

cobas[®] HSV 1 and 2 Test

do użytku z systemem cobas[®] 4800

Do stosowania w diagnostyce *in vitro*



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

SPIS TREŚCI

Zastosowanie

Podsumowanie i objaśnienie testu/zasady procedury

Informacje podstawowe: badanie przesiewowe pod kątem wirusa HSV-1 i HSV-2	4
Objaśnienie testu	5
Zasady procedury	5
Przygotowanie próbek	5
Amplifikacja w reakcji PCR i detekcja metodą TaqMan®	6
Amplifikacja wybiórcza	6

Materiały, odczynniki i próbki

Dostarczane materiały i odczynniki	7
Przechowywanie i użytkowanie odczynników	14
Wymagane materiały dodatkowe	15
Materiały opcjonalne	15
Urządzenia i oprogramowanie wymagane, lecz niedostarczane	15

Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania

Ostrzeżenia i środki ostrożności	16
Dobra praktyka laboratoryjna	16
Zanieczyszczenie	17
Integralność	17
Utylizacja	17
Rozlanie płynów i czyszczenie	18
Pobieranie, transport i przechowywanie próbek	18
Pobieranie próbek	18
Przechowywanie i trwałość próbek podczas transportu	18

Instrukcja użytkowania

Wykonywanie oznaczenia	19
Przebieg pracy	19
Procedura testowa	19

Wyniki

Kontrola jakości i ważność wyników	25
Kontrola dodatnia	25
Kontrola ujemna	25
Kontrola wewnętrzna	25
Interpretacja wyników	25
Lista flag wyników	27
Ograniczenia metody	27

Ocena skuteczności w badaniach nieklinicznych	28
Czułość analityczna	28
Wykrywanie szczepów wirusa HSV-1 i HSV-2	29
Precyzja	29
Inhibicja kompetycyjna	30
Swoistość analityczna	31
Substancje wpływające na wynik testu	32
Skuteczność kliniczna z wykorzystaniem próbek klinicznych	34
Dodatkowe informacje	36
Najważniejsze cechy oznaczenia	36
Oznaczenia	37
Pomoc techniczna	38
Wytwórca i importer	38
Znaki towarowe i patenty	38
Prawo autorskie	38
Piśmiennictwo	39
Wersja dokumentu	40

Zastosowanie

Test **cobas**® HSV 1 i 2 do stosowania z systemem **cobas**® 4800 to zautomatyzowany, jakościowy test diagnostyczny *in vitro*, wykorzystujący łańcuchową reakcję polimerazy (PCR) w czasie rzeczywistym do bezpośredniego wykrywania i typowania DNA wirusa opryszczki typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2) w próbkach ze zmian chorobowych w okolicach anogenitalnych pobranych przez lekarza od objawowych pacjentów płci męskiej i żeńskiej. Test **cobas**® HSV 1 i 2 jest przeznaczony do stosowania jako pomoc w diagnozowaniu zakażeń wirusem HSV-1 i HSV-2 okolic anogenitalnych u pacjentów objawowych.

Podsumowanie i objaśnienie testu/zasady procedury

Informacje podstawowe: badanie przesiewowe pod kątem wirusa HSV-1 i HSV-2

Opryszczka narządów płciowych to choroba przenoszona drogą płciową, wywołwana przez wirusy HSV-1 i HSV-2, powszechnie występujące, neurotropowe wirusy z rodziny Herpesviridae, zawierające dwuniciowy DNA¹. Po pierwotnym zakażeniu przez kontakt z wydzielinami wirus utrzymuje się w organizmie przez całe życie pacjenta. Wirus może pozostawać w uśpieniu przez dłuższy czas lub wywoływać nawracające epizody reaktywowanej choroby objawowej; liczba nawrotów ma tendencję do zmniejszania się w miarę upływu lat. Większość przypadków opryszczki narządów płciowych jest wywoływanych przez wirusa HSV-2. Wirus HSV-1 może powodować opryszczkę narządów płciowych, jednak częściej wywołuje zakażenia w obrębie jamy ustnej i warg. Za przenoszenie opryszczki narządów płciowych często odpowiadają osoby nieświadome swojego zakażenia lub z zakażeniami bezobjawowymi². Przeniesienie wirusa HSV na noworodka w życiu płodowym lub okresie okołoporodowym może skutkować rozwojem ciężkiej choroby, a nawet zgonem.

Zakażenie opryszczką narządów płciowych jest częste na terenie Stanów Zjednoczonych, gdzie seroprewalencja wirusa HSV-2 wynosi do 30% w przypadku kobiet ciężarnych i może być wyższa, przekraczając nawet 50% w grupach wysokiego ryzyka, w tym u osób zakażonych wirusem HIV oraz świadczących usługi seksualne². U osób dorosłych obserwuje się seroprewalencję wirusa HSV-2 wynoszącą nawet 80%³; seroprewalencja u kobiet jest dwukrotnie wyższa niż w przypadku mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem^{4,5}.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z opryszczką narządów płciowych mogą się różnić, a u znaczącej liczby⁶ zakażonych osób choroba może pozostawać bezobjawowa lub nierozpoznana. Zwykle w ciągu 4–7 dni po kontakcie płciowym występuje miejscowy ból lub mrowienie, po którym pojawiają się obustronne skupiska rumieniowatych grudek i pęcherzyków na zewnętrznych narządach płciowych²; zmiany chorobowe mogą również występować w okolicy okołoodbytowej. W tym samym czasie może wystąpić gorączka, ból głowy, złe samopoczucie i powiększenie węzłów chłonnych w pachwinach. W oparciu o kryteria kliniczne nie jest możliwe odróżnienie pierwotnego zakażenia wirusem HSV-1 od zakażenia wirusem HSV-2. U około 70–90% osób z objawowym zakażeniem wirusem HSV-2 oraz u około 20–50% osób z objawowym zakażeniem narządów płciowych wirusem HSV-1 dojdzie do nawrotu w ciągu pierwszego roku⁷⁻⁹. Z tego powodu ostateczne rozpoznanie i typowanie wirusa jest ważne do rozpoczęcia leczenia oraz dalszego postępowania z pacjentami¹⁰.

Rozpoznanie opryszczki narządów płciowych może zostać ustalone w oparciu o badanie próbki wymazu pobranego ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej z wykorzystaniem hodowli oraz następującej po niej immunofluorescencji swoistej dla typu lub za pomocą technik molekularnych. Oznaczenia oparte na łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) łączą w sobie zwiększoną czułość oraz krótszy czas do osiągnięcia wyniku w porównaniu z hodowlą^{11,12}. Do diagnozowania latentnych zakażeń wirusem HSV wykorzystuje się przeciwciała. Szybkie podanie leków przeciwwirusowych osobom zakażonym pomoże zminimalizować przenoszenie wirusa HSV oraz powikłania wynikające z zakażeń wywołanych tym wirusem.

W teście **cobas**® HSV 1 i 2 stosowane są próbki wymazów ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej pobrane z użyciem zestawu do pobierania, transportowania i konserwowania próbek COPAN MSwab Collection, Transport and Preservation. Te próbki pierwotne są umieszczane w systemie **cobas**® 4800 w celu przeprowadzenia zautomatyzowanego procesu obejmującego izolację kwasu nukleinowego oraz przygotowanie reakcji PCR. W przeprowadzanej w kolejnym etapie reakcji PCR w czasie rzeczywistym wykrywana jest w próbce obecność swoistej dla typów wirusa HSV-1 i HSV-2 docelowej sekwencji DNA. Test można przeprowadzić łącznie z testami **cobas**® Cdiff oraz **cobas**® MRSA/SA w ramach połączenia różnych partii w tym samym przebiegu. W przypadku tych trzech testów wykorzystywany jest ten sam zautomatyzowany proces ekstrakcji próbki oraz profil reakcji PCR do amplifikacji i detekcji.

Objaśnienie testu

Test **cobas**® HSV 1 i 2 obejmuje dwa główne procesy: (1) zautomatyzowane przygotowanie próbek w celu izolacji kwasów nukleinowych z próbek ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej; (2) jednoczesna amplifikacja docelowych sekwencji DNA w reakcji PCR z wykorzystaniem swoistych dla wirusów HSV-1 i HSV-2 primerów, a także detekcja w czasie rzeczywistym wyznakowanych fluorescencyjnie, rozszczepionych detekcyjnych sond oligonukleotydowych swoistych dla wirusów HSV-1 i HSV-2. Przed rozpoczęciem zautomatyzowanego procesu przygotowania do wszystkich próbek dodawana jest kontrola wewnętrzna, zawierająca niepowiązaną, losową sekwencję DNA, poddawana amplifikacji i detekcji jednocześnie z każdą próbką w celu umożliwienia kontroli całego procesu.

Zasady procedury

Przygotowanie próbek

Przygotowanie próbek do testu **cobas**® HSV 1 i 2 jest zautomatyzowane za pomocą aparatu **cobas**® x 480. Wirusy w próbkach ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej są poddawane lizie z użyciem czynnika chaotropowego, proteiny K oraz odczynnika SDS. Uwolnione kwasy nukleinowe, wraz z dodanym DNA stanowiącym kontrolę wewnętrzną, są wiązane z cząsteczkami magnetycznymi. Są one przepłukiwane, a następnie poddawane elucji w małej objętości buforu. Następnie aparat pobiera porcję materiału poddanego elucji i przygotowuje reakcję PCR z użyciem aktywowanego odczynnika Master Mix.

Amplifikacja w reakcji PCR i detekcja metodą TaqMan®

Etapy cykli reakcji PCR oraz detekcja docelowego sygnału zachodzą w analizatorze **cobas®** z 480. Odczynnik Master Mix zawiera pary primerów oraz sondy dla pięciu sekwencji docelowych: regionu B polimerazy DNA oraz regionu C kinazy tymidynowej wirusa HSV-1; końca 3' glikoproteiny B oraz regionu C kinazy tymidynowej wirusa HSV-2 i kontroli wewnętrznej. Projekt obejmujący podwójne sekwencje docelowe wirusów HSV-1 i HSV-2 zwiększa solidność oznaczenia na błędy. Jeśli docelowe sekwencje kwasu nukleinowego są obecne, dojdzie do amplifikacji z użyciem odpowiednich primerów oraz termostabilnej polimerazy DNA, co będzie skutkowało utworzeniem produktów reakcji PCR (amplikonów). Te produkty są wykrywane przez swoiste sondy TaqMan zawierające barwnik fluorescencyjny oraz wygaszacz. W stanie wyjściowym wygaszacz tłumi fluorescencję barwnika. Jednak w przypadku obecności produktu PCR sonda z nim hybryduje i ulega rozszczepieniu na skutek działania polimerazy, która wykazuje aktywność nukleazy w kierunku od końca 5' do końca 3'. Ta reakcja umożliwia emisję fluorescencji z barwnika, a sygnał jest rejestrowany w czasie rzeczywistym w trakcie każdego cyklu reakcji PCR przez analizator **cobas®** z 480. Sygnał jest interpretowany przez oprogramowanie systemu **cobas®** 4800 i przedstawiany w postaci końcowych wyników.

Amplifikacja wybiórcza

Amplifikację wybiórczą badanego kwasu nukleinowego z próbki przy użyciu testu **cobas®** HSV 1 i 2 uzyskuje się dzięki zastosowaniu enzymu AmpErase (uracylo-N-glikozylaza) i trójfosforanu dezoksyurydyny (dUTP). Enzym AmpErase rozpoznaje i katalizuje niszczenie nici DNA zawierających dezoksyurydynę¹³, lecz nie DNA zawierającego dezoksytymidynę. Dezoksyurydyny nie stwierdza się w występującym naturalnie DNA, natomiast jest ona zawsze obecna w amplikonie z uwagi na stosowanie trójfosforanu dezoksyurydyny zamiast trójfosforanu tymidyny jako jednego spośród dNTPs w odczynniku Master Mix; dlatego też jedynie amplikon zawiera dezoksyurydynę. Dezoksyurydyna powoduje wrażliwość zanieczyszczającego amplikonu na rozkład przez enzym AmpErase przed amplifikacją docelowego DNA. Zawarty w odczynniku Master Mix enzym AmpErase katalizuje rozszczepienie DNA zawierającego dezoksyurydynę w miejscu reszt dezoksyurydynowych przez otwarcie pierścienia dezoksyrybozy w pozycji C1. Podczas ogrzewania w pierwszym cyklu termicznym w pH zasadowym odczynnika Master Mix łańcuch amplikonu DNA pęka w pozycji dezoksyurydyny, w ten sposób wykluczając dalszą amplifikację DNA. Enzym AmpErase jest nieczynny w temperaturach powyżej 55°C, tj. w czasie trwania całego cyklu termicznego, dlatego też nie niszczy on amplikonu docelowego. Wykazano, że test **cobas®** HSV 1 i 2 dezaktywuje na każdą reakcję PCR co najmniej 1000 kopii zawierającego dezoksyurydynę amplikonu wirusa HSV 1 i 2.

Materiały, odczynniki i próbki

Dostarczane materiały i odczynniki

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 240 testów (P/N: 05235782190)	MGP (Magnetyczne szklane cząstki do systemu cobas® 4800) Magnetyczne szklane cząstki 93% izopropanolu**	10 × 4,5 ml	 NIEBEZPIECZEŃSTWO H225: Wysoce łatwopalna ciecz i pary. H319: Działa drażniąco na oczy. H336: Może wywoływać uczucie senności lub zawroty głowy. P210: Przechowywać z dala od źródeł ciepła, gorących powierzchni, źródeł iskrzenia, otwartego ognia i innych źródeł zapłonu. Nie palić. P233: Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. P261: Unikać wdychania mgły lub par. P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy/ochronę słuchu. P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody. P370 + P378: W przypadku pożaru: użyć suchego piasku, proszku chemicznego lub środka pianotwórczego odpornego na działanie alkoholi do gaszenia. 67-63-0 Propan-2-ol
	EB (Bufor do elucji systemu cobas® 4800) Bufor Tris 0,09% azydku sodu	10 × 18 ml	ND

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 960 testów (P/N: 05235804190)	MGP (Magnetyczne szklane cząstki do systemu cobas® 4800) Magnetyczne szklane cząstki 93% izopropanolu**	10 × 13,5 ml	 NIEBEZPIECZEŃSTWO H225: Wysoce łatwopalna ciecz i pary. H319: Działa drażniąco na oczy. H336: Może wywoływać uczucie senności lub zawroty głowy. P210: Przechowywać z dala od źródeł ciepła, gorących powierzchni, źródeł iskrzenia, otwartego ognia i innych źródeł zapłonu. Nie palić. P233: Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty. P261: Unikać wdychania mgły lub par. P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy/ochronę słuchu. P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Spłukać skórę pod strumieniem wody. P370 + P378: W przypadku pożaru: użyć suchego piasku, proszku chemicznego lub środka pianotwórczego odpornego na działanie alkoholi do gaszenia. 67-63-0 Propan-2-ol
	EB (Bufor do elucji systemu cobas® 4800) Bufor Tris 0,09% azydku sodu	10 × 18 ml	ND

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 240 testów (P/N: 06768253190)	LYS-1 (Bufor do lizy 1 systemu cobas® 4800) Cytrynian sodu 5% polidokanol** 42,6% tiocyjanian guanidyny** Ditiotreitol**	10 × 10 ml	 NIEBEZPIECZEŃSTWO H302: Działa szkodliwie po połknięciu. H314: Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu. H411: Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki. EUH032: W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy. EUH071: Działa żrąco na drogi oddechowe. P273: Unikać uwolnienia do środowiska. P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy/ochronę słuchu. P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Splukać skórę pod strumieniem wody. P304 + P340 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. P305 + P351 + P338 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. P391: Zebrać wyciek. 593-84-0 Tiocyjanian guanidyny 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutano-2,3-diol

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 240 testów (P/N: 06768253190)	PK (Proteinaza K systemu cobas® 4800) Bufor Tris EDTA Chlorek wapnia Octan wapnia < 2,0% proteinazy K** Gliceryna	10 × 0,9 ml	 NIEBEZPIECZEŃSTWO H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry. H334: Może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania. P261: Unikać wdychania mgły lub par. P280: Stosować rękawice ochronne. P284: Stosować indywidualne środki ochrony dróg oddechowych. P304 + P340: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. P342 + P311: W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego: skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. 39450-01-6 Proteinaza serynowa, <i>Tritirachium album</i>
	SDS (Odczynnik SDS systemu cobas® 4800) Bufor Tris Dodecylosiarczanu sodu 0,09% azydku sodu	10 × 3 ml	ND

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 960 testów (P/N: 06768270190)	LYS-1 (Bufor do lizy 1 systemu cobas® 4800) Cytrynian sodu 5% polidokanol** 42,6% tiocyjanian guanidyny** Ditiotreitol**	10 × 36 ml	 NIEBEZPIECZEŃSTWO H302: Działa szkodliwie po połknięciu. H314: Powoduje poważne oparzenia skóry oraz uszkodzenia oczu. H411: Działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki. EUH032: W kontakcie z kwasami uwalnia bardzo toksyczne gazy. EUH071: Działa żrąco na drogi oddechowe. P273: Unikać uwolnienia do środowiska. P280: Stosować rękawice ochronne/odzież ochronną/ochronę oczu/ochronę twarzy/ochronę słuchu. P303 + P361 + P353: W PRZYPADKU KONTAKTU ZE SKÓRĄ (lub z włosami): natychmiast zdjąć całą skażoną odzież. Splukać skórę pod strumieniem wody. P304 + P340 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. P305 + P351 + P338 + P310: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO OCZU: ostrożnie płukać wodą przez kilka minut. Wyjąć soczewki kontaktowe, jeżeli są i można je łatwo usunąć. Nadal płukać. Natychmiast skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. P391: Zebrać wyciek. 593-84-0 Tiocyjanian guanidyny 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutano-2,3-diol

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 960 testów (P/N: 06768270190)	PK (Proteinaza K systemu cobas® 4800) Bufor Tris EDTA Chlorek wapnia Octan wapnia < 2,0% proteinazy K** Gliceryna	20 × 1,2 ml	 NIEBEZPIECZEŃSTWO H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry. H334: Może powodować objawy alergii lub astmy lub trudności w oddychaniu w następstwie wdychania. P261: Unikać wdychania mgły lub par. P280: Stosować rękawice ochronne. P284: Stosować indywidualne środki ochrony dróg oddechowych. P304 + P340: W PRZYPADKU DOSTANIA SIĘ DO DRÓG ODDECHOWYCH: wyprowadzić lub wynieść poszkodowanego na świeże powietrze i zapewnić mu warunki do swobodnego oddychania. P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. P342 + P311: W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu oddechowego: skontaktować się z OŚRODKIEM ZATRUĆ/lekarzem. 39450-01-6 Proteinaza serynowa, <i>Tritirachium album</i>
	SDS (Odczynnik SDS systemu cobas® 4800) Bufor Tris Dodecylsulfian sodu 0,09% azydku sodu	10 × 9 ml	ND
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 testów (P/N: 05235863190)	WB (Bufor płuczący systemu cobas® 4800) Cytrynian sodu dwuwodny 0,05% N-metyloizotiazolon HCl**	10 × 55 ml	 OSTRZEŻENIE H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry. P261: Unikać wdychania mgły lub par. P272: Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wynosić poza miejsce pracy. P280: Stosować rękawice ochronne. P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. P362 + P364: Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem. P501: Zawartość/pojemnik usuwać do autoryzowanego zakładu utylizacji odpadów. 26172-54-3 Chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 testów (P/N: 05235871190)	WB (Bufor płuczący systemu cobas® 4800) Cytrynian sodu dwuwodny 0,05% N-metyloizotiazolon HCl**	10 × 200 ml	 OSTRZEŻENIE H317: Może powodować reakcję alergiczną skóry. P261: Unikać wdychania mgły lub par. P272: Zanieczyszczonej odzieży ochronnej nie wносить poza miejsce pracy. P280: Stosować rękawice ochronne. P333 + P313: W przypadku wystąpienia podrażnienia skóry lub wysypki: zasięgnąć porady/zgłosić się pod opiekę lekarza. P362 + P364: Zanieczyszczoną odzież zdjąć i wyprać przed ponownym użyciem. P501: Zawartość/pojemnik usuwać do autoryzowanego zakładu utylizacji odpadów. 26172-54-3 Chlorowodorek 2-metylo-2H-izotiazol-3-onu
cobas® 4800 System Internal Control Kit 1 20 przebiegów (P/N: 06768318190)	IC-1 (cobas® 4800 IC-1) Bufor Tris EDTA < 0,01% poli-rA RNA (syntetycznego) 0,05% azydku sodu < 0,01% niezakaźnego, syntetycznego DNA do kontroli wewnętrznej, opłaszczanego białkiem kapsydowym bakteriofaga Lambda	20 × 0,5 ml	ND
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Amplification/ Detection Kit 80 testów (P/N: 06768199190)	HSV MMX (Mastermiks cobas® HSV 1 i 2) Bufor trycynowy EDTA Octan potasu Wodorotlenek potasu Tween 20 Glicerol < 0,19% dATP, dCTP, dGTP, dUTP < 0,01% roztworu starterów sensownych i antysensownych dla HSV-1, HSV-2 oraz kontroli wewnętrznej < 0,01% roztworu znakowanych barwnikiem fluorescencyjnym sond dla HSV-1, HSV-2 oraz kontroli wewnętrznej < 0,01% aptameru oligonukleotydowego < 0,01% polimeraza DNA Z05 (bakteryjnej) < 0,02% enzym AmpErase (uracylo-N-glikozylaza) (bakteryjny) 0,09% azydku sodu	10 × 0,3 ml	ND

Zestaw/kasety	Elementy i składniki odczynników	Ilość na test	Symbol bezpieczeństwa i ostrzeżenie*
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit 10 przebiegów (P/N: 06768296190)	HSV (+) C (Kontrola dodatnia cobas® HSV 1 i 2) Bufor Tris EDTA < 0,01% poli-rA RNA (syntetycznego) 0,05% azydku sodu < 0,01% niezakaźny DNA plazmidowy (bakteryjny) zawierający sekwencję wirusa HSV 1 < 0,01% niezakaźny DNA plazmidowy (bakteryjny) zawierający sekwencję wirusa HSV 2	10 × 0,5 ml	ND
	(-) C (Kontrola ujemna systemu cobas® 4800) Bufor Tris EDTA 0,05% azydku sodu < 0,01% poli-rA RNA (syntetycznego)	10 × 0,5 ml	ND
	Cofactor-2 (Kofaktor 2 systemu cobas® 4800) Octan manganu Octan magnezu 0,09% azydku sodu	10 × 1,7 ml	ND

* Oznakowanie bezpieczeństwa produktu jest zgodne przede wszystkim z wytycznymi GHS UE.

** Substancja niebezpieczna.

Przechowywanie i użytkowanie odczynników

Odczynnik	Temperatura przechowywania	Czas przechowywania
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit (Zestaw do przygotowywania próbek w systemie cobas® 4800)	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.
cobas® 4800 System Lysis Kit 1 (Zestaw do lizy 1 w systemie cobas® 4800)	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.
cobas® 4800 System Internal Control Kit 1 (Zestaw kontroli wewnętrznej 1 systemu cobas® 4800)	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Amplification/Detection Kit (Zestaw do amplifikacji i detekcji HSV 1 i 2 systemu cobas® 4800)	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.
cobas® 4800 HSV 1 and 2 Controls and Cofactor Kit (Zestaw kontroli i kofaktora HSV 1 i 2 systemu cobas® 4800)	2–8°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit (Zestaw buforu płuczającego do systemu cobas® 4800)	15–25°C	Zachowuje trwałość do momentu upływu wskazanej daty ważności.

Uwaga: Nie należy zamrażać odczynników.

Datę ważności odczynników określono w oparciu o skoordynowany czas uniwersalny (UTC). Lokalny czas ważności odczynników można określić, dodając lub odejmując maksymalnie 12 godzin w zależności od czasu miejscowego w odniesieniu do czasu UTC.

Wymagane materiały dodatkowe

Materiały	P/N
Końcówki CORE, 1000 µl, statyw zawierający 96 sztuk	04639642001
Pojemnik na odczynnik 50 ml	05232732001
Pojemnik na odczynnik 200 ml	05232759001
Płytki (głębokodołkowa) do ekstrakcji w systemie cobas® 4800	05232716001
Płytki AD 0,3 ml (z mikrodołkami) i folia uszczelniająca systemu cobas® 4800	05232724001
Aplikator folii uszczelniającej	04900383001
Nośnik 32-pozycyjny	04639529001
Worek na odpady stałe	05530873001 (mały) lub 04691989001 (duży)
Plastikowa zsuwnia Hamilton STAR	04639669001
MSwab Collection, Transport and Preservation System	7007248190 lub COPAN 404C.R
Rękawice jednorazowe bezpydrowe	Akceptowalne są jakiekolwiek bezpydrowe rękawice jednorazowe.
Mieszadło wibracyjne (do mieszania jednej próbki)	Akceptowalne jest dowolne mieszadło wibracyjne.

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących materiałów sprzedawanych oddzielnie prosimy o kontakt z miejscowym przedstawicielstwem firmy Roche.

Materiały opcjonalne

Materiały	P/N
Pokrywa płytki głębokodołkowej	Hamilton 6474-01
Korki, kolor biały (do ponownego zamykania przetworzonych próbek pierwotnych)	07033893001 lub COPAN 2U008N100.R

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących materiałów opcjonalnych prosimy o kontakt z miejscowym przedstawicielstwem firmy Roche.

Urządzenia i oprogramowanie wymagane, lecz niedostarczane

Wymagane urządzenia i oprogramowanie, lecz niedostarczane
System cobas® 4800 Aparat cobas® x 480 Analizator cobas® z 480 Jednostka sterująca
Oprogramowanie cobas® HSV 1 i 2 AP systemu cobas® 4800 w wersji 1.0.0 lub nowsze
Oprogramowanie aplikacyjne (podstawowe) systemu cobas® 4800 w wersji 2.2.0 lub nowsze

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących materiałów sprzedawanych oddzielnie prosimy o kontakt z miejscowym przedstawicielstwem firmy Roche.

Wymagania dotyczące środków ostrożności i użytkowania

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podobnie jak w przypadku każdej procedury testowej, dla prawidłowego przeprowadzenia badania kluczowe znaczenie ma zachowanie zasad dobrej praktyki laboratoryjnej. Z uwagi na wysoką czułość analityczną niniejszego testu należy przedsięwziąć wyjątkową ostrożność, używając odczynników, próbek oraz mieszanin do amplifikacji, aby zapobiec zanieczyszczeniu.

- Do stosowania wyłącznie w diagnostyce *in vitro*.
- Należy unikać mikrobiologicznego i przez DNA zanieczyszczenia odczynników i próbek.
- Karty charakterystyki (Safety Data Sheet, SDS) są dostępne na żądanie w miejscowym przedstawicielstwie firmy Roche.
- Odczynnik LYS-1 zawiera tiocyjanian guanidyny. Nie dopuścić do bezpośredniego kontaktu między tiocyjanianem guanidyny i podchlorynem sodu (wybielacz) ani innymi wysoce reaktywnymi odczynnikami, takimi jak kwasy lub zasady. Takie mieszaniny mogą wydelać trujące gazy.
- Odczynnik MGP zawiera izopropanol i jest wysoce łatwopalny. Należy przechowywać go z dala od otwartego ognia i potencjalnych źródeł iskiei.
- Odczynniki EB, HSV 1 i 2 MMX, SDS, Cofactor-2, (–)C, HSV 1 i 2 (+)C oraz IC-1 zawierają azydek sodu.
- Dodatkowe ostrzeżenia, środki ostrożności oraz procedury mające na celu zredukowanie ryzyka zakażenia, dotyczące aparatu **cobas**® x 480 lub analizatora **cobas**® z 480 można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu **cobas**® 4800 System. W przypadku podejrzenia wystąpienia zanieczyszczenia należy przeprowadzić czyszczenie oraz konserwację tygodniową zgodnie z opisem zamieszczonym w podręczniku użytkownika systemu **cobas**® 4800 System.
- Należy poinformować lokalny właściwy organ oraz producenta o wszelkich poważnych zdarzeniach, które mogą wystąpić podczas stosowania tego testu.

Uwaga: *Szczegółowe instrukcje zamieszczono w części „Pobieranie, transport i przechowywanie próbek”.*

Dobra praktyka laboratoryjna

- Nie należy pipetować za pomocą ust.
- Nie wolno jeść, pić ani palić w obszarach roboczych laboratorium.
- Po zakończeniu pracy z próbkami i odczynnikami testowymi należy dokładnie umyć ręce.
- Podczas pracy z jakimikolwiek odczynnikami należy używać osłon na oczy oraz fartuchów laboratoryjnych i rękawic jednorazowych. Należy unikać kontaktu wymienionych materiałów ze skórą, oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do kontaktu, miejsce jego wystąpienia należy natychmiast spłukać dużą ilością wody. Jeżeli nie zostaną podjęte odpowiednie działania lecznicze, może dojść do oparzeń. W razie rozlania przed wytarciem należy rozcieńczyć wodą.
- Dokładnie oczyścić i odkazić wszystkie laboratoryjne powierzchnie robocze świeżo przygotowanym roztworem 0,5% podchlorynu sodu w wodzie destylowanej lub dejonizowanej (rozcieńczyć domowy wybielacz w stosunku 1:10). Następnie należy przetrzeć powierzchnię 70% etanolem.

Zanieczyszczenie

- W celu zapobieżenia zanieczyszczeniu konieczne jest noszenie rękawic i ich zmiana pomiędzy pracą z próbkami oraz odczynnikami testu **cobas**® HSV 1 i 2. Podczas pracy z próbkami i kontrolami należy unikać zanieczyszczenia rękawic. Podczas obchodzenia się z próbkami i zestawem odczynników należy nosić jednorazowe rękawice, fartuchy laboratoryjne oraz osłonę oczu.
- Należy unikać mikrobiologicznego i przez rybonukleazy zanieczyszczenia odczynników.
- Jeżeli w trakcie obchodzenia się z próbkami i ich przetwarzania nie jest możliwa odpowiednia kontrola przeniesienia między próbkami, może dojść do wystąpienia wyników fałszywie dodatnich.
- Z próbkami należy obchodzić się tak jak z materiałem zakaźnym, stosując laboratoryjne procedury bezpieczeństwa, takie jak określone w dokumentach: *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁴ oraz CLSI Document M29-A3.¹⁵

Integralność

- Nie wolno używać zestawów po upływie daty ważności.
- Nie należy poddawać odczynników pulowaniu.
- Nie wolno używać przedmiotów jednorazowego użytku po upływie daty ważności.
- Wszystkie przedmioty jednorazowego użytku są przeznaczone do jednokrotnego użycia. Nie wykorzystywać ponownie.
- Całe wyposażenie powinno być odpowiednio konserwowane, zgodnie z instrukcjami producenta.
- Nie należy używać odczynników ani pojemników, które są widocznie uszkodzone lub wykazują oznaki wycieku.

Utylizacja

- Odczynniki systemu **cobas**® 4800 oraz odczynniki swoiste dla testu **cobas**® HSV 1 i 2 zawierają azydek sodu (patrz rozdział „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Azydek sodu może reagować z instalacjami wodno-kanalizacyjnymi wykonanymi z ołowiu lub miedzi, tworząc silnie wybuchowe azydki metali. Usuwając roztwory zawierające azydek sodu do zlewów laboratoryjnych, należy przepłukać rury dużą ilością zimnej wody, aby zapobiec nagromadzeniu azydków.
- Należy wyrzucić wszystkie nieużyte odczynniki, postępując zgodnie z przepisami krajowymi, federalnymi, stanowymi i lokalnymi.

Uwaga: Informacje dotyczące usuwania odpadów płynnych zamieszczono w podręczniku użytkownika systemu **cobas**® 4800 System.

Rozlanie płynów i czyszczenie

- Odczynnik LYS-1 zawiera tiocyjanian guanidyny. Jeśli płyn zawierający tiocyjanian guanidyny ulegnie rozlaniu, do czyszczenia należy używać odpowiedniego detergentu laboratoryjnego i wody. Jeśli rozlany płyn zawiera potencjalne czynniki zakaźne, do czyszczenia należy NAJPIERW używać detergentu laboratoryjnego i wody, a następnie 0,5% roztworu podchlorynu sodu.
- Jeśli do rozlania płynu dojdzie na powierzchni aparatu **cobas® 4800**, należy postępować zgodnie z instrukcjami zamieszczonymi w Podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800**.
- Do czyszczenia aparatu **cobas® x 480** lub analizatora **cobas® z 480** nie wolno używać roztworu podchlorynu sodu (wybielacz). Czyszczenia aparatu **cobas® x 480** lub analizatora **cobas® z 480** należy dokonywać zgodnie z procedurami opisanymi w podręczniku użytkownika systemu **cobas® 4800 System**.

Pobieranie, transport i przechowywanie próbek

Uwaga: *Ze wszystkimi próbkami należy obchodzić się jak z materiałem potencjalnie zakaźnym.*

Pobieranie próbek

Do wykorzystania w teście **cobas® HSV 1 i 2** zatwierdzono próbki wymazów ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej pobrane za pomocą systemu MSwab Collection, Transport and Preservation. Probki należy pobierać zgodnie z procedurą opisaną szczegółowo w rozdziale „Procedura pobierania próbek” oraz zgodnie ze standardowymi procedurami roboczymi danej placówki.

Przechowywanie i trwałość próbek podczas transportu

Probki wymazów ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej pobrane z użyciem systemu MSwab Collection, Transport and Preservation zachowują trwałość podczas transportu i przechowywania w temperaturze 2–30°C przez 4 dni lub w temperaturze 2–8°C przez 14 dni bądź zamrożone przez co najmniej 30 dni przed przeprowadzeniem oznaczenia w systemie **cobas® 4800** (wykazano to przez oznaczanie próbek po przechowywaniu kolejno w temp. 31°C ±1°C przez 4 dni, a następnie w temp. 2–8°C przez 14 dni i w temp. –20°C przez 30 dni).

Probki wirusów HSV 1 i 2 muszą być transportowane zgodnie z przepisami krajowymi, federalnymi, stanowymi i lokalnymi dotyczącymi transportu czynników etiologicznych.

Instrukcja użytkowania

Wykonywanie oznaczenia

Przebieg pracy

Rysunek 1: Przebieg pracy z użyciem testu cobas® HSV 1 i 2

1	Uruchomienie systemu.
2	Wykonanie czynności konserwacyjnych w odniesieniu do aparatu.
3	Wyjęcie próbek i odczynników z miejsca przechowywania.
4	Rozpoczęcie przebiegu: Umieszczenie statywów z próbkami.
5	W przypadku korzystania z systemu LIS: potwierdzenie zlecenia pracy. W przypadku braku systemu LIS: utworzenie zlecenia pracy.
6	Umieszczenie materiałów eksploatacyjnych (płytki głębokodołkowej, płytki mikrodołkowej, statywów na końcówki) i odczynników.
7	Rozpoczęcie przebiegu przygotowania próbek.
8	Wyjęcie i uszczelnienie płytki mikrodołkowej.
9	Wyjęcie próbek, zużytych odczynników i płytki głębokodołkowej.
10	Umieszczenie płytki mikrodołkowej w analizatorze.
11	Przeanalizowanie wyników.
12	W przypadku korzystania z systemu LIS: przesłanie wyników do systemu LIS.
13	Wyjęcie płytki z analizatora.

Procedura testowa

Procedura pobierania próbek

Dla uzyskania optymalnych wyników niezwykle istotne jest prawidłowe pobranie próbki od pacjenta. Określone wytyczne dotyczące pobierania próbek oraz wykrywania wirusów można znaleźć w opublikowanych podręcznikach referencyjnych (CLSI M41-A)¹⁷.

W celu uzyskania optymalnych wyników, próbki do testu **cobas**® HSV 1 i 2 należy pobierać w ostrej fazie choroby, najlepiej w ciągu 3 dni od wystąpienia fazy ostrej, jednak najpóźniej w 6. dniu od początku choroby (pojawienia się zmian chorobowych).

Próbki powinny być pobierane zgodnie ze standardowymi procedurami roboczymi danej placówki i/lub następującymi wytycznymi:

- A. Obecne pęcherzyki (wypełnione przezroczystym płynem)
 1. Przemyj/przetrzyj powierzchnię zmiany chorobowej jałowym roztworem soli fizjologicznej.
 2. Ostrożnie przebij pęcherzyk wymazówką FLOQ (preferowana), igłą lub skalpelem i pobierz płyn za pomocą wymazówki FLOQ.
 3. Z użyciem tej samej wymazówki FLOQ energicznie potrzyj podstawę pęcherzyka w celu pobrania komórek z podstawy zmiany chorobowej.

4. Przenieś wymazówkę do próbówki transportowej MSwab. Dociśnij trzonek wymazówki do krawędzi próbówki w celu jego złamania w wyznaczonym punkcie.
5. Zamknij szczelnie korek, upewniając się, że górna końcówka trzonka wymazówki znajduje się w środku korka.

B. Brak pęcherzyków (pęknięty, sączący się pęcherzyk lub owrzodzenie ze strupem)

1. Przy braku strupa (pęknięty i/lub sączący się pęcherzyk)
 - a. Używając suchej lub wstępnie zwilżonej dwiema kroplami jałowego roztworu soli fizjologicznej wymazówki FLOQ, pobierz komórki przez energiczne pocieranie podstawy zmiany chorobowej.
 - b. Przenieś wymazówkę do próbówki transportowej MSwab. Dociśnij trzonek wymazówki do krawędzi próbówki w celu jego złamania w wyznaczonym punkcie.
 - c. Zamknij szczelnie korek, upewniając się, że górna końcówka trzonka wymazówki znajduje się w środku korka.
2. Przy obecności strupa na zmianie chorobowej (owrzodzenie ze strupem)
 - a. Ostrożnie usuń strup, używając wymazówki FLOQ zwilżonej wstępnie jałowym roztworem soli fizjologicznej.
 - b. Pobierz próbkę, energicznie pocierając podstawę zmiany chorobowej.
 - c. Można również pocierać zmianę chorobową jałowym skalpelem lub igłą do momentu wypłynięcia płynu surowiczego (należy unikać powstania krwawienia) i pobrać próbkę za pomocą wstępnie zwilżonej wymazówki FLOQ, energicznie pocierając podstawę pęcherzyka.
 - d. Przenieś próbkę na wymazówce do próbówki transportowej MSwab. Dociśnij trzonek wymazówki do krawędzi próbówki w celu jego złamania w wyznaczonym punkcie.

Oznakuj próbkę i przetransportuj do laboratorium wykonującego oznaczenie zgodnie ze standardowymi procedurami roboczymi danej placówki (patrz również rozdział „Pobieranie, transport i przechowywanie próbek”). W części „Przebieg pracy” zamieszczono uwagi dotyczące próbek.

Wszystkie odczynniki, poza odczynnikami HSV 1 i 2 MMX oraz Cofactor-2, przed załadowaniem do aparatu **cobas®** x 480 muszą znajdować się w temperaturze pokojowej. Odczynniki HSV 1 i 2 MMX oraz Cofactor-2 można umieszczać w aparacie bezpośrednio z temperatury przechowywania 2–8°C, ponieważ ich temperatura zostanie wyrównana do temperatury otoczenia wewnątrz aparatu **cobas®** x 480 podczas procesu przetwarzania.

Uwaga: *Szczegółowe instrukcje obsługi można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu **cobas®** 4800 System.*

Wielkość przebiegu

W systemie **cobas**® 4800 można prowadzić jednocześnie testy **cobas**® HSV 1 i 2, **cobas**® Cdiff oraz **cobas**® MRSA/SA w ramach połączenia różnych partii w tym samym przebiegu. Ogólny zestaw do przygotowywania próbek w systemie **cobas**® 4800, ogólny zestaw do lizy 1 w systemie **cobas**® 4800 oraz ogólny zestaw buforu płuczącego do systemu **cobas**® 4800 są dostępne w dwóch wielkościach, z których każda wystarcza na 10 przebiegów zawierających do 24 lub 96 próbek włączając kontrole i próbki dla wszystkich oznaczeń do przeprowadzenia. Zestaw do amplifikacji/detekcji HSV 1 i 2 w systemie **cobas**® 4800 jest dostępny w dwóch wielkościach, z których każda wystarcza do przeprowadzenia analizy maksymalnie 80 lub 240 próbek obejmujących kontrole HSV 1 i 2 oraz próbki do oznaczenia. Zależnie od potrzeb w jednym przebiegu można wykorzystać kilka fiolek odczynnika **cobas**® 4800 HSV 1 i 2 Master Mix pod warunkiem, że pochodzą one z zestawów o tym samym rozmiarze. Ogólny zestaw kontroli wewnętrznej 1 systemu **cobas**® 4800 oraz zestaw kontroli i kofaktora HSV 1 i 2 systemu **cobas**® 4800 są dostępne w zestawie o jednym rozmiarze, który wystarcza do wykonania odpowiednio 20 oraz 10 przebiegów i może zostać wykorzystany we wszystkich konfiguracjach przebiegu. Na każdy przebieg zawierający próbki HSV 1 i 2 należy użyć jedną dodatnią kontrolę HSV 1 i 2 systemu **cobas**® 4800 i jedną kontrolę ujemną systemu **cobas**® 4800 (patrz rozdział „Kontrola jakości”). W przypadku przebiegu z jednym testem maksymalna dopuszczalna liczba próbek to 94 próbki pacjentów i 2 kontrole.

Uwaga: *Chociaż nie stanowi to optymalnego użycia odczynników, w przebiegu zawierającym 1–22 próbek można użyć odczynnika ogólnego zestawu 96 testów. Jednak nie można łączyć ze sobą różnych wielkości zestawu buforu płuczącego (WB) systemu **cobas**® 4800, zestawu do przygotowywania próbek w systemie **cobas**® 4800 oraz zestawu do lizy 1 w systemie **cobas**® 4800. Przykładowo, jeśli na początku przebiegu skanowana jest butelka z odczynnikiem WB z zestawu 96 testów, należy użyć odczynników z pozostałych dwóch zestawów również o rozmiarze 96 testów.*

Uwaga: *Chociaż nie stanowi to optymalnego użycia odczynników, w przebiegu zawierającym 1–6 próbek HSV można użyć odczynnika MMX zestawu 24 testów HSV 1 i 2 w systemie **cobas**® 4800. Szczegółowe informacje dotyczące sposobu zmiany wielkości zestawu, patrz podręcznik użytkownika systemu **cobas**® 4800 System.*

Przebieg pracy

Test **cobas**® HSV 1 i 2 to oznaczenie prowadzone z wykorzystaniem przebiegu pracy Full Workflow w ramach oprogramowania **cobas**® 4800. Obejmuje on przygotowanie próbek w aparacie **cobas**® x 480 oraz amplifikację/detekcję w analizatorze **cobas**® z 480. Przebieg może obejmować tylko oznaczenie HSV 1 i 2 lub dodatkowo testy **cobas**® Cdiff i/lub **cobas**® MRSA/SA w ramach połączenia różnych partii. Szczegóły można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu **cobas**® 4800 System.

Próbki

Uwaga: *Test **cobas**® HSV 1 i 2 został zatwierdzony do stosowania wraz z systemem MSwab Collection, Transport and Preservation. Nie należy korzystać z innych rodzajów wymazówek i podłoży.*

Uwaga: *Właściwie pobrana próbka wymazu ze zmiany chorobowej w okolicy anogenitalnej powinna zawierać jedną wymazówkę FLOQ z trzonkiem unieruchomionym w korku. Przychodzące próbki niezawierające wymazówek lub z więcej niż jedną wymazówką nie zostały pobrane zgodnie z instrukcjami i nie powinny być badane.*

Uwaga: *Nie należy przetwarzać próbek wymazów ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej, które zawierają widoczną krew lub mają ciemnobrązowy kolor.*

Uwaga: *Próbki muszą znajdować się w pojemnikach na próbki pierwotne z odpowiednim kodem kreskowym umożliwiającym przetwarzanie w aparacie cobas® x 480. W celu uzyskania informacji na temat procedur właściwego kodowania kreskowego należy zapoznać się z podręcznikiem użytkownika systemu cobas® 4800 oraz listą kodów kreskowych dopuszczalnych dla systemu cobas® 4800.*

Uwaga: *W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego zaleca się, aby próbki pierwotne były przetwarzane w systemie cobas® 4800 przed rozpoczęciem innych procedur obróbki i oznaczania.*

Uwaga: *Aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu przetworzonych próbek, do ponownego zamykania probówek po przetworzeniu należy używać dodatkowych korków do pojemników na próbki MSwab w innym kolorze (białym; patrz rozdział „Materiały opcjonalne”).*

Uwaga: *Próbki wymazów ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej pobrane z użyciem systemu MSwab Collection, Transport and Preservation zawierają objętość wystarczającą do przeprowadzenia dwukrotnego oznaczenia w systemie cobas® 4800. Minimalna objętość próbki do przeprowadzenia przebiegu cobas® HSV 1 i 2 to 700 µl w pierwotnym pojemniku na próbkę MSwab.*

Wykonywanie testu cobas® HSV 1 i 2

Uwaga: *Możliwe jest przeprowadzenie testów cobas® HSV 1 i 2 oraz cobas® Cdiff i/lub cobas® MRSA/SA w ramach połączenia różnych partii w tym samym przebiegu. Dodatkowe informacje, patrz podręcznik użytkownika systemu cobas® 4800 System.*

1. Uruchom system i wykonaj procedury konserwacyjne, postępując zgodnie z instrukcjami opisanymi w podręczniku użytkownika systemu cobas® 4800 System.
2. Zgromadź wszystkie wymagane odczynniki i materiały eksploatacyjne. W momencie rozpoczęcia przebiegu odczynniki, z wyjątkiem odczynników cobas® HSV 1 i 2 MMX oraz Cofactor-2, muszą mieć temperaturę pokojową.

Uwaga: *Wszystkie odczynniki i pojemniki na odczynniki są opatrzone kodem kreskowym i są przeznaczone do jednokrotnego użycia. Oprogramowanie cobas® 4800 śledzi użycie odczynników oraz pojemników na odczynniki i odrzuca wcześniej używane odczynniki lub pojemniki na odczynniki.*

3. Sprawdź wygląd próbek wymazów ze zmiany chorobowej w okolicy anogenitalnej pobranych do podłoża MSwab, aby upewnić się, że spełniają wymagania zamieszczone w części „Próbki”. Sprawdź, czy wszystkie korki są dokręcone. Zworteksuj próbki przez co najmniej 5 sekund. Zdejmij korek z probówki (górną część wymazówki powinna znajdować się w korku) i przetocz wymazówkę dookoła wewnętrznej ściany probówki w celu odsączenia nadmiaru płynu. Wyrzuć korek z wymazówką tuż przed umieszczeniem probówki w systemie cobas® 4800. Upewnij się, że wymazówka została wyjęta razem z korkiem. Pozostawienie wymazówki w fiolce z próbką spowoduje zakłócenie przebiegu testu cobas® HSV 1 i 2.
4. Rozpocznij nowy przebieg i zdefiniuj dla niego zlecenie pracy. Zlecenie pracy można utworzyć na trzy sposoby:
 - Korzystając z edytora próbki przed umieszczeniem statywu z próbkami w aparacie cobas® x 480 (przycisk „Editor” po prawej stronie menu głównego). Zlecenia pracy można zapisać, edytować i wczytać ponownie w razie potrzeby.

- Przez skorzystanie z kreatora oprogramowania dla nowego przebiegu i umieszczenie próbek w aparacie **cobas®** x 480 po wyświetleniu takiego polecenia. Kody kreskowe próbek zostaną automatycznie zeskanowane i konieczne będzie zdefiniowane żądanych wyników dla każdej próbki.
- Przez skorzystanie z systemu LIS placówki.

Dodatkowe szczegóły można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu **cobas®** 4800 System. Podczas dokonywania wyboru żądanych wyników zaznacz opcję „HSV 1 i 2”.

- Umieść próbki i zdefiniuj/wybierz zlecenie pracy lub skorzystaj z systemu LIS, zależnie od tego co będzie właściwe. Domyślnie zaznaczona jest opcja „Unload sample carriers after transferring to deep well plate”. Umożliwia to operatorowi pozyskanie pozostałych próbek tak szybko jak to możliwe po pobraniu z nich porcji na potrzeby przetwarzania w aparacie **cobas®** x 480. Jeśli konieczne jest przechowywanie, pojemniki z próbkami należy zamknąć nowym korkiem (patrz rozdział „Materiały opcjonalne”).
- Postępuj zgodnie ze wskazówkami kreatora oprogramowania i załaduj materiały eksploatacyjne. Nie należy umieszczać pojedynczych końcówek ani ich wyjmować z częściowo wykorzystanego statywu, gdyż oprogramowanie śledzi liczbę pozostałych końcówek. Jeśli liczba końcówek będzie niewystarczająca do przeprowadzenia przebiegu, oprogramowanie poinformuje o tym fakcie użytkownika.
- Załaduj odczynniki do przygotowywania próbek do pojemników na odczynniki opatrzonych kodem kreskowym. Pojemniki na odczynniki są dostępne w dwóch rozmiarach: 200 ml i 50 ml. Postępuj zgodnie ze wskazówkami kreatora oprogramowania w celu wybrania pojemnika na odczynniki odpowiednich rozmiarów. Kody kreskowe pojemnika na odczynniki muszą znajdować się po prawej stronie nośnika. Załaduj odczynniki do przygotowywania próbek, stosując metodę „zeskanuj, zeskanuj, włóż, umieść”:
 - Zeskanuj kod kreskowy butelki odczynnika.
 - Zeskanuj kod kreskowy pojemnika na odczynniki.
 - Włóż odczynnik do pojemnika.
 - Umieść wypełniony pojemnik na odczynniki w przypisanej mu pozycji w nośniku na odczynniki.

Uwaga: System **cobas®** 4800 ma wewnętrzny zegar, kontrolujący czas, przez jaki odczynniki znajdują się w systemie. Od momentu zeskanowania WB jest 1 godzina do zakończenia procesu ładowania i kliknięcia przycisku „Start”. Na zakładce „Workplace” wyświetlany jest zegar odliczający czas. System nie zezwoli na rozpoczęcie przebiegu, jeżeli czas wyświetlany przez zegar aparatu upłynął.

Uwaga: Aby zapewnić właściwe przeniesienie odczynnika MGP, zworteksuj lub energicznie wstrząśnij fiolkę odczynnika MGP niezwłocznie przed umieszczeniem jej w pojemniku na odczynniki.

- Umieść odczynniki do amplifikacji/detekcji (HSV 1 i 2 MMX oraz Cofactor-2), proteinazę K (PK) i kontrole [HSV 1 i 2 (+) C, IC oraz (–) C] bezpośrednio w nośnikach na odczynniki. W celu zapobieżenia zanieczyszczeniu konieczna jest zmiana rękawiczek po pracy z kontrolami dodatnimi.

Uwaga: Kreator oprogramowania obliczy optymalną ilość i wielkość zestawu odczynnika MMX **cobas®** HSV 1 i 2 do użycia. Zostanie to odzwierciedlone w kolumnie „Kit size” na ekranie umieszczania odczynników MMX i Cofactor. Aby użyć odczynnika MMX **cobas®** HSV 1 i 2 z zestawu o innym rozmiarze, kliknij przycisk „Change kit size”.

9. Rozpocznij przygotowanie próbek, klikając przycisk „Start run”.
10. Po pomyślnym przebiegu przygotowania próbek przyciski „Sample Preparation results” oraz „Unload” staną się dostępne. W razie potrzeby wybierz przycisk „Sample Preparation results” w celu przeanalizowania wyników, a następnie wybierz przycisk „Unload”, aby wyładować nośnik na płytki. Można również wybrać przycisk „Unload” w celu wyładowania nośnika na płytki bez przeglądania wyników. Patrz podręcznik użytkownika systemu **cobas®** 4800 System.
11. Aby uszczelnić płytkę z mikrodołkami, przenieść płytkę do analizatora **cobas®** z 480 i rozpocząć cykl pracy amplifikacji i detekcji, postępuj zgodnie z instrukcją opisaną w podręczniku użytkownika systemu **cobas®** 4800.

Uwaga: System cobas® 4800 ma wewnętrzny zegar, kontrolujący czas, jaki upływa od momentu dodania przygotowanych próbek do aktywowanego odczynnika Master Mix. Amplifikację i detekcję należy rozpocząć jak najszybciej, jednak nie później niż 90 minut od zakończenia przebiegu w aparacie cobas® x 480. Na zakładce „Workplace” wyświetlany jest zegar odliczający czas. System przerwie przebieg, jeżeli ten czas zostanie przekroczony.

12. Po zakończeniu procesu amplifikacji i detekcji wyładuj płytkę mikrodołkową z analizatora **cobas®** z 480.
13. Aby przeglądać i akceptować poszczególne wyniki, postępuj zgodnie z instrukcją opisaną w podręczniku użytkownika systemu **cobas®** 4800.

Wyniki

Kontrola jakości i ważność wyników

Każdy przebieg obejmuje jeden zestaw kontroli dodatniej i ujemnej testu **cobas®** HSV 1 i 2. W przypadku każdego przebiegu, aby przez oprogramowanie **cobas®** 4800 zostały wyświetlone możliwe do zaraportowania wyniki testu **cobas®** HSV 1 i 2, muszą zostać uzyskane ważne wyniki zarówno dla kontroli dodatniej, jak i ujemnej.

Kontrola dodatnia

Kontrola HSV 1 i 2 (+) zawiera niezakaźny DNA plazmidowy wirusów HSV-1 i HSV-2. Użycie kontroli HSV 1 i 2 (+) umożliwia monitorowanie etapów izolacji kwasu nukleinowego, amplifikacji i detekcji w danym przebiegu. Wynik kontroli HSV 1 i 2 (+) musi być oznaczony jako „Valid”. Jeżeli wyniki kontroli HSV 1 i 2 (+) są stale nieważne, skontaktuj się z miejscowym przedstawicielstwem firmy Roche w celu uzyskania pomocy technicznej.

Kontrola ujemna

Wynik kontroli (–) musi być oznaczony jako „Valid”. Jeżeli wyniki kontroli (–) są stale nieważne, skontaktuj się z miejscowym przedstawicielstwem firmy Roche w celu uzyskania pomocy technicznej.

Kontrola wewnętrzna

Kontrola wewnętrzna to cząsteczka faga lambda zawierająca sekwencje losowe oraz docelowe dla swoistych dla kontroli wewnętrznej primerów i sondy. Kontrola wewnętrzna jest dodawana do wszystkich próbek oraz kontroli dodatniej i ujemnej podczas przygotowywania próbek w aparacie **cobas®** x 480. Użycie kontroli wewnętrznej umożliwia monitorowanie etapów izolacji kwasu nukleinowego, amplifikacji i detekcji dla danej próbki. Kontrola wewnętrzna jest również wymagana do określania ważności kontroli danego przebiegu.

Interpretacja wyników

Uwaga: *Cały proces walidacji testu i przebiegu jest realizowany przez oprogramowanie **cobas®** 4800.*

Uwaga: *Ważny przebieg może obejmować zarówno ważne, jak i nieważne wyniki próbek.*

W przypadku ważnego przebiegu wyniki badania próbek interpretuje się w sposób, który przedstawia Tabela 1.

Tabela 1: Interpretacja wyników testu cobas® HSV 1 i 2

Test cobas® HSV 1 i 2	Raport wyniku i jego interpretacja
POS HSV 1, POS HSV 2	Wynik dodatni dla HSV-1, wynik dodatni dla HSV-2 Wynik testu próbki na obecność DNA wirusów HSV-1 i HSV-2 jest dodatni.
NEG HSV 1, NEG HSV 2	Wynik ujemny dla HSV-1*, wynik ujemny dla HSV-2* DNA wirusów HSV-1 i HSV-2, jeśli jest obecny, nie mógł zostać wykryty.
NEG HSV 1, POS HSV 2	Wynik ujemny dla HSV-1*, wynik dodatni dla HSV-2 DNA wirusa HSV-1, jeśli jest obecny, nie mógł zostać wykryty. Wynik badania próbki na obecność DNA wirusa HSV-2 jest dodatni.
POS HSV 1, NEG HSV 2	Wynik dodatni dla HSV-1, wynik ujemny dla HSV-2* Wynik badania próbki na obecność DNA wirusa HSV-1 jest dodatni. DNA wirusa HSV-2, jeśli jest obecny, nie mógł zostać wykryty.
Invalid HSV 1, NEG HSV 2	Wynik nieważny dla HSV-1, wynik ujemny dla HSV-2* Wynik dla HSV-1 jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku HSV-1 ponownie przeprowadź oznaczenie oryginalnej próbki. DNA wirusa HSV-2, jeśli jest obecny, nie mógł zostać wykryty.
NEG HSV 1, Invalid HSV 2	Wynik ujemny dla HSV-1*, wynik nieważny dla HSV-2 DNA wirusa HSV-1, jeśli jest obecny, nie mógł zostać wykryty. Wynik dla HSV-2 jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku HSV-2 ponownie przeprowadź oznaczenie oryginalnej próbki.
Invalid HSV 1, Invalid HSV 2	Wynik nieważny dla HSV-1, wynik nieważny dla HSV-2 Wyniki zarówno dla HSV-1, jak i HSV-2 są nieważne. W celu otrzymania ważnych wyników HSV-1 i HSV-2 ponownie przeprowadź oznaczenie oryginalnej próbki.
Invalid HSV 1, POS HSV 2	Wynik nieważny dla HSV-1, wynik dodatni dla HSV-2 Wynik dla HSV-1 jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku HSV-1 ponownie przeprowadź oznaczenie oryginalnej próbki. Wynik badania próbki na obecność DNA wirusa HSV-2 jest dodatni.
POS HSV 1, Invalid HSV 2	Wynik dodatni dla HSV-1, wynik nieważny dla HSV-2 Wynik badania próbki na obecność DNA wirusa HSV-1 jest dodatni. Wynik dla HSV-2 jest nieważny. W celu otrzymania ważnego wyniku HSV-2 ponownie przeprowadź oznaczenie oryginalnej próbki.
Failed	Brak wyników dla próbki Instrukcje dotyczące przeglądania znaczników cyklu pracy i zalecanych czynności można znaleźć w podręczniku użytkownika systemu cobas® 4800. Oryginalna próbka powinna zostać zworteksowana przez co najmniej 5 sekund i przebadana ponownie w celu uzyskania prawidłowego wyniku dla wirusa HSV.

* Wynik ujemny nie wyklucza obecności wirusa HSV-1 i/lub HSV-2, ponieważ wyniki są zależne od odpowiedniego pobrania próbki, braku inhibitorów oraz obecności DNA w ilości umożliwiającej wykrycie.

Nieważne wyniki mogą zostać uzyskane, jeśli próbka zawiera substancje hamujące, które uniemożliwiają izolację docelowego kwasu nukleinowego i/lub amplifikację oraz detekcję. Znane substancje wpływające na wynik testu zamieszczono w rozdziale „Ograniczenia metody”. W przypadku uzyskania nieważnego wyniku należy rozcieńczyć oryginalną próbkę, dodając 0,2 ml do nowej fiolki MSwab, a następnie zworteksować przez co najmniej 5 sekund i oznaczyć ponownie.

Wyniki oznakowane jako „Failed” mogą zostać uzyskane, jeśli próbka zawiera skrzepy, które mogą zakłócać procedurę przygotowania próbki w aparacie cobas® 4800.

Lista flag wyników

Tabela poniżej wymienia flagi dotyczące interpretacji wyniku.

Tabela 2 Lista flag dla testów cobas® HSV 1 i 2

Test cobas® HSV 1 i 2	Test cobas® HSV 1 i 2	Raport wyniku i jego interpretacja
R20	Wynik dla kontroli dodatniej jest błędny.	Kontrola zewnętrzna jest nieważna. 1. Powtórz cały przebieg ze świeżymi odczynnikami. 2. Jeżeli problem powtarza się, skontaktuj się z serwisem firmy Roche.
R21	Wynik dla kontroli ujemnej jest błędny.	Kontrola zewnętrzna jest nieważna. 1. Powtórz cały przebieg ze świeżymi odczynnikami. 2. Jeżeli problem powtarza się, skontaktuj się z serwisem firmy Roche.
X3	Błąd: Wykryto skrzep. Próbka nie została przetworzona.	Upewnij się, że próbki obsługiwano zgodnie z opisem przebiegu pracy. 1. Sprawdź próbkę pod kątem skrzepów. 2. Ponownie oznacz próbkę.
X4	Błąd: Wystąpił błąd pipetowania. Próbka nie została przetworzona.	Najbardziej prawdopodobną przyczyną jest niewystarczająca objętość próbki lub błąd mechaniczny podczas pipetowania. 1. Upewnij się, że jest dostępna wystarczająca objętość próbki. 2. Sprawdź, czy płytka zrzucająca końcówkę jest umieszczona prawidłowo. 3. Ponownie oznacz próbkę.

Ograniczenia metody

1. Test **cobas®** HSV 1 i 2 został zatwierdzony wyłącznie do stosowania z wykorzystaniem próbek wymazu ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej pobranych z użyciem systemu MSwab Collection, Transport and Preservation.
2. Uzyskanie wiarygodnych wyników zależy od właściwego pobrania próbki, transportu, przechowywania oraz przetwarzania. Należy postępować zgodnie z procedurami opisanymi w niniejszej instrukcji (określanej również mianem ulotki dołączonej do opakowania), w ulotce dołączonej do opakowania systemu MSwab Collection, Transport and Preservation System oraz w podręczniku użytkownika systemu **cobas®** 4800 System.
3. Wyniki fałszywie ujemne lub nieważne mogą wynikać z wpływu różnych substancji. Do testu **cobas®** HSV 1 i 2 dołączona jest kontrola wewnętrzna, aby pomóc w identyfikacji próbek zawierających substancje mogące zakłócać izolację kwasu nukleinowego i amplifikację w trakcie reakcji PCR. Niektóre czynniki wpływające na wyniki testu są następujące:
 - Próbki zawierające krew w ilości powyżej 40% wchłoniętej objętości w wymazie mogą dawać wyniki fałszywie ujemne. Nie należy oznaczać próbek o barwie ciemnoczerwonej lub brązowej.
 - Próbki zawierające powyżej 4,8 mg śluzu w wymazie mogą dawać wyniki fałszywie ujemne.
 - Próbki zawierające powyżej 1,6 mg kału w wymazie mogą dawać wyniki fałszywie ujemne.

- Próbkę zawierającą co najmniej 20 mg kremu Vagisil Crème mogą dawać wyniki fałszywie ujemne.
4. Wynik dodatni wskazuje na obecność DNA wirusa HSV, jednak niekoniecznie potwierdza występowanie zdolnych do namnażania wirusów. Wynik ujemny nie wyklucza obecności wirusa HSV i może być skutkiem niewystarczającej ilości DNA w próbce klinicznej.
 5. Mutacje lub zmiany polimorficzne w obszarach wiązania primerów lub sond mogą wpływać na wykrywanie nowych lub nieznanych wariantów, co może skutkować uzyskaniem fałszywie ujemnego wyniku testu **cobas**® HSV 1 i 2.
 6. Wartość predykcyjna oznaczenia zależy do częstości występowania choroby w danej populacji.
 7. Dodanie do odczynnika Master Mix **cobas**® 4800 HSV 1 i 2 enzymu AmpErase umożliwia selektywną amplifikację docelowego DNA; jednak aby uniknąć zanieczyszczenia odczynników i mieszanin amplifikacyjnych, konieczne jest stosowanie dobrej praktyki laboratoryjnej i dokładne przestrzeganie procedur wyszczególnionych w niniejszej instrukcji.
 8. Tego produktu mogą używać wyłącznie osoby przeszkolone w zakresie technik PCR i używania systemu **cobas**® 4800.
 9. Zatwierdzono użycie tego produktu tylko z aparatem **cobas**® x 480 i analizatorem **cobas**® z 480. Z tym produktem nie można stosować żadnych innych urządzeń do przygotowania próbek ani systemów do PCR.
 10. Z uwagi na różnice między technologiami zaleca się, aby przed zmianą stosowanych metod użytkownik przeprowadził w laboratorium badania korelacji stosowanych metod w celu określenia występujących między nimi różnic jakościowych. Ze względu na wspomniane wyżej różnice w technologiach, nie należy oczekiwać stuprocentowej zgodności między wynikami.
 11. Zanieczyszczenie krzyżowe próbek może spowodować wyniki fałszywie dodatnie. Częstość zanieczyszczenia krzyżowego między próbkami testu **cobas**® HSV 1 i 2 w systemie **cobas**® 4800 została określona w badaniach nieklinicznych na poziomie 1,18% w przypadku naprzemiennego oznaczania wysoko dodatnich i ujemnych próbek w kilku przebiegach. Nie zaobserwowano zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy przebiegami.

Ocena skuteczności w badaniach nieklinicznych

Czułość analityczna

Czułość analityczną (granice wykrywalności [ang. Limit of Detection, LOD]) dla testu **cobas**® HSV 1 i 2 określono, prowadząc analizy ocenionych ilościowo hodowli wirusów HSV-1 i HSV-2 rozcieńczonych do kilku poziomów stężeń w matrycy symulującej warunki wymazu ze zmiany chorobowej w okolicy anogenitalnej. Składała się ona ze śluzu i komórek ludzkich imitujących oddziaływanie na test **cobas**® HSV 1 i 2 tła w postaci klinicznej próbki z okolicy anogenitalnej. Wszystkie poziomy przebadano w co najmniej 21 powtórzeniach, korzystając z pełnego przebiegu pracy testu **cobas**® HSV 1 i 2 z użyciem pięciu serii odczynników testu **cobas**® HSV 1 i 2. Granica wykrywalności (LOD) dla tego testu została określona jako docelowe stężenie, które może zostać wykryte jako dodatnie w $\geq 95\%$ testowanych powtórzeń na podstawie wyników uzyskanych z użyciem serii o najniższej wydajności.

W badaniu czułości analitycznej przebadano szczepy MacIntyre wirusa HSV-1 oraz G wirusa HSV-2. Wartości LOD dla testu **cobas**® HSV 1 i 2 w przypadku tych izolatów zawiera Tabela 3.

Tabela 3: Granica wykrywalności (LOD) dla testu cobas® HSV 1 i 2

Organizm	Szczep	ATCC ID	Badanych stężeń	LOD (jednostki TCID ₅₀ /ml)
HSV-1	MacIntyre	VR-539	6	0,479
HSV-2	G	VR-734	6	0,112

Wykrywanie szczepów wirusa HSV-1 i HSV-2

Granice wykrywalności testu **cobas®** HSV 1 i 2 dla 4 szczepów wirusa HSV-1 (VR-260, VR-733, VR-735 i VR-1493) oraz 3 szczepów wirusa HSV-2 (VR-1779, VR-1781 i VR-540) zweryfikowano przez oznaczenie 40 powtórzeń na poziom przy kilku poziomach stężenia. Rozcieńczenia i próbki testowe przygotowano w podobny sposób, jak w przypadku badania granicy wykrywalności (LOD). Najniższe poziomy, w przypadku których odsetek trafień wynosił co najmniej 95%, zawiera Tabela 4 oraz Tabela 5.

Tabela 4: Granica wykrywalności (LOD) dla testu cobas® HSV 1 i 2 w przypadku szczepów wirusa HSV-1

Szczepy HSV-1	ATCC ID	Badanych stężeń	LOD (jednostki TCID ₅₀ /ml)
KOS	VR-1493	5	3,41
HF	VR-260	6	14,07
F	VR-733	5	5,20
MP	VR-735	4	0,04

Tabela 5: Granica wykrywalności (LOD) dla testu cobas® HSV 1 i 2 w przypadku szczepów wirusa HSV-2

Szczepy HSV-2	ATCC ID	Badanych stężeń	LOD (jednostki TCID ₅₀ /ml)
ATCC-2011-2	VR-1779	5	0,26
ATCC-2011-4	VR-1781	5	0,24
MS	VR-540	5	2,34

Precyzja

Wewnętrzne badania precyzji zostały przeprowadzone z użyciem wirusów HSV-1 i HSV-2 rozcieńczonych w matrycy symulującej warunki wymazu z okolicy anogenitalnej do stężeń poniżej granicy wykrywalności (LOD), w pobliżu wartości LOD oraz powyżej wartości LOD testu **cobas®** HSV 1 i 2. Przebadany został również poziom ujemny składający się wyłącznie z matrycy symulującej warunki wymazu z okolicy anogenitalnej. W badaniu wykorzystano trzy niepowtarzalne serie odczytników testu **cobas®** HSV 1 i 2 oraz trzy aparaty, wykonując w sumie 36 przebiegów w ciągu 12 dni. Opis paneli precyzji oraz wyniki badania zawiera Tabela 6. Wykonano analizę zmienności wartości Ct pochodzących z ważnych testów wykonanych z użyciem dodatnich członów panelu w stężeniach przekraczających wartość LOD. Doprowadziła ona do uzyskania ogólnych wartości CV (%) wynoszących 2,2% dla wartości Ct wirusa HSV-1 oraz 1,9% w przypadku wartości Ct wirusa HSV-2 (patrz Tabela 7 i Tabela 8).

Tabela 6: Wewnętrzne badanie dokładności: analiza odsetka trafień

Człon panelu	Stężenie		HSV-1 (n = 72)			HSV-2 (n = 72)		
	HSV-1	HSV-2	Wyniki dodatnie	Odsetek trafień	Górna granica 95% dwustronnego przedziału ufności	Wyniki dodatnie	Odsetek trafień	Górna granica 95% dwustronnego przedziału ufności
P1	Ujemne	Ujemne	0	0%	5%	0	0%	5%
P2	< LOD	< LOD	36	50%	62%	40	56%	67%
P3	~ LOD	Ujemne	72	100%	100%	0	0%	5%
P4	Ujemne	~ LOD	0	0%	5%	71	99%	100%
P5	~3 x LOD	~ LOD	72	100%	100%	72	100%	100%
P6	~ LOD	~ 3 x LOD	72	100%	100%	72	100%	100%

Tabela 7: Analiza czynników zmienności dla panelu precyzji przy 3-krotności granicy wykrywalności (LOD)

Docel. typ	Poziom HSV	Średnia wartość Ct	Czynniki zmienności/procent udziału w wyniku całkowitym					
			Seria	Wielkość zestawu	Aparat	Przebieg/dzień	Losowe	Razem
HSV-1	~ 3 x LOD	37,4	0	0,06	0	0,355	0,289	0,704
			0%	8,60%	0%	50,40%	41,10%	100%
HSV-2	~ 3 x LOD	38,2	0,035	0	0,049	0,102	0,345	0,53
			6,50%	0%	9,10%	19,30%	65,00%	100%

Tabela 8: Odchylenia standardowe oraz współczynniki zmienności (%) analizy dla panelu precyzji przy 3-krotności granicy wykrywalności (LOD)

Docel. typ	Liczba	Średnia wartość Ct	Czynniki odchylenia standardowego/CV (%)					Razem
			Seria	Wielkość zestawu	Aparat	Przebieg/dzień	Losowe	
HSV-1	72	37,4	0	0,245	0	0,595	0,538	0,839
			0%	0,70%	0%	1,60%	1,40%	2,20%
HSV-2	72	38,2	0,186	0	0,22	0,32	0,587	0,728
			0,50%	0%	0,60%	0,80%	1,50%	1,90%

Inhibicja kompetycyjna

Skonstruowano panele z użyciem wirusa HSV-1 w stężeniu ~ 3 x LOD (granica wykrywalności) i kompetycyjnego wirusa HSV-2 w stężeniu ~ 300 x LOD testu **cobas**® HSV 1 i 2 i na odwrót. Stukrotnie wyższe stężenie wirusa HSV-1 nie miało wpływu na wykrywanie wirusa HSV-2 przy stężeniu ~ 3 x LOD, a stukrotnie wyższe stężenie wirusa HSV-2 nie miało wpływu na wykrywanie wirusa HSV-1 przy stężeniu ~ 3 x LOD.

Swoistość analityczna

W celu przeprowadzenia oceny swoistości analitycznej testu **cobas**® HSV 1 i 2 wykonano testy z użyciem następujących paneli organizmów: 1) 71 bakterii, grzybów i wirusów, które mogą się znajdować w próbkach wymazu z okolicy anogenitalnej (Tabela 9), 2) komórki ludzkie (Tabela 9) oraz 3) wysokie miano wirusa HSV-1 lub HSV-2 (Tabela 9). Wszystkie organizmy, komórki ludzkie oraz wirusy HSV-1 i HSV-2 zostały dodane w ilości umożliwiającej uzyskanie co najmniej 1-krotności stężenia 10^6 j.*/ml z wyjątkiem *Treponema pallidum*; ludzkiego wirusa opryszczki typu 8, *Chlamydia trachomatis* serotyp H, *Mycoplasma genitalium* oraz *Mycoplasma hominis*, które zostały dodane w celu uzyskania niższych stężeń z powodu ograniczeń związanych ze stężeniem roztworu podstawowego. Wykonano testy z użyciem samych organizmów oraz komórek ludzkich w celu określenia swoistości analitycznej testu **cobas**® HSV 1 i 2 oraz przeprowadzono badania w obecności wirusów HSV-1 i HSV-2 w stężeniu $\sim 3 \times \text{LOD}$ w celu oceny potencjalnego wpływu organizmów i komórek ludzkich na wykrywanie wirusów HSV-1 i HSV-2 z użyciem testu **cobas**® HSV 1 i 2. Wyniki wskazały, że żaden z tych organizmów ani wysokie stężenie komórek ludzkich nie spowodowały uzyskania fałszywie dodatnich wyników przy braku sekwencji docelowych wirusów HSV-1 i HSV-2. Żaden z tych mikroorganizmów ani wysokie stężenie komórek ludzkich nie miały wpływu na wykrywanie sekwencji docelowych wirusów HSV-1 i HSV-2. Wysokie stężenie wirusa HSV-1 (1×10^6 cząstek wirusowych/ml) nie skutkowało uzyskaniem fałszywie dodatnich wyników dla wirusa HSV-2, a wysokie stężenie wirusa HSV-2 (1×10^6 cząstek wirusowych/ml) nie powodowało fałszywie dodatnich wyników dla wirusa HSV-1.

* Ilość wszystkich bakterii była określana w postaci jednostek tworzących kolonię (ang. Colony Forming Units, CFU) z wyjątkiem bakterii *Chlamydia trachomatis* serotyp H i *Chlamydia trachomatis* serotyp I, w przypadku których zastosowano określenie w postaci jednostek tworzących wtręty (ang. Inclusion Forming Unit, IFU); ilość bakterii *Toxoplasma gondii* oraz *Treponema pallidum* określono w postaci liczby kopii DNA, a bakterii *Trichomonas vaginalis* — w postaci liczby komórek. Ilość cytomegalowirusa (HHV5), ludzkiego wirusa opryszczki typu 6B szczep Z29, ludzkiego wirusa opryszczki typu 7 szczep SB, ludzkiego wirusa opryszczki typu 8, echowirusa typu 11, ludzkiego enterowirusa typu 71 oraz wirusa różyczki przedstawiono w postaci jednostek TCID₅₀; ilość wirusa HHV-6A szczep GS oraz wirusów HSV-1 i HSV-2 określono w postaci cząstek wirusowych, a wirusa HIV-1 szczep IIIB oraz wirusa HBV — w jednostkach międzynarodowych (IU). Ilość wirusa HIV-2 szczep NIH-Z, Epsteina-Barr (HHV4), ospy wietrznej i półpaśca (HHV3) oraz plazmidów HPV (HPV11, HPV16, HPV18, HPV06) przedstawiono w postaci kopii DNA. Ilość ludzkich jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (ang. Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) przedstawiono w postaci liczby komórek.

Tabela 9: Mikroorganizmy i komórki badane pod kątem swoistości analitycznej

Ludzki adenowirus typu 7	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Cytomegalowirus (HHV5)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	<i>Moraxella lacunata</i>
Wirus Epsteina–Barr (HHV4)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Wirus ospy wietrznej i półpaśca (HHV3)	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i> *
Ludzki wirus opryszczki typu 6A szczep GS	<i>Escherichia coli</i>	<i>Mycoplasma hominis</i> *
Ludzki wirus opryszczki typu 6B szczep Z29	<i>Chlamydia trachomatis</i> serotyp H*	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Ludzki wirus opryszczki typu 7 szczep SB	<i>Chlamydia trachomatis</i> serotyp I	<i>Neisseria meningitidis</i>
Ludzki wirus opryszczki typu 8*	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>
Echowirus 11	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
Enterowirus typu 71	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
HBV	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
HIV-1 szczep IIIB	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
HIV-2 szczep NIH-Z	<i>Enterococcus faecalis</i> vanB	<i>Streptococcus mitis</i>
HPV11	<i>Enterococcus faecium</i> vanA	<i>Streptococcus mutans</i>
HPV16	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
HPV18	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
HPV6	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
Wirus różyczki	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Treponema pallidum</i> *
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. ozaenae	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	PBMC (ludzki genomowy DNA)
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Wirus opryszczki typu 1
<i>Candida albicans</i>	<i>Mobiluncus curtisii</i> spp. <i>curtisii</i>	Wirus opryszczki typu 2
<i>Candida glabrata</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>	-

* Ludzki wirus opryszczki typu 8 badano przy stężeniu $1,3 \times 10^4$ jednostek TCID₅₀/ml; *Chlamydia trachomatis* serotyp H badano przy stężeniu $1,9 \times 10^4$ IFU/ml; *Mycoplasma genitalium* badano przy stężeniu $1,0 \times 10^5$ CFU/ml; *Mycoplasma hominis* badano przy stężeniu $1,5 \times 10^4$ CFU/ml; *Treponema pallidum* badano przy stężeniu $9,0 \times 10^4$ kopii/ml.

Substancje wpływające na wynik testu

Pod kątem potencjalnego wpływu na wyniki testu **cobas**® HSV 1 i 2 przebadano dwadzieścia często stosowanych produktów dostępnych bez recepty i leków przeciwwirusowych, jak również krew pełną, albuminę surowicy ludzkiej, mocz, kał i śluz. Wszystkie produkty dostępne bez recepty przebadano w stężeniach co najmniej równych oczekiwanym w przypadku pobierania próbek za pomocą wymazówki ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej (20 mg lub 40 mg w wymazie w przypadku ciał stałych i 100% pojemności wymazu w przypadku cieczy). Wszystkie leki przeciwwirusowe przebadano przy stężeniu wynoszącym 3-krotność wartości C_{max} w pobranych próbkach. Wirusy HSV-1 i HSV-2 zostały dodane w ilości umożliwiającej uzyskanie w przybliżeniu 3-krotności granicy wykrywalności (LOD) testu **cobas**® HSV 1 i 2 oraz wykorzystane jako typy docelowe w tych testach.

Nie zaobserwowano wpływu na wyniki testu w przypadku produktów dostępnych bez recepty z wyjątkiem kremu Vagisil Crème (zaobserwowany wpływ przy stężeniu 20 mg). Nie stwierdzono wpływu na wyniki testu w przypadku krwi pełnej do 40% pojemności wymazu; w przypadku śluzu nie zaobserwowano wpływu do 4,8 mg w wymazie; nie stwierdzono wpływu na wyniki testu w przypadku moczu do 100% pojemności wymazu; w przypadku kału nie zaobserwowano wpływu do 1,6 mg w wymazie, a w przypadku albuminy surowicy ludzkiej nie stwierdzono wpływu do 16 mg w wymazie. Podsumowanie tych wyników zawiera Tabela 10.

Tabela 10: Wyniki badania substancji wpływających na wynik testu

Substancja	Interpretacja
Krew pełna	Nie zaobserwowano wpływu do 40% pojemności wymazu
Śluz	Nie zaobserwowano wpływu do 4,8 mg w wymazie
Mocz	Nie zaobserwowano wpływu
Kał	Nie zaobserwowano wpływu do 1,6 mg w wymazie
Albumina surowicy ludzkiej	Nie zaobserwowano wpływu do 16 mg w wymazie
K-Y Brand Jelly (intymny żel nawilżający)	Nie zaobserwowano wpływu
Gynol II (żel antykoncepcyjny)	Nie zaobserwowano wpływu
Czopki YeastGard	Nie zaobserwowano wpływu
Monistat 1	Nie zaobserwowano wpływu
Monistat 3	Nie zaobserwowano wpływu
VagiStat 1	Nie zaobserwowano wpływu
Krem dopochwowy Clotrimazole	Nie zaobserwowano wpływu
Krem na hemoroidy Preparation H	Nie zaobserwowano wpływu
Lek na opryszczkę Abreva	Nie zaobserwowano wpływu
Lek na opryszczkę Releev	Nie zaobserwowano wpływu
Krem z acyklowirem	Nie zaobserwowano wpływu
Vagisil Crème	Obserwowano wpływ przy stężeniu 20 mg*
Higieniczna emulsja do mycia Balneol	Nie zaobserwowano wpływu do 20 mg*
Krem przeciwwiędrowy Vagicaïne	Nie zaobserwowano wpływu do 20 mg*
Płyn do irygacji VH Essentials	Nie zaobserwowano wpływu
Denavir	Nie zaobserwowano wpływu
Famcyklowir	Nie zaobserwowano wpływu
Walacyklowir	Nie zaobserwowano wpływu
Cidofowir	Nie zaobserwowano wpływu
Acyklowir	Nie zaobserwowano wpływu

* 20 mg to typowa ilość produktu w postaci stałej wchłanianego bezpośrednio przez wymazówkę FLOQ.

Skuteczność kliniczna z wykorzystaniem próbek klinicznych

Skuteczność testu **cobas®** HSV 1 i 2 została porównana z zatwierdzonym przez FDA i posiadającym oznakowanie CE najnowocześniejszym testem referencyjnym amplifikacji kwasów nukleinowych (NAAT). Od każdego pacjenta zakwalifikowanego do udziału w badaniu pobrano dwie próbki wymazu z okolicy anogenitalnej. Próbki do testu **cobas®** HSV 1 i 2 zostały pobrane z użyciem systemu MSwab Collection, Transport and Preservation, natomiast próbki do testu referencyjnego pobrano z użyciem systemu transportowego COPAN Universal Viral Transport.

Zebrano łącznie 370 wymazów ze zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej w kilku ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych i przeprowadzono oznaczenia z użyciem testu **cobas®** HSV-1 i 2 oraz testu referencyjnego. W teście **cobas®** HSV 1 i 2 stwierdzono 33 próbki z wynikiem dodatnim dla HSV-1 i 147 próbek z wynikiem dodatnim dla HSV-2 (częstość występowania: HSV-1 8,9%, HSV-2 39,7%). Dane dotyczące skuteczności testu **cobas®** HSV 1 i 2 oraz referencyjnego testu NAAT bez rozstrzygania niezgodności zawiera Tabela 11. Niezgodne wyniki pomiędzy testem **cobas®** HSV 1 i 2 oraz testem referencyjnym rozstrzygnięto w drodze sekwencjonowania. Po rozstrzygnięciu niezgodności oszacowano czułość i swoistość testu **cobas®** HSV 1 i 2, a wyniki zawiera Tabela 12.

Tabela 11: Test **cobas®** HSV 1 i 2 oraz test referencyjny Nucleic Acid Test (NAAT)

HSV-1		Test referencyjny NAAT		
		Dodatni	Ujemny	Razem
cobas® HSV 1 i 2	Dodatni	31	2	33
	Ujemny	1	336	337
	Razem	32	338	370
		Wartość szacunkowa	Dolna granica 95% jednostronnego przedziału ufności	
Odsetek zgodności wyników dodatnich		96,9%	86,0%	
Odsetek zgodności wyników ujemnych		99,4%	98,1%	

HSV-2		Test referencyjny NAAT		
		Dodatni	Ujemny	Razem
cobas® HSV 1 i 2	Dodatni	127	20	147
	Ujemny	0	223	223
	Razem	127	243	370
		Wartość szacunkowa	Dolna granica 95% jednostronnego przedziału ufności	
Odsetek zgodności wyników dodatnich		100%	97,7%	
Odsetek zgodności wyników ujemnych		91,8%	88,3%	

Tabela 12: Test cobas® HSV-1 i 2 oraz test referencyjny Nucleic Acid Test (NAAT) po rozstrzygnięciu niezgodności

HSV-1		Test referencyjny NAAT		
		Dodatni	Ujemny	Razem
cobas® HSV 1 i 2	Dodatni	32	1	33
	Ujemny	0	337	337
	Razem	32	338	370
		Wartość szacunkowa	Dolna granica 95% jednostronnego przedziału ufności	
Czułość*		100%	91,1%	
Swoistość*		99,7%	98,6%	

HSV-2		Test referencyjny NAAT		
		Dodatni	Ujemny	Razem
cobas® HSV 1 i 2	Dodatni	141	5	146
	Ujemny	0	223	223
	Razem	141	228	369**
		Wartość szacunkowa	Dolna granica 95% jednostronnego przedziału ufności	
Czułość*		100%	97,9%	
Swoistość*		97,8%	95,4%	

* sekwencjonowanie przeprowadzono jedynie w odniesieniu do próbek o rozbieżnych wynikach w celu rozstrzygnięcia niezgodności.

** jedną próbkę z rozbieżnym wynikiem, w przypadku której nie były dostępne dane z sekwencjonowania, wykluczono z analizy.

Na podstawie oszacowań dotyczących czułości i swoistości po rozstrzygnięciu niezgodności za pomocą sekwencjonowania obserwowane wartości predykcyjne wyniku dodatniego testu **cobas®** HSV 1 i 2 dla próbek badanych to 97,0% w przypadku HSV-1 i 96,8% w przypadku HSV-2; obserwowane wartości predykcyjne wyniku ujemnego to 100% dla HSV-1 i HSV-2.

Dodatkowe informacje

Najważniejsze cechy oznaczenia

Rodzaj próbki	Próbki zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej
Wymagana ilość próbki	1,6 ml podłoża MSwab w fiolce pierwotnej, do wykonania testu cobas® HSV 1 i 2 wymagane jest co najmniej 700 µl próbki.
Czas trwania testu	Wyniki są dostępne w ciągu 2,5 godziny po umieszczeniu próbek w systemie (1–22 próbek).
Czułość analityczna	0,479 jednostki TCID ₅₀ /ml dla HSV-1 (szczep MacIntyre, ATCC VR-539); 0,112 jednostki TCID ₅₀ /ml dla HSV-2 (szczep G, ATCC VR-734)
Swoistość	Nie stwierdzono reaktywności krzyżowej ze 71 blisko spokrewnionymi organizmami lub organizmami występującymi typowo w próbkach zmian chorobowych w okolicy anogenitalnej. Nie stwierdzono fałszywie dodatnich wyników dla HSV-2 w obecności wirusa HSV-1 w stężeniu 1×10^6 cząstek wirusowych/ml; nie stwierdzono fałszywie dodatnich wyników dla HSV-1 w obecności wirusa HSV-2 w stężeniu 1×10^6 cząstek wirusowych/ml.
Reprezentatywność	Przebadano 5 szczepów wirusa HSV-1 i 4 szczepy wirusa HSV-2

Oznaczenia

Na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR stosuje się następujące oznaczenia.

Tabela 13: Oznaczenia stosowane na etykietach produktów diagnostycznych Roche PCR

Age/DOB	Wiek lub data urodzenia		Wyrób nieprzeznaczony do testów przy pacjencie	QS IU/PCR	IU QS na reakcję PCR, użyć jednostek międzynarodowych (IU) QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.
	Oprogramowanie pomocnicze		Wyrób nieprzeznaczony do samodzielnego testowania	SN	Numer seryjny
Assigned Range [copies/mL]	Przypisany zakres (kopie/ml)		Dystrybutor (Uwaga: pod symbolem może być wskazany właściwy kraj/region.)	Site	Ośrodek
Assigned Range [IU/mL]	Przypisany zakres (IU/ml)		Nie używać powtórnie	Procedure Standard	Procedura standardowa
EC REP	Autoryzowany Przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej		Kobieta	STERILE EO	Produkt sterylizowany tlenkiem etylenu
BARCODE	Arkusze kodów kreskowych		Wyłącznie do oceny działania w badaniach IVD		Przechowywać z dala od światła
LOT	Kod partii	GTIN	Numer globalny jednostki handlowej		Przestrzegać zakresu temperatury
	Zagrożenie biologiczne		Importer		Plik definicji testów
REF	Numer katalogowy	IVD	Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>		Tą stroną do góry
	Oznaczenie zgodności CE — wyrób ten jest zgodny z obowiązującymi wymogami dotyczącymi oznaczenia CE dla wyrobu medycznego do diagnostyki <i>in vitro</i>	LLR	Dolna granica przypisanego zakresu	Procedure UltraSensitive	Procedura ultraczuła
Collect Date	Data pobrania		Mężczyzna	UDI	Niepowtarzalny kod identyfikacyjny wyrobu
	Sprawdź w instrukcji użytkowania		Wytwórca	ULR	Górna granica przypisanego zakresu
	Zawartość wystarczająca na <n> testów	CONTROL -	Kontrola ujemna	Urine Fill Line	Linia napełniania moczem
CONTENT	Zawartość zestawu		Wyrób niejadalny	Rx Only	Tylko Stany Zjednoczone: prawo federalne zezwala na sprzedaż tego wyrobu wyłącznie lekarzowi lub na zamówienie takiego lekarza.
CONTROL	Próba kontrolna		Nazwisko pacjenta		Termin przydatności
	Data produkcji		Numer pacjenta		
	Wyrób do testów przy pacjencie		Rozerwać tutaj		
	Wyrób do samodzielnego testowania	CONTROL +	Kontrola dodatnia		
		QS copies / PCR	Kopie QS na reakcję PCR, użyć kopii QS na reakcję PCR w obliczeniach wyników.		

Pomoc techniczna

W celu uzyskania wsparcia (pomocy) technicznego należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Wytwórca i importer

Tabela 14 Wytwórca i importer



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

Wyprodukowano w Stanach Zjednoczonych



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Znaki towarowe i patenty

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

Prawo autorskie

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Piśmiennictwo

1. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):737-763; quiz 764-766.
2. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-2137.
3. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect*. 2007;83(1):16-22.
4. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-973.
5. Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(15):456-459.
6. Langenberg AG, Corey L, Ashley RL, Leong WP, Straus SE. A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. Chiron HSV vaccine study group. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1432-1438.
7. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1444-1449.
8. Engelberg R, Carrell D, Krantz E, Corey L, Wald A. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*. 2003;30(2):174-177.
9. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med*. 1994;121(11):847-854.
10. Ryan C, Kinghorn G. Clinical assessment of assays for diagnosis of herpes simplex infection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6(5):767-775.
11. Scoular A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect*. 2002;78(1):21-25.
12. Strick LB, Wald A. Diagnostics for herpes simplex virus: is PCR the new gold standard? *Mol Diagn Ther*. 2006;10(1):17-28.
13. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93(1):125-128.
14. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 5th edition. Revised December 2009.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. CLSI document M29-A3 Villanova, PA. Approved guideline-third edition. 2005.
16. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations. 48th edition. 2007.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Viral Culture. CLSI document M41-A Wayne, PA. Approved guideline. 2006.

Wersja dokumentu

Informacje dotyczące wersji dokumentu	
Doc. Rev. 4.0 02/2024	Informacje dotyczące zagrożeń związanych z zestawami Lysis Kit 1 zostały zaktualizowane. Zaktualizowano sekcję Znaki towarowe i patenty oraz link. Zaktualizowano zapis marki cobas® . W razie jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt z lokalnym przedstawicielem Roche.
Doc. Rev. 5.0 08/2024	Zaktualizowano informacje dotyczące zagrożeń ze strony zestawów Wash Buffer Kit. Zaktualizowano oświadczenie o właściwym organie. Zaktualizowano informacje dotyczące zagrożeń ze strony zestawów do przygotowywania próbek. Usunięto symbol „Rx Only” z pierwszej strony. Zaktualizowano stronę z ujednoliconymi symbolami. W razie jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt z lokalnym przedstawicielem Roche.

Podsumowanie sprawozdania na temat bezpieczeństwa i parametrów działania można znaleźć pod następującym linkiem: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>