabell 13 Tolkning av enskilda target-resultat

Target-resultat	Betydelse
HEV Non-Reactive	Ingen target-signal detekterades för HEV, och IC-signalen detekterades.
HEV Reactive	Target-signalen detekterades för HEV, och IC-signalen detekterades eventuellt.
Invalid	Target-signalen och IC-signalen detekterades inte.

Vid användning av programmet cobas® Synergy ska granskning av beräkningen av det slutliga resultatet göras med hjälp av programmet cobas® Synergy.

Mer information om tolkning av resultat för cobas® 5800 System

Resultaten för proverna visas i cobas® 5800 System. Vi rekommenderar att resultat granskas i programmet cobas® Synergy.

- Prover associerade med en giltig kontrollomgång (så som det definieras av kontrollkonfigurationen i ditt system) visas som "Valid" (Giltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat). Prover associerade med en misslyckad kontrollomgång visas som "Invalid" (Ogiltig) i kolumnen "Control result" (Kontrollresultat).
- Om de associerade kontrollerna för ett provresultat är ogiltiga läggs en specifik flagga till enligt följande:
 - Q05D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig positiv kontroll
 - Q06D: Fel vid resultatvalidering på grund av en ogiltig negativ kontroll
- Värdena i kolumnen "Results" (Resultat) för enskilda prov-target-resultat ska tolkas enligt Tabell 13 ovan.
 - På cobas® 5800 System visas enskilda target-resultat. Det totala resultatet visas endast i resultatvisningen i programmet cobas® Synergy.
 - Mer information om provresultat och flaggor finns i användarassistansen till cobas® 5800 System.

Upprepa testning av individuella prover

Provrör med det slutliga resultatet Invalid för targeten måste testas om.

En ytterligare centrifugering vid $600 \times g$ i 5 minuter kan göra att färre ogiltiga resultat erhålls vid upprepad testning av blod som samlats i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) eller Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma Gel Tubes.

Testets begränsningar

- cobas® HEV har endast validerats för användning tillsammans med cobas® HEV Control Kit, cobas® NHP Negative Control Kit, cobas® omni MGP Reagent, cobas® omni Lysis Reagent, cobas® omni Specimen Diluent och cobas® omni Wash Reagent för användning på cobas® 6800/8800 Systems.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- Använd inte heparinplasma med det här testet eftersom heparin har visat sig hämma PCR.
- Detektion av HEV RNA är beroende av antalet viruspartiklar i provet och kan påverkas av provtagningsmetoder, förvaring och hantering, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium samt poolstorlek.
- I sällsynta fall kan mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på ett virusgenom som täcks in av testet cobas® HEV påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i misslyckad detektering av förekomst av virus.
- På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Användarna ska följa sina egna specifika regler och procedurer.

Systemekvivalens/systemjämförelse

Systemekvivalensen för cobas® 5800 System med cobas® 6800/8800 Systems påvisades genom studier av ekvivalensen.

Resultaten som presenteras i bruksanvisningen baseras på motsvarande prestanda för alla system.

Utvärdering av icke-klinisk prestanda på cobas® 6800/8800 Systems

Viktiga egenskaper för prover från levande blodgivare

Detektionsgräns (LoD)

WHO:s internationella standard

Detektionsgränsen (LoD) för testet cobas® HEV för HEV RNA fastställdes med WHO:s internationella standard för HEV (PEI-kod 6329/10).

För WHO:s internationella standard bereddes 3 oberoende spädningsserier av virusstandarderna med normal, virusnegativ (HEV) human EDTA-plasma. Varje spädningsserie testades med 3 olika loter av testet cobas® HEV med 63 replikat per lot, vilket gav totalt 189 replikat per koncentration. För HEV-virus användes 95-procentig PROBIT-analys (Tabell 14) och 50-procentig PROBIT-analys (Tabell 15) på insamlade data från spädningsserier och reagensloter, tillsammans med de nedre och övre 95-procentiga konfidensintervallen, för att uppskatta LoD. Reaktivitetstalen som observerades i LoD-studierna för HEV visas i Tabell 16.

Tabell 14 Resultat för 95-procentig PROBIT-analys på LoD-data insamlade med virusstandard i EDTA-plasma

Analyt	Mätenhet	LoD	Nedre 95-procentig konfidensgräns	Övre 95-procentig konfidensgräns
HEV	IU/ml	18,6	15,9	22,6

Tabell 15 Resultat för 50-procentig PROBIT-analys på LoD-data insamlade med virusstandard i EDTA-plasma

Analyt	Mätenhet	LoD	Nedre 95-procentig konfidensgräns	Övre 95-procentig konfidensgräns
HEV	IU/ml	3,9	3,4	4,3

Tabell 16 Sammanställning av reaktivitetstalen för HEV i EDTA-plasma

HEV RNA-koncentration (IU/ml)	Antal reaktiva	Antal giltiga replikat	% reaktiva	95-procentig nedre konfidensgräns (ensidig)
40	187	187	100,0 %	98,4 %
20	179	188	95,2 %	91,8 %
10	165	189	87,3 %	82,6 %
6	113	187	60,4 %	54,2 %
2	52	189	27,5 %	22,2 %

Reproducerbarhet

Reproducerbarheten för testet **cobas**® HEV på **cobas**® 6800/8800 Systems fastställdes med WHO:s internationella standard för HEV (PEI-kod 6329/10). I studien testades 3 paneler med HEV vid koncentrationer på ungefär 0,5 ×, 1 × och 2 × LoD för testet **cobas**® HEV. Testningen utfördes för följande variabilitetskomponenter:

- variabilitet mellan dagar under 3 dagar
- variabilitet mellan loter med 3 olika reagensloter av testet **cobas**® HEV
- variabilitet mellan instrument med 3 olika **cobas**® 8800 Systems

Man testade 21 replikat med var och en av de 3 panelerna, vilket gav totalt 63 replikat för varje reagenslot. Alla giltiga reproducerbarhetsdata utvärderades genom att beräkna procentandelen reaktiva testresultat för varje koncentrationsnivå med alla variabla komponenter.

Gränserna för de tvåsidiga 95-procentiga konfidensintervallen för varje andel reaktiva beräknades för var och en av de tre nivåerna av HEV som testades under 3 dagar med 3 reagensloter på 3 **cobas**® 8800 Systems. Testet **cobas**® HEV är reproducerbart under flera dagar, med flera reagensloter och flera instrument. Resultaten för variabilitet mellan reagensloter visas i Tabell 17.

Tabell 17 Reproducerbarhet mellan reagensloter för testet **cobas**® HEV

Analyt	Koncentration	Reagenslot	% reaktiva (reaktiva/giltiga replikater)	Nedre gräns för 95-procentigt konfidensintervall	Övre gräns för 95-procentigt konfidensintervall
HEV	2 × LoD	1	100,0 % (61/61)	94,1 %	100,0 %
HEV	2 × LoD	2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
HEV	2 × LoD	3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
HEV	1 × LoD	1	88,9 % (56/63)	78,4 %	95,4 %
HEV	1 × LoD	2	96,8 % (60/62)	88,8 %	99,6 %
HEV	1 × LoD	3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
HEV	0,5 × LoD	1	82,5 % (52/63)	70,9 %	90,9 %
HEV	0,5 × LoD	2	95,2 % (60/63)	86,7 %	99,0 %
HEV	0,5 × LoD	3	84,1 % (53/63)	72,7 %	92,1 %

Verifiering av genotyp

Prestandan för testet **cobas**® HEV för detektering av 4 genotyper av HEV fastställdes genom att testa totalt 16 unika kliniska prover och 7 odlade isolat av HEV med kända genotyper. Alla proverna kvantifierades spårbart till WHO:s HEV-standard. Alla 16 kliniska prover testades efter spädning med normal, virusnegativ (HEV) human EDTA-plasma till $5 \times \text{LoD}$ för testet **cobas**® HEV, och 10 prover testades även rent. Alla 7 odlade isolat testades efter spädning med normal, virusnegativ (HEV) human EDTA-plasma till $5 \times \text{LoD}$ för testet **cobas**® HEV. Alla kliniska prover och odlade isolat detekterades som rena och/eller vid $5 \times \text{LoD}$ (Tabell 18).

Tabell 18 Kliniska HEV-prover och odlade isolat av HEV

Genotyp	Kliniska prover	Kliniska prover	Odlade isolat
	% reaktiva (reaktiva/testade prover) rena	% reaktiva (reaktiva/testade prover) spädda till $5 \times \text{LoD}$	% reaktiva (reaktiva/testade prover) spädda till $5 \times \text{LoD}$
1	Inte testat*	Inte testat*	100,0 % (3/3)
2	Inte testat*	Inte testat*	100,0 % (1/1)
3	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)	Inte testat*
4	Inte testat*	100,0 % (6/6)	100,0 % (3/3)

* Otillräcklig volym för att testa rent/utspätt

Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för testet **cobas**® HEV utvärderades för korsreaktivitet med 28 mikroorganismer vid 10^6 partiklar, kopior eller PFU/ml, vilket inkluderade 21 virusisolat, 6 bakteriestammar och 1 svampisolat (Tabell 19). Mikroorganismerna tillsattes i normal, virusnegativ human EDTA-plasma och testades med och utan HEV tillsatt till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för testet **cobas**® HEV. De testade mikroorganismerna korsreagerar eller interfererar inte med testet **cobas**® HEV.

Tabell 19 Mikroorganismer som testats för analytisk specificitet

Virus	Flavivirus	Bakterier	Svamp
Adenovirus 5	West Nile virus	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovirus	Dengue-virus typ 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Epstein-Barr-virus	Usutuvirus	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Herpes simplex-virus typ 1	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Herpes simplex-virus typ 2	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Hepatit A-virus	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Hepatit B-virus	-	-	-
Hepatit C-virus	-	-	-
Hepatit G-virus	-	-	-
Humant immunbristvirus (HIV-1 grupp M)	-	-	-
Humant immunbristvirus (HIV-2)	-	-	-
Humant T-cellymfotropvirus typ I	-	-	-
Humant T-cellymfotropvirus typ II	-	-	-
Humant herpesvirus 6	-	-	-
Influenza-virus A	-	-	-
Parvovirus B19	-	-	-
Chikungunyavirus	-	-	-
Varicella-zoster-virus	-	-	-

Plasmaprover från de här sjukdomsstatusarna (Tabell 20) testades utan HEV och med HEV tillsatt till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för testet **cobas**® HEV. Dessa sjukdomsstatusar korsreagerar eller interfererar inte med testet **cobas**® HEV.

Tabell 20 Prover från sjukdomsstatusar som testats för analytisk specificitet

Sjukdomsstatus	Sjukdomsstatus	Sjukdomsstatus
Adenovirus typ 5	Hepatit B-virus	Humant T-cellymfotropvirus typ I
Cytomegalovirus	Hepatit C-virus	Humant T-cellymfotropvirus typ II
Denguevirus	Herpes simplex-virus typ 1	Parvovirus B19
Epstein-Barr-virus	Herpes simplex-virus typ 2	West Nile virus
Hepatit A-virus	Humant immunbristvirus (HIV-1)	-

Analytisk specificitet – interfererande substanser

Endogena interfererande ämnen

Plasmaprover som innehåller onormalt höga nivåer av triglycerider (upp till 33,2 g/l), hemoglobin (upp till 4,7 g/l), okonjugerat bilirubin (upp till 0,28 g/l), albumin (upp till 60 g/l) och humant DNA (upp till 0,004 g/l) testades med och utan tillsatt HEV till en koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ för testet **cobas**® HEV. De prover som innehöll dessa endogena ämnen interfererade inte med sensitiviteten eller specificiteten för testet **cobas**® HEV.

Exogena interfererande ämnen

Normala, virusnegativa (HEV) humana EDTA-plasmaprover som innehåller onormalt höga koncentrationer av läkemedel (Tabell 21) testades med och utan tillsatt HEV till en koncentration på $3 \times \text{LoD}$ för testet **cobas**® HEV. De här exogena ämnena interfererade inte med sensitiviteten eller specificiteten för testet **cobas**® HEV.

Tabell 21 Kliniska prover testade med läkemedel

Namn på testat läkemedel	Koncentration
Acetaminofen	1 324 µmol/l
Acetylsalicylsyra	3 620 µmol/l
Ascorbinsyra	342 µmol/l
Atorvastatin	600 µg motsv./l
Fluoxetin	11,2 µmol/l
Ibuprofen	2 425 µmol/l
Loratadin	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxen	2 170 µmol/l
Paroxetin	3,04 µmol/l
Fenylefrin HCL	491 µmol/l
Sertralin	1,96 µmol/l

Korrelation

Utvärdering av prestanda för testet cobas® HEV jämfört med testet Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0

Prestandan för testet cobas® HEV och testet Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics) jämfördes med hjälp av 100 individuella HEV NAT-positiva plasmaprover. 100 positiva prover testades rena och 67 positiva prover testades spädda till 1:6. Dessutom testades 100 HEV-negativa plasmaprover rena med båda metoderna.

De seronegativa proverna visade 100 % specificitet genom att generera 100 av 100 icke-reaktiva resultat med båda metoderna.

För positiva prover överensstämde båda metoderna baserat på McNemars test, vilket indikerar att prestandan för testet cobas® HEV och testet Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 är likvärdig (Tabell 22).

Tabell 22 Korrelation för positiva prover (rena)

Metoder	Metoder	HEV-resultat	HEV-resultat
Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0	cobas® HEV	Rena	Spädda 1:6
Icke-reaktiva	Icke-reaktiva	0	3
Reaktiva	Icke-reaktiva	0	3
Icke-reaktiva	Reaktiva	1	9
Reaktiva	Reaktiva	99	52
Totalt	Totalt	100	67
McNemars test, p-värde (tvåsidigt, $\alpha = 0,05$)	McNemars test, p-värde (tvåsidigt, $\alpha = 0,05$)	1,00	0,09

Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för testet cobas® HEV bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikat med HEV. De här proverna testades vid en target-koncentration på ungefär $3 \times \text{LoD}$ och kördes i pooler på 1 (outspädd). Studien genomfördes på cobas® 8800 System med cobas® p 680 instrument (pipettering och pooling).

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var reaktiva för HEV, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 3,62 % för den övre gränsen [0 %: 3,62 %].

Ytterligare information

Viktiga testegenskaper





















































Provtyp	Plasma
Mängd prov som krävs	1 000 µl*
Mängd prov som bearbetats	850 µl

* Rör som används för testning kan ha olika dödvolum och kräva större eller mindre minimivolum. Kontakta Roche kundsupport om du vill ha mer information.

Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

Tabell 23 Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

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

Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du Roche kundsupport via:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Tillverkare och importör

Tabell 24 Tillverkare och importör



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

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varumärken och patent

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referenser

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-88.
2. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res*. 2011;161:47-58.
3. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:9860-5.
4. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4507-33.
5. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23-31.
6. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:698-709.
7. Meng XJ. Hepatitis E as a zoonotic disease in the United States. Oral presentation at: National Institutes of Health Research Workshop: Hepatitis E in the United States; 7-8 March 2012; Bethesda, Maryland.
8. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*. 2004;74:419-24.
9. Dalton HR, Stableforth W, Thuraiajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:784-90.
10. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732-41.
11. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, et al. Hepatitis E in New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1236-40.
12. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, et al. Acute hepatitis E infection acquired in California. *Clin Infect Dis*. 2000;30:618-9.
13. Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:24-32.
14. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202:825-34.
15. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003;188:944.
16. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 2003;362:371-3.
17. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol*. 2007;79:734-42.
18. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S, et al. Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol*. 2005;76:526-33.
19. Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:1133-48.

20. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28:1190-9.
21. Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:676-82.
22. Peron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat.* 2007;14:298-303.
23. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:134-8.
24. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012;55:988-97.
25. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1200-5.
26. Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet.* 2007;369:1260.
27. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358:811-7.
28. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008;358:859-60.
29. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14:547-53.
30. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140:1481-9.
31. Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol.* 2009;45:269-71.
32. Peron JM, Mansuy JM, Recher C, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1223-4.
33. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res.* 2007;37:113-20.
34. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004;44:934-40.
35. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol.* 2004;74:563-72.
36. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med.* 2006;16:79-83.
37. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:648-9.
38. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:778-84.
39. Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, et al. Hepatitis E in the Netherlands: imported and endemic. *Lancet.* 1993;341:826.

40. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1026-31.
41. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2009-10.
42. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, Andre C, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One*. 2011;6:e21150.
43. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, et al. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2708-13.
44. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang*. 2010;99:307-13.
45. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang*. 2011;100:340-2.
46. Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Tedder RS. Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England. *Vox Sang*. 2012;102:272.
47. Guo QS, Yan Q, Xiong JH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol*. 2010;48:317-8.
48. Baylis SA, Hanschmann KM, Blumel J, Nubling CM, HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1234-9.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
53. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
54. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.

Revidering av dokumentet

Information om revidering av dokumentet	
Doc Rev. 2.0 09/2023	<p>Instrumentet cobas® 5800 har lagts till i hela dokumentet.</p> <p>Avsnittet Användningsprinciper har uppdaterats.</p> <p>Avsnittet Reagenshantering för cobas® 5800 System har lagts till.</p> <p>Avsnittet Extramaterial som behövs för cobas® 5800 System har lagts till.</p> <p>Avsnittet Instrument och programvara som behövs har uppdaterats.</p> <p>Avsnittet Försiktighetsåtgärder och information om hantering har uppdaterats.</p> <p>Avsnittet Bruksanvisning har uppdaterats.</p> <p>Avsnittet Resultat har uppdaterats och avsnittet Systemekvivalens/systemjämförelse har lagts till.</p> <p>Varumärket cobas® har uppdaterats.</p> <p>Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.</p>
Doc Rev. 3.0 08/2024	<p>Varumärket cobas® har uppdaterats.</p> <p>I tabell 6 har hållbarhet i instrumentet ändrats från 10 timmar till 36 dagar för cobas® HEV Control Kit och cobas® NHP Negative Control Kit.</p> <p>Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats.</p> <p>Kontakta din representant från Roche vid eventuella frågor.</p>

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