

cobas[®] CMV

**Kvantitativ nukleinsyretest
for bruk på cobas[®] 4800 System**

For bruk til *in vitro*-diagnostikk

cobas[®] CMV	120 Tests	P/N: 07865970190
cobas[®] CMV Control Kit	10 Sets	P/N: 07865988190
cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 2	240 Tests	P/N: 06979513190
	960 Tests	P/N: 06979521190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests	P/N: 05235863190
	960 Tests	P/N: 05235871190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 2	240 Tests	P/N 06979530190
	960 Tests	P/N 06979548190

INNHALDSFORTEGNELSE

Tiltenkt bruk

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn	4
Begrunnelse for CMV-NAT-testing	5
Forklaring av testen	5
Testprinsipper	5

Materiell og reagenser

Reagenser	6
Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser	11
Ytterligere materiell som kreves	11
Instrumentering og programvare som kreves, men som ikke medfølger	11
Prøverør som støttes	12

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler	13
God laboratoriepraksis	14
Håndtering av reagenser	14
Kontaminering	14
Integritet	15
Kassering	15
Søl og rengjøring	15

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

Prøvetaking	16
Prøvestabilitet under transport og oppbevaring	16

Bruksanvisning

Testkjøring	17
Størrelse på analyseserier	17
Arbeidsflyt	18

Resultater

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater	20
Tolkning av kontrollresultat	20
Tolkning av resultater	21
Liste over flagg	22
Testens begrensninger	23

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelseegenskaper.....	24
Deteksjonsgrense (LoD).....	24
WHO International Standard.....	24
Lineært område	24
Presisjon innen laboratoriet.....	26
Verifisering av genotype.....	26
Verifisering av deteksjonsgrensen for glykoprotein B-genotype gB-2, gB-3 og gB-4	26
Verifisering av linearitetsområde for glykoprotein B-genotype gB-2, gB-3 og gB-4.....	27
Verifisering for legemiddelresistent CMV-prøve.....	27
Verifisering av deteksjonsgrensen for legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot foscarnet eller ganciklovir, valganciklovir og cidofovir).....	27
Verifisering av linearitetsområde for legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot foscarnet eller ganciklovir, valganciklovir og cidofovir).....	27
Analytisk spesifisitet.....	28
Analytisk spesifisitet – interfererende substanser.....	28
Systemfeil.....	29
Krysskontaminering.....	29

Evaluering av klinisk ytelse

Metodekorrelasjon	30
Spesifisitet.....	30

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner.....	31
Symboler.....	32
Teknisk support.....	33
Produsent og importør	33
Varemerker og patenter	33
Copyright.....	33
Referanser.....	34
Dokumentrevisjon	36

Tiltenkt bruk

cobas® CMV er en *in vitro*-nukleinsyreamplifikasjonstest for kvantitativ måling av cytomegalovirus-DNA (CMV-DNA) i humant EDTA-plasma. **cobas® CMV** skal brukes som et hjelpemiddel for diagnostisering og behandling av CMV hos organtransplanterte pasienter og pasienter som har fått transplantasjon av hematopoietiske stamceller. Testen kan brukes i disse populasjonene for å vurdere behovet for å starte antiviral behandling. Hos pasienter som får anti-CMV-behandling, kan serielle DNA-målinger brukes for å vurdere viral respons på behandlingen. Resultatene fra **cobas® CMV** må tolkes i sammenheng med alle relevante kliniske funn og laboratoriefunn.

Oppsummering og forklaring av testen

Bakgrunn

Humant cytomegalovirus (CMV) er et humant viruspatogen som tilhører herpesvirusfamilien og finnes over hele verden.^{1,2} Hos immunkompetente verter er infeksjon med CMV ofte asymptomatisk, men primær infeksjon kan fremstå som et akutt mononukleoselignende syndrom. Når en person først er infisert med CMV, vil det vanligvis vare hele livet som en latent infeksjon som kan reaktiveres sporadisk. Mononukleære celler fra perifert blod i den myeloide linjen (men ikke lymfocytter) og endotelceller ser ut til å være de mest fremtredende stedene for CMV-infeksjon.³ CMV forblir i et latent stadium i monocytter/makrofager hos mennesker.² Latent infiserte personer kan spre viruset asymptomatisk via kroppsvæsker (f.eks. urin, spytt) og på den måten infisere andre. Personer med svekket immunforsvar, deriblant nyfødte, transplanterte pasienter og AIDS-pasienter, har høy risiko for å utvikle alvorlige primære CMV-infeksjoner eller reaktivere latente CMV-infeksjoner, noe som kan medføre en økt sykdoms- og dødelighetsrate.⁴ Alvorlige manifestasjoner av CMV-sykdom omfatter retinit, polyradikulopati, gastroenteritt, hepatitt, encefalitt, øsofagitt, enterokolitt, pankreatitt, nefritt, avvisning av donororgan, pneumonitt og CMV-virussyndrom.^{2,5,6}

Eksisterende kunnskap om klinisk relevante terskler for utvikling av CMV-sykdom er basert på flere ulike studier, og det er brukt ulike teknologier, studiepopulasjoner og endepunkter.⁷⁻¹⁴ Høye virusmengder er generelt tett forbundet med økt risiko for å utvikle CMV-sykdom. Forholdet mellom viremi og sykdom er sigmoidalt, dvs. at risikoen for å utvikle CMV-sykdom øker betydelig etter at en CMV-virusmengde når en "kritisk terskel". Da en laboratorieutviklet CMV-DNA-analyse for fullblod ble brukt til å teste levertransplanterte pasienter, var for eksempel den kritiske terskelen $\geq 5 \log_{10}$ kopier/ml CMV-DNA.¹² Hos pasienter med HIV/AIDS er det korrelasjon mellom nivåene av CMV-DNA og risikoen for CMV-sykdom og total dødelighet.¹³⁻¹⁸

Eksisterende laboratorieutviklede metoder for kvantitering av CMV-DNA begrenses imidlertid av en mangel på standardiserte resultater, noe som kan føre til en høy grad av variabilitet mellom laboratorier og analyser.¹⁷ Validering av reproduserbarheten for CMV-DNA-virusmengde er avgjørende for å sikre konsekvente resultater ved behandling av pasienter med CMV-sykdom. Gjeldende retningslinjer basert på presisjonen til PCR-tester tyder på at endringene i serielle målinger av virusmengde bør være minst tredoblet ($0,5 \log_{10}$ kopier/ml) for å representere biologisk viktige endringer. Siden variabiliteten er størst i lave konsentrasjoner, er det mulig at endringene i virusmengde må være mer enn femdoblet ($0,7 \log_{10}$ kopier/ml) når verdiene er nær analysens nedre kvantiteringsgrense, for å kunne anses som signifikant.^{9,19}

Selv om den eksakte terskelen fortsatt er usikker grunnet variabilitet fra analyse til analyse, ser konseptet med den kritiske terskelen fortsatt ut til å være gyldig. Den er rapportert i langtidsstudier av det naturlige forløpet og viser at høyere virusmengder samsvarer med økt risiko for å utvikle CMV-sykdom.⁷⁻¹² En studie som brukte COBAS® AMPLICOR CMV MONITOR-testen (CACM Test, statusen kun til forskningsbruk i USA og CE-IVD-godkjent), fastslo en cutoff-verdi for å forutsi sykdom på mellom 2000 og 5000 kopier/ml hos CMV-seropositive levertransplantasjonspasienter.⁸

Begrunnelse for CMV-NAT-testing

Laboratoriemetoder som brukes til å diagnostisere disseminert infeksjon og aktiv visceral sykdom forårsaket av humant CMV, omfatter isolering av virus ved dyrkning fra leukocytter fra perifert blod (PBL), histologi av biopsier, serologiske metoder, måling av pp65-antigen og deteksjon av CMV-DNA ved hjelp av polymerasekjedereaksjon (PCR).¹⁸ Serologi hjelper bare til å finne ut om en pasient tidligere har vært infisert med CMV og har risiko for reaktivering. Dyrkningsmetoder har dårlig prediktiv verdi, tar mer enn 48 timer å gjennomføre og har begrenset nytteverdi for pasienter med svekket immunforsvar. pp65-antigenemianalysen er arbeidskrevende og krever at blodet behandles innen 6 timer etter prøvetaking, fordi antigenivået synker ved lagring.²⁰ pp65-analysen er også vanskelig å utføre på pasienter med nøytropeni. Direkte deteksjon av CMV-DNA med f.eks. sanntids-PCR-metoder kan gi et resultat over et stort dynamisk område, presisjon og høy sensitivitet.

Forklaring av testen

cobas® CMV er en kvantitativ test som kjøres på **cobas® 4800**-systemet. **cobas® CMV** gjør det mulig å detektere og kvantifisere CMV-DNA, sporbart til WHO's første internasjonale HCMV standard, i EDTA-plasma fra infiserte pasienter. Virusmengden kvantiteres i forhold til en non-CMV-DNA kvantiteringsstandard (DNA QS), som tilsettes i hver prøve under prøveprosessering. DNA QS overvåker også hele prøveprepareringen og PCR-amplifikasjonsprosessen. I tillegg bruker testen tre eksterne kontroller: en høytiter positiv kontroll, en lavtiter positiv kontroll og en negativ kontroll. Den høye positive og den lave positive eksterne kontrollen produseres ved fortynning fra stammateriale med en titer som kan spores til WHO's internasjonale standard for CMV. Hver amplifikasjons-/deteksjonskitlot kalibreres og kan spores til WHO's internasjonale standard for CMV.

Testprinsipper

cobas® CMV er basert på helautomatisk prøvepreparering (nukleinsyreekstraksjon og rensing) etterfulgt av PCR-amplifikasjon og deteksjon. **cobas® 4800**-systemet består av **cobas® x 480**-instrumentet og **cobas® z 480**-analysatoren. Automatisk databehandling utføres av **cobas® 4800**-programvaren som tilordner testresultater for alle tester som enten "Target not detected", < LLoQ (under nedre kvantiteringsgrense), > ULoQ (over øvre kvantiteringsgrense) eller "CMV DNA detected" (CMV-DNA detektert), en verdi i det lineære området $LLoQ \leq x \leq ULoQ$. Resultatene kan vises direkte på systemskjermen, eksporteres eller skrives ut som en rapport.

Nukleinsyrer fra pasientprøver, eksterne kontroller og tilsatte lambda-DNA-molekyler (DNA QS-molekyler) blir ekstrahert samtidig. Virusnukleinsyrene blir frigjort ved å tilsette proteinase og lyseringsreagens i prøven. De frigjorte nukleinsyrene bindes til silikaoverflaten på de tilsatte magnetiske glasspartiklene. Ubundne substanser og urenheter, som denaturerte proteiner, cellerester og potensielle PCR-hemmere, fjernes under de påfølgende vasketrinnene, og rensede nukleinsyrer elueres fra de magnetiske glasspartiklene med elueringsbuffer ved høy temperatur.

Målnukleinsyren amplifiseres selektivt fra prøven ved bruk av målvirusspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fra høykonserverte regioner av CMV-DNA-polymerasegenet (UL54). DNA QS amplifiseres selektivt ved bruk av sekvensspesifikke oppstrøms- og nedstrømsprimere som er utvalgt fordi de ikke har noen homologi med CMV-genomet. Et termostabilt DNA-polymeraseenzym brukes til amplifikasjon. Mål- og DNA QS-sekvensene amplifiseres samtidig ved bruk av en universell PCR-amplifikasjonsprofil med forhåndsdefinerte temperaturtrinn og antall sykluser. Master Mix inneholder deoksyridintrifosfat (dUTP) i stedet for deoksytymidintrifosfat (dTTP), som inngår i det nylig syntetiserte DNA-et (amplikon). Eventuelle kontaminerende amplikon fra tidligere PCR-kjøringer elimineres av AmpErase-enzymet, som er inkludert i PCR-blanding, under temperaturøkningen i det første varmetrinnet.²¹⁻²³ Det nydannede amplikonet blir imidlertid ikke eliminert, siden AmpErase-enzymet blir inaktivert når det eksponeres for temperaturer over 55 °C.

cobas® CMV Master Mix inneholder én deteksjonsprobe som er spesifikk for CMV-målsekvensen, samt én for DNA QS. Probene er merket med målspesifikke rapporteringsfluoroforer, som muliggjør samtidig deteksjon av CMV-mål og DNA QS i to ulike deteksjonskanaler.^{24, 25} Når de intakte probenes fluorescenssignaler ikke er bundet til målsekvensen, undertrykkes de av en slukkerfluorofor. Under PCR-amplifikasjonstrinnet hybridiseres probene til det spesifikke enkelttrådet DNA-templatet, slik at proben splittes av 5'-til-3'-nukleaseaktiviteten til DNA-polymerasen. Dette fører til at rapporterings- og slukkerfluoroforene separeres og at det genereres et fluorescenssignal. Ved hver PCR-syklus blir det generert stadig flere splittede prober, og det samlede signalet for rapporteringsfluoroforen økes samtidig. Sanntids-deteksjon og differensiering av PCR-produkter oppnås ved å måle fluorescensen fra de frigjorte rapporteringsfluoroforene for virusmålene og DNA QS.

Materiell og reagenser

Reagenser

Alle uåpnede reagenser og kontroller skal oppbevares som anbefalt i tabellen Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser.

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® CMV 120 tester (P/N: 07865970190)	MMX R1 (cobas® Master Mix-reagens 1) Manganacetat, kaliumhydroksid, < 0,1 % natriumazid	10 × 1,75 ml	N/A
	CMV MMX R2 (cobas® CMV Master Mix-reagens 2) Trisinbuffer, kaliumacetat, 18 % dimetylsulfoksid, glyserol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % oppstrøms og nedstrøms CMV-primere, < 0,01 % kvantiteringsstandard oppstrøms- og nedstrømsprimere, < 0,01 % fluoroformerte oligonukleotidprober spesifikke for CMV og kvantiteringsstandard, < 0,01 % oligonukleotidaptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymerase (mikrobiell), < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N- glykosylase) (mikrobiell), < 0,1 % natriumazid	10 × 0,5 ml	N/A
	DNA QS (cobas® DNA kvantiteringsstandard) Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % non- CMV-DNA-konstruksjon som inneholder non- CMV-primerbindingsregion og en unik proberegion (ikke-infeksiøs DNA), 0,002 % Poly rA RNA (syntetisk), < 0,1 % natriumazid	10 × 1,75 ml	N/A

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® CMV Control Kit 10 sett (P/N: 07865988190)	CMV L(+)C (cobas® CMV lav positiv kontroll) < 0,001 % syntetisk (plasmid) CMV-DNA innkapslet i Lambda-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HCV, antistoff mot HIV-1/2, HBsAg, antistoff mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA, HBV-DNA, HEV-RNA, WNV-RNA og CMV-DNA ikke detekterbart med PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske	10 × 0,75 ml	  ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg.
	CMV H(+)C (cobas® CMV høy positiv kontroll) < 0,001 % høytitret syntetisk (plasmid) CMV-DNA innkapslet i Lambda-bakteriofagbelagt protein, normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HCV, antistoff mot HIV-1/2, HBsAg, antistoff mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA, HBV-DNA, HEV-RNA, WNV-RNA og CMV-DNA ikke detekterbart med PCR-metoder 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske	10 × 0,75 ml	
	(-)C2 (cobas® negativ kontroll 2) Normalt humant plasma, ikke-reaktivt med lisensierte tester for antistoff mot HCV, antistoff mot HIV-1/2, HBsAg, antistoff mot HBc; HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA, HBV-DNA, HEV-RNA, WNV-RNA og CMV-DNA ikke detekterbart med PCR-metoder < 0,1 % ProClin® 300 konserveringsvæske	10 × 0,75 ml	

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 tester (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagen 2) Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	10 × 8 ml	I/R
	EB 2 (cobas® 4800 elueringsbuffer 2) Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	10 × 17 ml	

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 tester (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP-reagen 2) Magnetiske glasspartikler, Tris-buffer, 0,1 % metyl-4-hydroksybenzoat, < 0,1 % natriumazid	10 × 16 ml	I/R
	EB 2 (cobas® 4800 elueringsbuffer 2) Tris-buffer, 0,2 % metyl-4-hydroksybenzoat	10 × 17 ml	
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 tester (P/N: 05235863190)	WB Natriumsitratdihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl ^b	10 × 55 ml	 ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 26172-54-3 2-metyl-2H-isotiazol-3-on-hydroklorid
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 tester (P/N: 05235871190)	WB Natriumsitratdihydrat, 0,05 % N-metylisotiazolon-HCl ^b	10 × 200 ml	 ADVARSEL H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P272: Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. P280: Bruk vernehansker. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P362 + P364: Tilsølte klær må fjernes og vaskes før de brukes på nytt. P501: Innhold/holder leveres til et godkjent avfallsanlegg. 26172-54-3 2-metyl-2H-isotiazol-3-on-hydroklorid

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer.^b Farlig stoff.

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per kit	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 tester (P/N: 06979530190)	P 2 (cobas® 4800 protease 2) Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase	10 × 1,0 ml	 FARE H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H334: Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P280: Bruk vernehansker. P284: Åndedrettsvern skal benyttes. P304 + P340: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P342 + P311: Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i> -serin
	LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffer 2) 43 % (vekt/vekt) guanidintiocyanat, 5 % (vekt/volum) polidokanol, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol, dihydro-natriumsitrat	10 × 27 ml	 FARE H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer.

Kit	Komponenter og reagensingredienser	Mengde per test	Sikkerhetssymbol og advarsel ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 tester (P/N: 06979548190)	P 2 (cobas® 4800 protease 2) Tris-buffer, < 0,05 % EDTA, kalsiumklorid, kalsiumacetat, 8 % (vekt/volum) proteinase	10 × 1,0 ml	 FARE H317: Kan utløse en allergisk hudreaksjon. H334: Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding. P261: Unngå innånding av tåke eller damp. P280: Bruk vernehansker. P284: Åndedrettsvern skal benyttes. P304 + P340: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. P333 + P313: Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. P342 + P311: Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. 39450-01-6 Proteinase, <i>Tritirachium album</i>-serin
	LYS 2 (cobas® 4800 lyseringsbuffer 2) 43 % (vekt/vekt) guanidintiocyanat, 5 % (vekt/volum) polidokanol, 2 % (vekt/volum) ditiotreitol, dihydro-natriumsitrat	10 × 84 ml	 FARE H302: Farlig ved svelging. H314: Gir alvorlige etseskader på hud og øyne. H411: Giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann. EUH032: Ved kontakt med syre utvikles meget giftig gass. EUH071: Etsende for luftveiene. P273: Unngå utslipp til miljøet. P280: Benytt vernehansker/verneklær/øyevern/ansiktsvern/hørselvern. P303 + P361 + P353: VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll huden med vann. P304 + P340 + P310: VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende har en stilling som letter åndedrettet. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P305 + P351 + P338 + P310: VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. Kontakt umiddelbart et GIFTINFORMASJONSSENTER/en lege. P391: Samle opp spill. 593-84-0 Guanidiniumthiocyanat 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol

^a Merking av produktsikkerhet følger primært EUs GHS-retningslinjer.

Krav til oppbevaring og håndtering av reagenser

Reagens	Oppbevaringstemperatur	Oppbevaringstid
cobas® CMV	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® CMV Control Kit*	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15–25 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato
cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2–8 °C	Stabil frem til angitt utløpsdato

* Oppbevar Control Kit-boksen stående

Ikke frys reagenser.

Ytterligere materiell som kreves

Materiell	P/N
Ekstraksjonsplate (dypbrønn), 2,0 ml for cobas® 4800-systemet	06884008001
AD-plate (mikrobrønn), 0,3 ml for cobas® 4800-systemet	05232724001
Forseglingsfilmapplikator	04900383001
CORE-spisser, 1000 µl, stativ med 96	04639642001
200 ml reagensreservoar	05232759001
50 ml reagensreservoar	05232732001
Holder med 24 posisjoner	04639502001
Holder med 32 posisjoner	04639529001
Pose for fastavfall	05530873001 (liten) eller 04691989001 (stor)
Hamilton STAR plastsjakt	04639669001
Engangshansker, uten pudder	Alle engangshansker uten pudder kan brukes.
Vortexmikser (enkeltrør)	Alle vortexmikserne kan brukes.
Sentrifuge med svingrotor med minimum RCF av 1500	Alle egnede sentrifuger kan brukes.

Hvis du ønsker mer informasjon om materiell som selges separat, kan du ta kontakt med din lokale Roche-representant.

Instrumentering og programvare som kreves, men som ikke medfølger

Nødvendig instrumentering og programvare som ikke medfølger
cobas® 4800 System cobas® x 480-instrument cobas® z 480-analysator kontrollenhet
cobas® 4800 System-applikasjonsprogramvare (Core) versjon 2.2 eller nyere
cobas® 4800 System cobas® CMV AP v1.2.0 eller nyere

Merk: Kontakt din lokale Roche-representant for en detaljert liste over hvilke prøverack, spissrack, reagensrack og plateholdere som kan brukes på instrumentene.

Prøverør som støttes

Testen kan brukes med vanlige primær- og sekundærprøverør.

Følgende prøverør støttes:

Primærrør (prosesseringsvolum 400 µl)

Nominell diameter (mm)	Prøveinnmatingsvolum – behandlet (sentrifugert) fullblod	EDTA-plasmarør
11–14	1800 µl eller mer	Med eller uten gel
14,5–16	Mer enn 4000 µl	Med eller uten gel

Kontakt din lokale Roche-representant for informasjon om bestilling av spesifikke prøverør, og minimum prøveinnmatingsvolum for spesifikke primærrør.

Sekundærrør (prosesseringsvolum 400 µl)

Nominell diameter (mm)	Prøveinnmatingsvolum
11–16	1000 µl eller mer (spesifikke sekundærrør har et minimum innmatingsvolum på mindre enn 1000 µl)

Kontakt din lokale Roche-representant for informasjon om bestilling av spesifikke prøverør, og minimum prøveinnmatingsvolum for spesifikke sekundærrør.

Krav til oppbevaring og håndtering

Advarsler og forholdsregler

Som med alle laboratorieprosedyrer er god laboratoriepraksis essensielt for å sikre optimal ytelse for denne analysen. På grunn av testens høye analytiske sensitivitet, må det utvises varsomhet for å sikre at reagenser, prøver og amplifikasjonsblandinger ikke kontamineres.

- Kun for bruk til *in vitro*-diagnostikk.
- **cobas® CMV** er ikke evaluert for bruk som screeningtest for tilstedeværelse av CMV i blod eller blodprodukter.
- Alle pasientprøver må håndteres som infeksjøs, og gode laboratorierutiner må følges. Disse er beskrevet i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories og i CLSI-dokumentet M29-A4.^{26, 27} Kun personell som har opplæring i håndtering av smittefarlig materiale og bruken av **cobas® CMV** og **cobas® 4800**-systemet, skal utføre denne prosedyren.
- Alt materiale med human opprinnelse skal betraktes som potensielt infeksjøs, og det skal håndteres i samsvar med universelle forholdsregler. **cobas® CMV Control Kit** inneholder plasma med opprinnelse i humant blod. Kildematerialet er testet med godkjente antistofftester og har vist seg å være ikke-reaktivt for antistoffer mot HCV, antistoffer mot HIV-1/2, HBsAg og antistoffer mot HBc. Testing av normalt humant plasma med PCR-metoden viste heller ikke noe detekterbart HIV-1-RNA (gruppe M og O), HIV-2-RNA, HCV-RNA, HBV-DNA, HEV-RNA, WNV-RNA eller CMV-DNA. Ingen kjente testmetoder kan garantere helt at produkter fra humant blod ikke vil kunne overføre infeksjøs agens.
- Unngå at MGP eksponeres for magnetiske felter.
- **Ikke frys fullblod eller prøver som har vært oppbevart i primærrør.**
- Bruk kun medfølgende eller spesifiserte forbruksartikler for å sikre optimal testytelse.
- Sikkerhetsdatablad (SDS) er tilgjengelig fra ditt lokale Roche kontor på forespørsel.
- Følg angitte prosedyrer og retningslinjer nøye for å sikre at testen utføres korrekt. Eventuelle avvik fra prosedyrene og retningslinjene kan påvirke testytelsen, slik at den ikke blir optimal.
- Oppbevar **cobas® CMV Control Kit**-boksen stående.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis krysskontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering og prøveprosessering.
- Hvis du vil se ytterligere advarsler, forholdsregler og prosedyrer for å redusere risikoen for kontaminering av **cobas® x 480**-instrumentet eller **cobas® z 480**-analysatoren, kan du se brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet (tidligere kjent som systemmanual). Hvis det er mistanke om kontaminering, må rengjøring og ukentlig vedlikehold utføres i henhold til beskrivelsene i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.
- Informer lokale kompetente myndigheter og produsenten om eventuelle alvorlige hendelser som kan oppstå når du bruker denne analysen.

Merk: Hvis du ønsker nærmere instruksjoner, kan du se under “Prøvetaking, -transport og -oppbevaring”.

God laboratoriepraksis

- Ikke pipetter med munnen.
- Ikke spis, drikk eller røyk i laboratoriets arbeidsområder.
- Vask hendene nøye etter håndtering av prøver og reagenser, og etter at hanskene er tatt av.
- Bruk vernebriller, laboratoriefrakk og engangshansker ved håndtering av reagenser. Unngå kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med store mengder vann hvis slik kontakt oppstår. Hvis kontaktstedet ikke blir behandlet, kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl.
- Rengjør og desinfiser alle arbeidsoverflater nøye med en nylaget løsning av 0,5 % natriumhypokloritt i destillert eller de-ionisert vann (fortynn klor til husholdningsbruk i forholdet 1:10). Tørk deretter av overflaten med 70 % etanol.
- Oppretthold en jevn temperatur i laboratoriet som svarer til systemets miljøspesifikasjoner, som beskrevet i brukerstøtten for **cobas® 4800**-systemet.

Håndtering av reagenser

- Håndter alle reagenser, kontroller og prøver i henhold til god laboratoriepraksis for å unngå krysskontaminering av prøver eller kontroller.
- Inspiser visuelt alle reagensflasker og rør før bruk for å sikre at det ikke er tegn på lekkasje. Ikke bruk materialet til testing hvis det er tegn på lekkasje.
- Lyseringsbuffer **cobas® 4800 Lysis Buffer 2** inneholder guanidintiocyanat, et potensielt farlig kjemikalie. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade.
- **cobas® CMV**, **cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2** inneholder natriumazid som konserveringsmiddel. Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Skyll umiddelbart med mye vann hvis slik kontakt oppstår, ellers kan det oppstå brannskade. Fortynn med vann før du tørker opp eventuelt søl av reagensene.
- Sørg for at lyseringsbuffer **cobas® 4800 Lysis Buffer 2**, som inneholder guanidintiocyanat, ikke kommer i kontakt med natriumhypoklorittløsning (klorløsning). Denne blandingen kan produsere en svært giftig gass.

Kontaminering

- Hansker må brukes, og de må byttes mellom håndtering av prøver og **cobas® CMV**-reagenser for å unngå kontaminering. Unngå kontaminering av hanskene når prøver og kontroller håndteres. Bruk laboratoriehansker, laboratoriefrakk og vernebriller når du håndterer prøver og reagenser.
- Unngå mikrobiell kontaminering og ribonukleasekontaminering av reagenser.
- Falske positive resultater kan oppstå hvis kontaminering av prøver ikke forhindres under prøvehåndtering.

Integritet

- Kit må ikke brukes etter utløpsdatoen.
- Ikke bland reagenser fra ulike kilder.
- Bruk ikke forbruksmateriell etter utløpsdato.
- Alt forbruksmateriell er laget for bare å brukes én gang. Skal ikke gjenbrukes.
- Alt utstyr må vedlikeholdes i samsvar med produsentens instruksjoner.

Kassering

- **cobas® CMV**, **cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2** inneholder natriumazid (se **Advarsler og forholdsregler**). Natriumazid kan reagere med bly- og kobberør og danne svært eksplosive metallazider. Hvis løsninger som inneholder natriumazid helles ned i avløp i laboratoriet, må de skylles ned med store mengder kaldt vann for å unngå azidoppbygging.
- Kast ubrukte reagenser og avfall i henhold til nasjonalt, regionalt og lokalt regelverk.

*Merk: Se brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet** for informasjon om kassering av væskeavfall.*

Søl og rengjøring

- Lyseringsbuffer **cobas® 4800 Lysis Buffer 2** inneholder guanidintiocyanat. Hvis det søles væske som inneholder guanidintiocyanat, må du rengjøre med passende laboratorierengjøringsmiddel og vann. Hvis den utsølte væsken inneholder potensielt infeksiose agens, skal det berørte området FØRST rengjøres med laboratorierengjøringsmiddel og vann, og deretter med 0,5 % natriumhypokloritt.
- Hvis noen søler på **cobas® x 480-instrumentet**, må det rengjøres i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet**.
- Bruk ikke natriumhypoklorittløsning (klormiddel) til å rengjøre **cobas® x 480-instrumentet** eller **cobas® z 480-analysatoren**. Rengjør **cobas® x 480-instrumentet** eller **cobas® z 480-analysatoren** i samsvar med prosedyrene som beskrives i brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet**.

Prøvetaking, -transport og -oppbevaring

- Oppbevar alle prøver ved angitte temperaturer.
- Prøvens holdbarhet blir redusert ved høye temperaturer.
- Hvis det brukes prøver som har vært frosset i sekundærrør, plasser prøvene i romtemperatur (15–30 °C) til de er helt tint, og bland (f.eks. vortex i 3–5 sekunder) og sentrifuger deretter prøvene for å samle alt prøvemateriale i bunnen av røret.

Merk: Alle prøver må behandles som om de er potensielt smittebærende.

Prøvetaking

Blodprøver skal tas i BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør eller rør med lys lilla topp for molekulære diagnostiske testmetoder eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant.

Merk: Brukeren må følge retningslinjene som gis av rørprodusenten for plasmapreparering.

Prøvestabilitet under transport og oppbevaring

- Fullblod som er tatt i BD Vacutainer® PPT™ plasmaprepareringsrør eller rør med lys lilla topp eller i sterile rør med EDTA som antikoagulant for molekulære diagnostiske testmetoder, kan oppbevares og/eller transporteres i opptil 36 timer ved 2 °C til 25 °C før sentrifugering og etterfølgende testing.
- Plasmaprøver kan som et alternativ oppbevares i primærrør i opptil 36 timer ved 2 °C til 25 °C eller 6 dager ved 2 °C til 8 °C.
- Plasmaprøver kan oppbevares i sekundærrør i opptil 36 timer ved 2 °C til 30 °C, i opptil 6 dager ved 2 °C til 8 °C eller i opptil 6 uker ved –15 °C til –25 °C. Separerte plasmaprøver i sekundærrør er stabile i opptil tre fryse/tine-sykluser når de oppbevares frosne ved –15 °C til –25 °C.
- Hvis prøver skal sendes, må de pakkes og merkes i henhold til gjeldende nasjonalt og internasjonalt regelverk for transport av prøver og biologisk materiale.

Bruksanvisning

Testkjøring

Prøveprosesseringsvolumet for cobas® CMV er 400 µl.

Figur 1: Arbeidsflyt for cobas® CMV

1	Start systemet.
2	Utfør instrumentvedlikehold.
3	Ta ut prøver og reagenser fra lager.
4	Start analysering.
5	Skann parameterkort.
6	Last inn prøver.
7	Med LIS: utfør arbeidsbestilling. Uten LIS: opprett arbeidsbestilling.
8	Last inn forbruksmateriell (dypbrønnsplate, mikrobrønnplate, spiss-stativer).
9	Last inn reagenser.
10	Start prøveprepareringen.
11	Ta ut og forsegl mikrobrønnplaten.
12	Sett mikrobrønnplaten inn i analysatoren.
13	Ta ut prøver, brukte reagenser og dypbrønnsplate.
14	Gjennomgå resultater.
15	Med LIS: send resultater til LIS-systemet.
16	Last ut av analysatoren.

Merk: Se brukerstøtten for cobas® 4800-systemet for detaljert bruksanvisning.

Størrelse på analyseserier

De generiske reagensene for prøvepreparering (cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2, cobas® 4800 System Lysis Kit 2 og cobas® 4800 System Wash Buffer Kit) leveres i to kitstørrelser, hver av dem tilstrekkelig til 10 analyseserier med opptil 24 eller 96 tester, som inkluderer kontroller og prøver som skal kjøres. cobas® CMV leveres i én enkelt kitstørrelse som er tilstrekkelig til å teste opptil 120 (10×12) prøver, inkludert kontroller og prøver. cobas® CMV Control Kit leveres i én enkelt kitstørrelse og støtter alle analysekonfigurasjoner. For hver testbatch må det brukes én CMV lav positiv kontroll, én CMV høy positiv kontroll og én negativ kontroll. For en enkelt analyseserie er det tillatt et maksimalt antall på 93 prøver og 3 kontroller.

Figur 1 viser et sammendrag av prosedyren.

Merk: For å sikre optimal bruk av reagenser kan de generiske reagensene for prøvepreparering brukes til en analyseserie som inneholder 1–21 prøver totalt (kitstørrelse 10 × 24 tester) eller 1–93 prøver totalt (kitstørrelse 10 × 96 tester). Ulike kitstørrelser av cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 og cobas® 4800 System Lysis Kit 2 kan imidlertid ikke kombineres. Hvis for eksempel en 96-testers Wash Buffer-reagensflaske skannes ved starten av analysen, må det også brukes en 96-testers reagensstørrelse fra de andre kitene.

Arbeidsflyt

cobas® CMV utføres med “full arbeidsflyt” i **cobas®** 4800-programvaren. Den består av prøvepreparering i **cobas®** x 480-instrumentet etterfulgt av amplifikasjon/deteksjon i **cobas®** z 480-analysatoren. **cobas®** CMV-testen kan kjøres alene i en blandet serie med tester som har samme automatiske prøveekstraksjonsprosess og PCR-profil for amplifikasjon og deteksjon. Ved trinnet for testvalg vil programvaren vise hvilke tester som er kompatible for blandet kjøring med **cobas®** CMV. Se brukerstøtten for **cobas®** 4800-systemprogramvaren for detaljer.

1. Utfør prosedyrene for systemoppstart i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for **cobas®** 4800-systemet.
2. Utfør vedlikeholdsprosedyrer i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for **cobas®** 4800-systemet.
3. Finn frem nødvendige reagenser og forbruksmateriell. Alle reagenser, bortsett fra CMV MMX R2 og MMX R1, må holde romtemperatur før de lastes inn i **cobas®** x 480-instrumentet. Reagensene CMV MMX R2 og MMX R1 kan hentes direkte fra kjølelageret på 2–8 °C, ettersom de vil bli temperert i **cobas®** x 480-instrumentet før de brukes i prosessen.

Merk: Alle reagenser og reagensreservoarer er strekkodet og utformet for å brukes én gang. **cobas®** 4800-programvaren sporer bruken av reagenser og reagensreservoarer og avviser tidligere brukte reagenser eller reagensreservoarer.

4. Start en ny analyseserie, og velg arbeidsflyten CMV. Hvis det skal kjøres en blandet analyseserie, må de andre relevante arbeidsflytene (dvs. HIV-1, HCV eller HCV GT) velges i tillegg til CMV.
5. Følg programvareveiviserens veiledning, og skann strekkoden på parameterkortene med kontrollområder og kalibreringskoeffisienter.

Merk: Skann parameterkortene fra reagenser som ikke er utløpt på dato. Programvaren kontrollerer ikke utløpsdatoer på parameterkort. Kontroller utløpsdatoen på parameterkortet eller i reagenskitene før du skanner den tilhørende strekkode-ID-en.

6. Last inn prøvene. Primær- eller sekundærprøverør kan settes inn, og minimum prøvevolum avhenger av rørtypen og -størrelsen.
7. Opprett arbeidsbestillingen. Du kan angi en arbeidsbestilling på tre ulike måter:
 - Ved å bruke prøveredigeringsverktøyet før prøvestativer lastes inn i **cobas®** x 480-instrumentet (knappen “Editor” til høyre i hovedmenyen). Arbeidsbestillinger kan lagres, redigeres og lastes inn på nytt om nødvendig.
Velg “CMV” når du velger de forespurte resultatene.
 - Ved å følge programvareveiviseren for den nye analyseserien og laste inn prøver i **cobas®** x 480-instrumentet når du blir bedt om det. Prøvenes strekkoder blir automatisk skannet, og forespurte resultater for hver prøve må angis.
Velg “CMV” når du velger de forespurte resultatene.
 - Ved å bruke institusjonens LIS-system.

Se brukerstøtten for **cobas®** 4800-systemet for flere detaljer. Sett inn prøvene og angi/velg arbeidsbestillingen, eller bruk LIS-systemet.

8. Sett inn forbruksmateriell som anvist av programvareveiviseren. Ikke sett inn eller ta ut enkeltspisser i et delvis brukt spiss-stativ, ettersom programvaren sporer antall spisser som er igjen. Hvis det ikke er nok spisser til at analyseserien kan utføres, vil brukeren bli varslet av programvaren.

9. Last inn reagensene.

Last inn reagensene for prøvepreparering i de strekkodede reagensreservoarene. Reagensreservoarene leveres i to størrelser: 200 ml og 50 ml. Følg programveiviseren for å velge riktig størrelse for reagensreservoar. Strekkodene for reagensreservoarene må vende mot høyre i holderen. Bruk “skann-skann-hell-plasser”-metoden for å sette inn reagenser for prøvepreparering:

- Skann strekkoden på reagensflasken.
- Skann strekkoden på reagensreservoaret.
- Hell reagens i reservoaret.
- Plasser det fylte reagensreservoaret i angitt posisjon på reagensholderen.

Merk: *cobas® 4800-systemet har en intern klokke som overvåker hvor lenge reagensene er i systemet. Når LYS 2 eller WB er skannet, har du 1 time til å fullføre innlastingsprosessen og klikke på knappen “Start”. En nedtellingstidtager vises på fanen “Workplace”. Systemet starter ikke analyseserien hvis tiden er utgått.*

Merk: *Sikre nøyaktig overføring av MGP ved å vortexe eller riste MGP-røret kraftig umiddelbart før dispensering i reagensreservoaret.*

10. Sett amplifikasjons-/deteksjonsreagensrørene (CMV MMX R2, MMX R1 og DNA QS), kontrollrørene [CMV L(+)C, CMV H(+)C og (–)C] og generiske reagensrør (P2 ved behov) inn i reagensholderen.

Merk: *For å forhindre unødige avbrytelser og kontaminasjon er det viktig at du knipser på reagensrørene for å unngå dannelse av bobler/væskefilm. Kontroller skal åpnes ved å starte med dem som er nærmest deg (fra posisjon 24 til 1). Bytt hansker etter håndtering av positive kontroller.*

11. Start prøveprepareringen. Etter en vellykket prøvepreparering blir knappen “Sample Preparation results” og knappen “Unload” tilgjengelig. Om ønskelig kan du velge knappen “Sample Preparation results” for å gjennomgå resultatene. Velg deretter “Unload” for å ta ut plateholderne. Velg alternativet “Unload” for å ta ut plateholderen uten å gå igjennom resultatene. Se brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet**.
12. Når du har lastet ut mikrobrønnplaten, følg instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet** for forsegling og overføring av platen til **cobas® z 480-analysatoren**.
13. Last inn mikrobrønnplaten i analysatoren, og start amplifikasjon og deteksjon i samsvar med instruksjonene i brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet**.

Merk: *cobas® 4800-systemet har en intern klokke som overvåker hvor lang tid det går fra tilsetting av de preparerte prøvene til aktivert Master Mix. Amplifikasjon og deteksjon bør startes så snart som mulig, men senest 40 minutter etter at kjøringen i **cobas® x 480-instrumentet** er ferdig. En nedtellingstidtager vises på fanen “Workplace”. Systemet avbryter kjøringen hvis tiden er utgått.*

14. Fjern prøver, brukte reagenser og dypbrønnplaten som beskrevet i brukerstøtten for **cobas® 4800-systemet**.
15. Når amplifikasjons- og deteksjonskjøringen er fullført, følger du instruksjonene i brukerstøtteprogramvaren for **cobas® 4800-systemet** for å gjennomgå og godkjenne resultater.
16. Hvis du arbeider med LIS, sender du resultater til LIS.
17. Følg instruksjonene i brukerstøtteprogramvaren for **cobas® 4800-systemet** for å ta ut mikrobrønnplaten fra **cobas® z 480-analysatoren**.

Resultater

cobas® 4800-systemet beregner automatisk CMV-DNA-konsentrasjonen for prøver og kontroller. CMV-DNA-konsentrasjonen uttrykkes i internasjonale enheter per milliliter (IU/ml).

Kvalitetskontroll og gyldighet av resultater

- En negativ kontroll, (-)C2, og to positive kontroller, en lav positiv kontroll, CMV L(+)C, og en høy positiv kontroll, CMV H(+)C, behandles med hver analyseserie.
- Sjekk analyseseriens gyldighet i cobas® 4800-programvaren og/eller rapporten.
- Resultatene gjøres automatisk ugyldige av cobas® 4800-programvaren hvis den negative og/eller positive kontrollen ikke blir godkjent.

Tolkning av kontrollresultat

Tabell 1: Tolkning av kontrollresultat for negative og positive kontroller

Negativ kontroll	Resultat	Tolkning
(-)C2	Target Not Detected	Kontrollen er gyldig. CMV-DNA ikke detektert.
	Invalid	Et ugyldig resultat, eller det beregnede titerresultatet for den negative kontrollen er ikke negativt.
Positiv kontroll	Resultat	Tolkning
CMV L(+)C	Titer	Kontrollen er gyldig. Beregnet titer er innenfor kontrollområdet.
	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den lave positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.
CMV H(+)C	Titer	Kontrollen er gyldig. Beregnet titer er innenfor kontrollområdet.
	Invalid	Et ugyldig resultat eller beregnet titerresultat for den høye positive kontrollen er ikke innenfor akseptområdet.

Tolkning av resultater

Merk: All analyse- og analyseserievalidering bestemmes av cobas® 4800-programvaren.

Merk: En gyldig analyseserie kan omfatte både gyldige og ugyldige prøveresultater.

Prøveresultater fra en gyldig analyseserie tolkes som vist i Tabell 2.

Tabell 2: Målresultater for tolkning av individuelle målresultater

cobas® CMV	Resultatrapport og tolkning
Target Not Detected	CMV-DNA ikke detektert. Rapporter resultatene som "CMV ikke detektert".
< Titer Min	Beregnet titer er under analysens nedre kvantiteringsgrense (LLoQ). Rapporter resultatene som "CMV detektert, mindre enn (Titer Min)". Titer min = 3,45E+01 IU/ml
Titer	Beregnet titer er innenfor analysens linearitetsområde – større enn eller lik Titer Min og mindre enn eller lik Titer Max. Rapporter resultatene som "(Titer) av CMV detektert".
> Titer Max ^a	Beregnet titer er over analysens øvre kvantiteringsgrense (ULoQ). Rapporter resultatene som "CMV detektert, større enn (Titer Max)". Titer max = 1,00E+07 IU/ml

^a Prøveresultat "> Titer Max" henviser til CMV-positive prøver som er detektert med titre over den øvre kvantiteringsgrensen (ULoQ). Hvis et kvantitativt resultat er ønskelig, må originalprøven fortynnes med CMV-negativt EDTA-plasma, avhengig av typen originalprøve, og analysen må gjentas. Multipliser det rapporterte resultatet med fortynningsfaktoren.

Liste over flagg

Følgende tabell inneholder alle flagg som er relevante for tolkning av resultater.

Tabell 3: Liste over flagg

Flaggkode	Beskrivelse	Anbefalt tiltak
R4800	Målet er ugyldig på grunn av beregningsfeil.	Målet er ugyldig på grunn av beregningsfeil. 1. Analyser prøven på nytt. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4801	Kvantiteringsstandarden er ugyldig.	Kvantiteringsstandarden er ugyldig for en prøve. 1. Analyser prøven på nytt. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4802	En ekstern kontroll er ugyldig.	En ekstern kontroll er ugyldig. ^a 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4803	Kvantiteringsstandarden er ugyldig.	Kvantiteringsstandarden er ugyldig for en ekstern kontroll. 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
R4804	Den eksterne kontrollen er utenfor akseptområdet.	Den eksterne kontrollen er utenfor akseptområdet. ^b 1. Gjenta hele serien med ferske reagenser. 2. Kontakt Roche Service hvis problemet vedvarer.
X3	Feil: Klump ble detektert. Prøven ble ikke behandlet.	Kontroller at prøvene ble håndtert i samsvar med arbeidsflytbeskrivelsen. 1. Kontroller prøven for klumper. 2. Analyser prøven på nytt.
X4	Feil: Pipetteringsfeil har oppstått. Prøven ble ikke behandlet.	Utilstrekkelig prøvevolum eller mekanisk feil under pipettering er den mest sannsynlige årsaken. 1. Kontroller at det er nok prøvevolum. 2. Kontroller om spissutløserplaten er riktig plassert. 3. Analyser prøven på nytt.

^a Dette er et prøveflagg, og det vises når en ekstern kontroll i serien blir kalt ugyldig.

^b Dette flagget inkluderer alle scenarier der den eksterne kontrollen er ugyldig (målcalling eller titer).

Merk: Se brukerstøtten for cobas® 4800-systemet for beskrivelser av resten av systemflaggene.

Testens begrensninger

1. **cobas®** CMV er kun evaluert for bruk i kombinasjon med **cobas®** CMV Control Kit, **cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas®** 4800 System Lysis Kit 2 og **cobas®** 4800 System Wash Buffer Kit.
2. Pålitelige resultater er avhengig av adekvat prøvetaking, transport, oppbevaring og håndtering. Følg prosedyrene i denne bruksanvisningen (også referert til som pakningsvedlegg) og brukerstøtten for **cobas®** 4800-systemet.
3. Denne testen er kun validert for bruk med EDTA-plasma. Testing av andre prøvematerialer kan føre til feil resultat.
4. Kvantitering av CMV-DNA er avhengig av antall viruspartikler som er til stede i prøven, og kan påvirkes av prøvetakingsmetode, pasientfaktorer (dvs. alder, symptomer) og/eller infeksjonsstadium.
5. Selv om det er sjelden, kan mutasjoner innenfor høyt konserverte regioner av et virusgenom som **cobas®** CMV er rettet mot, påvirke primere og/eller probebinding, noe som kan føre til underkvantitering av viruset eller manglende evne til å detektere viruset.
6. Den prediktive verdien av en analyse avhenger av prevalensen av sykdommen i en bestemt populasjon.
7. Tilsetning av AmpErase-enzym i **cobas®** CMV Master Mix muliggjør selektiv amplifikasjon av målnukleinsyre. Kontaminering av reagenser og amplifikasjonsblandinger kan imidlertid bare unngås gjennom gode laboratorierutiner og ved å følge prosedyrene i denne bruksanvisningen nøye.
8. Dette produktet må kun brukes av personell som har fått opplæring i PCR-teknikker og i bruken av **cobas®** 4800-systemet.
9. Kun **cobas®** x 480-instrumentet og **cobas®** z 480-analysatoren er validert for bruk med dette produktet. Ingen andre prøveprepareringsinstrumenter eller PCR-systemer kan brukes med dette produktet.
10. På grunn av iboende forskjeller mellom teknologier anbefales det at brukerne utfører metodekorrelasjonsstudier i laboratoriet for å bestemme de teknologiske forskjellene før en ny teknologi tas i bruk. Brukere skal følge arbeidsstedets egne retningslinjer/prosedyrer.
11. Krysskontaminering kan gi falske positive resultater. Krysskontamineringsfrekvensen mellom prøver med **cobas®** CMV ble i en ikke-klinisk studie funnet å være 0,0 %. Krysskontaminering mellom analyseserier er ikke observert.
12. **cobas®** CMV er ikke tiltenkt brukt som screeningtest for tilstedeværelse av CMV i blod eller blodprodukter eller som diagnostisk test for å bekrefte tilstedeværelse av CMV-infeksjon.

Evaluering av analytisk ytelse

Viktige ytelsesegenskaper

Deteksjonsgrense (LoD)

Deteksjonsgrensen (LoD) til **cobas**® CMV ble bestemt ved analyse av seriefortynninger av WHO International Standard (Merlin-stamme, glykoprotein B genotype 1) og verifisert for glykoprotein B genotyper gB-2, gB-3 til gB-4 samt for legemiddelresistente CMV-prøver. Spesifisert LoD for EDTA-plasma er 34,5 IU/ml.

WHO International Standard

Deteksjonsgrensen for **cobas**® CMV ble bestemt ved å analysere serielle fortynninger av 1st WHO International Standard for Human Cytomegalovirus DNA for Nucleic Acid Amplification Technology Assays (1st HCMV WHO International Standard²⁸) anskaffet fra NIBSC, i CMV-negativt humant EDTA-plasma. Paneler med sju konsentrasjonsnivåer pluss en blank ble testet over tre loter med **cobas**® CMV-testreagenser, over flere kjøring, dager, brukere og instrumenter.

Resultatene vises i Tabell 4. Studien viser at **cobas**® CMV detekterte CMV-DNA i en konsentrasjon på 20,5 IU/ml med en treffrate på ≥ 95 % med PROBIT.

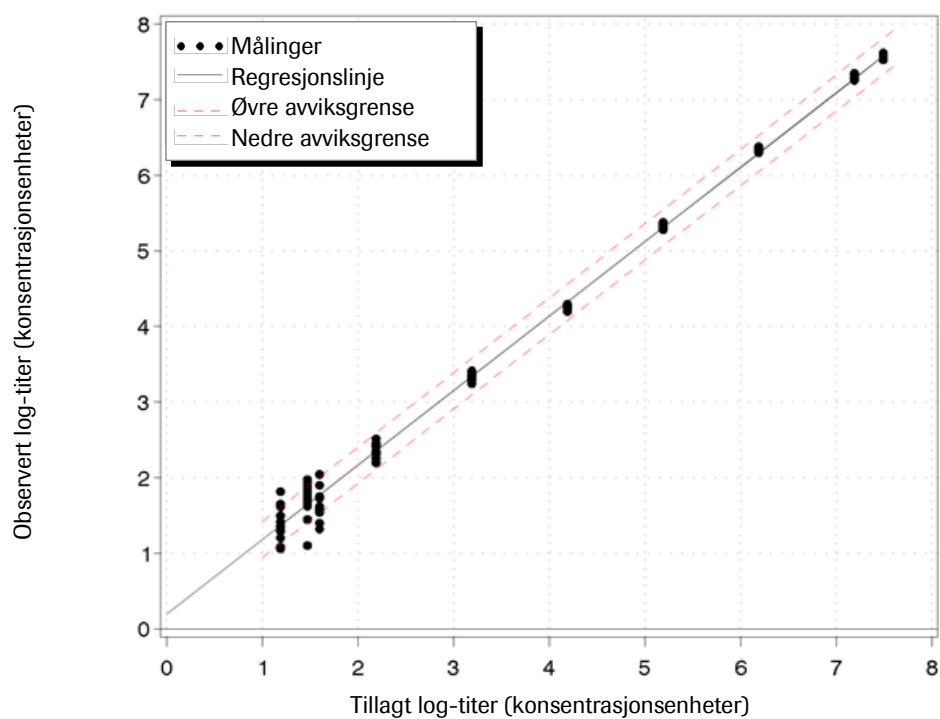
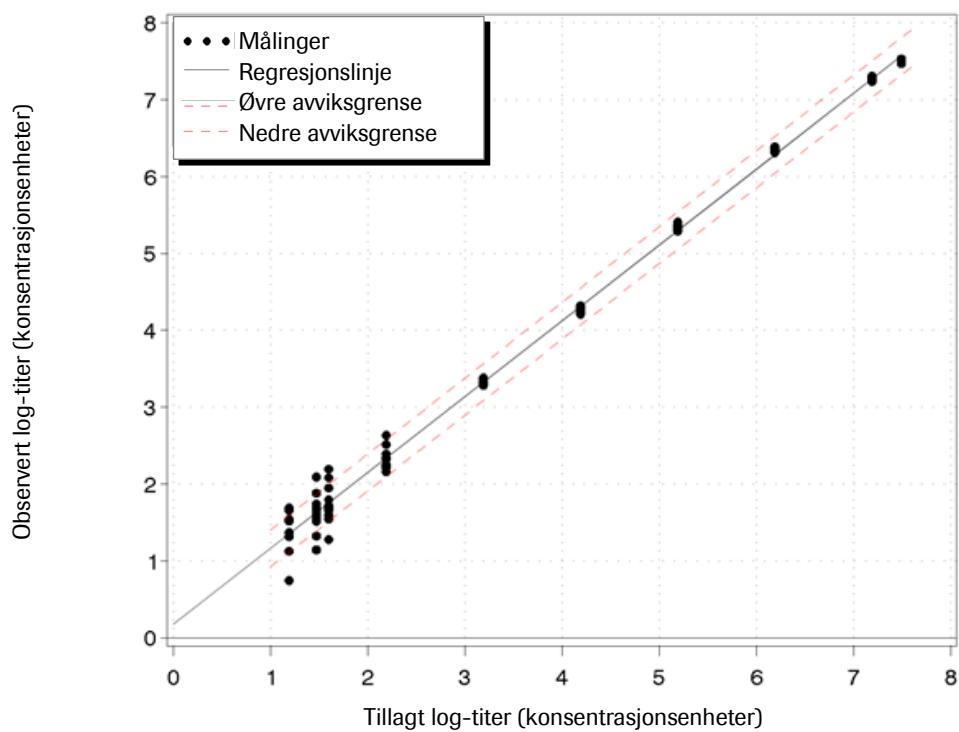
Tabell 4: Deteksjonsgrense

Innmatet titerkonsentrasjon (CMV-DNA IU/ml)	Antall gyldige replikater	Antall positive	Treffrate i %
60,0	126	126	100,0
46,0	126	126	100,0
34,5	124	124	100,0
23,0	126	122	96,8
15,0	126	111	88,1
10,0	126	97	77,0
5,0	126	63	50,0
0,0	72	0	0,0
LoD med PROBIT ved 95 % treffrate	20,5 IU/ml (95 % KI: 16,9–23,3 IU/ml)		

Lineært område

Lineariteten for **cobas**® CMV ble vurdert ved å bruke en fortynningsserie som besto av 10 panelprøver med CMV-genotype gB-1 DNA-konsentrasjoner over hele linearitetsområdet for analysen (1,55E+01 til 3,11E+07 IU/ml). To loter med **cobas**® CMV-testreagenser ble brukt, og hver panelprøve ble testet i 12 replikater per lot. Resultatene av studien er presentert i Figur 2 og Figur 3 for representative resultater.

Dataene viste en lineær utvikling fra 1,55E+01 til 3,11E+07 IU/ml. Det spesifiserte linearitetsområdet for **cobas**® CMV er 34,5 til 1,0E+07 IU/ml.

Figur 2: Linearitet for lot 1**Figur 3:** Linearitet for lot 2

Presisjon innen laboratoriet

Presisjonen til **cobas**® CMV ble bestemt ved å analysere seriefortynninger av CMV-genotype gB-1-DNA. Seks fortynningsnivåer ble testet i 90 replikater for hvert nivå over tre loter av **cobas**® CMV-reagenser ved bruk av to instrumenter og fire brukere over 15 dager. Hver prøve ble kjørt gjennom hele **cobas**® CMV-prosedyren på **cobas**® 4800-systemet. Derfor representerer presisjonen som er vist her, alle aspekter av testprosedyren. Resultatene vises i Tabell 5.

cobas® CMV viste høy presisjon for tre loter av reagenser som ble testet over et konsentrasjonsområde på 3,90E+01 IU/ml til 1,52E+06 IU/ml.

Tabell 5: Presisjon innen laboratoriet for **cobas**® CMV*

Nominell konsentrasjon (IU/ml)	Tilordnet konsentrasjon (IU/ml)	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Alle lot
		SD	SD	SD	Sammenslåtte SD
1,80E+06	1,55E+06	0,04	0,04	0,04	0,04
1,80E+05	1,55E+05	0,05	0,03	0,05	0,04
1,80E+04	1,55E+04	0,06	0,04	0,06	0,05
1,80E+03	1,55E+03	0,06	0,05	0,04	0,05
1,80E+02	1,55E+02	0,13	0,10	0,13	0,12
4,60E+01	3,97E+01	0,17	0,15	0,24	0,19

* Titerresultater anses å være log-normalfordelt og er analysert etter log₁₀-transformering. Kolonner for standardavvik (SD) viser totalt logtransformert titer for hver av de tre reagenslotene.

Verifisering av genotype

Ytelsen til **cobas**® CMV med CMV-genotyper ble vurdert ved:

- Verifisering av deteksjonsgrensen for glykoprotein B-genotype 2 til 4
- Verifisering av linearitetsområdet for genotype 2 til 4

Verifisering av deteksjonsgrensen for glykoprotein B-genotype gB-2, gB-3 og gB-4

CMV-cellekultursupernatanter for to ulike glykoprotein B-genotyper (gB-2 og gB-3) CMV-DNA-plasmid for glykoprotein B-genotype 4 (gB-4) ble fortynnet i CMV-negativt EDTA-plasma. Treffraten ble bestemt med 42 replikater på ett konsentrasjonsnivå. Testingen ble utført med én lot av **cobas**® CMV-reagenser. Resultatene vises i Tabell 6. Disse resultatene bekrefter at **cobas**® CMV detekterte CMV-DNA for tre ulike genotyper i konsentrasjoner på 34,5 IU/ml med en treffrate på ≥ 95 %.

Tabell 6: Verifisering av deteksjonsgrense for CMV-glykoprotein B-genotype gB-2, gB-3 og gB-4

Glykoprotein B-genotype	Treffrate ved 34,5 IU/ml
gB-2	100,0 %
gB-3	100,0 %
gB-4	100,0 %

Verifisering av linearitetsområde for glykoprotein B-genotype gB-2, gB-3 og gB-4

Fortynningsserien brukt til å verifisere linearitetsområdet (som bestemt med CMV-glykoprotein B-genotype 1) for alle spesifiserte CMV-glykoprotein B-genotyper (gB2, gB3 og gB4) består av sju panelprøver i det tiltenkte linearitetsområdet. Testingen ble utført med én lot av **cobas**® CMV-reagens. 12 replikater per nivå ble testet i EDTA-plasma.

Linearitetsområdet for **cobas**® CMV ble bekreftet for alle de tre genotypene (gB-2, gB-3 og gB-4). Det maksimale avviket mellom den lineære regresjonen og den bedre tilpassede ikke-lineære regresjonen var lik eller mindre enn 0,06 log₁₀.

Verifisering for legemiddelresistent CMV-prøve

Ytelsen til **cobas**® CMV med legemiddelresistente CMV-prøver ble evaluert ved:

- Verifisering av deteksjonsgrensen for legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foscarnet)
- Verifisering av linearitetsområdet for legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foscarnet)

Verifisering av deteksjonsgrensen for legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot foscarnet eller ganciklovir, valganciklovir og cidofovir)

CMV-cellekultursupernatanter for to ulike legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot foscarnet eller ganciklovir, valganciklovir og cidofovir) ble fortynnet i CMV-negativt EDTA-plasma. Treffraten ble bestemt med 42 replikater for ett konsentrasjonsnivå. Testingen ble utført med én lot av **cobas**® CMV-reagenser. Resultatene vises i Tabell 7. Disse resultatene bekrefter at **cobas**® CMV detekterte CMV-DNA for alle testede prøver som var resistente mot de vanlige legemidlene mot CMV ved konsentrasjoner på 34,5 IU/ml med en treffrate på ≥ 95 %.

Tabell 7: LoD-verifisering for CMV for legemiddelresistente prøver

Resistensfenotype	Treffrate ved 34,5 IU/ml
foscarnet	100,0 %
ganciklovir, valganciklovir, cidofovir	100,0 %

Verifisering av linearitetsområde for legemiddelresistente CMV-prøver (resistente mot foscarnet eller ganciklovir, valganciklovir og cidofovir)

Fortynningsserien som ble brukt til å verifisere linearitetsområdet (som bestemt med CMV-glykoprotein B-genotype 1) for prøver resistent mot de vanlige CMV-legemidlene, består av sju panelprøver i det tiltenkte linearitetsområdet. Testingen ble utført med én lot av **cobas**® CMV-reagens. 12 replikater per nivå ble testet i EDTA-plasma.

Linearitetsområdet for **cobas**® CMV ble verifisert for alle testede prøver som var resistente mot de vanlige CMV-legemidlene. For begge legemiddelresistente prøver testet var lineær regresjon den modellen som passet best.

Analytisk spesifisitet

Den analytiske spesifisiteten for **cobas**® CMV ble evaluert ved å fortynne et panel med patogener (Tabell 8) med CMV-DNA-positivt og CMV-DNA-negativt EDTA-plasma. Patogenene ble tilsatt i negativt EDTA-plasma og ble testet med og uten CMV-DNA. Det ble oppnådd negative resultater med **cobas**® CMV for alle patogenprøver uten CMV-mål, og det ble oppnådd positive resultater for alle patogenprøver med CMV-mål. I tillegg var gjennomsnittlig $\log_{10}$ titer for hver av de positive CMV-prøvene som inneholdt potensielt kryssreagerende organismer, innenfor $\pm 0,10 \log_{10}$ av gjennomsnittlig $\log_{10}$ titer for den respektive spikedede positive kontrollen.

Tabell 8: Patogener testet for kryssreaktivitet

Virus	Bakterier	Sopp
Epstein-Barr-virus (EBV)	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Hepatitt B-virus (HBV)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Hepatitt C-virus (HCV)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Humant immunsviktvirus type 1 (HIV-1)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Humant immunsviktvirus type 2 (HIV-2)	<i>Enterococcus faecalis</i>	
Herpes simplex-virus type 1 (HSV-1)	<i>Escherichia coli</i>	
Herpes simplex-virus type 2 (HSV-2)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Humant herpesvirus type 6 (HHV-6)	<i>Salmonella typhimurium</i>	
Humant herpesvirus type 7 (HHV-7)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Humant herpesvirus type 8 (HHV-8)	<i>Chlamydia trachomatis</i>	
Adenovirus type 5	<i>Listeria monocytogenes</i>	
JC-virus	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Parvovirus B19	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
BK polyomavirus	<i>Mycobacterium avium</i>	
Varicella-Zoster-virus (VZV)	<i>Clostridium perfringens</i>	
Humant papillomavirus (HPV)		

Analytisk spesifisitet – interfererende substanser

Forhøyede nivåer av triglyserider (33,0 g/l), konjugert bilirubin (0,2 g/l), ukonjugert bilirubin (0,2 g/l), albumin (60,0 g/l), hemoglobin (2,0 g/l) og humant DNA (2 mg/l) i prøver ble testet ved nærvær og fravær av CMV-DNA. De testede interfererende substansene viste seg ikke å interferere med testytelsen til **cobas**® CMV. Det ble dessuten testet for tilstedeværelse av markører for de autoimmune sykdommene systemisk lupus erytematosus (SLE), revmatoid artritt (RA) og antinukleært antistoff (ANA).

I tillegg ble legemiddelkomponentene som er oppført i Tabell 9, testet ved tre ganger $C_{\max}$ ved nærvær og fravær av CMV-DNA.

Alle potensielt interfererende substanser har vist seg ikke å interferere med testens ytelse. Det ble oppnådd negative resultater med **cobas**® CMV for alle prøver uten CMV-mål, og det ble oppnådd positive resultater for alle prøver med CMV-mål. I tillegg var gjennomsnittlig $\log_{10}$ titer for hver av de positive CMV-prøvene som inneholdt potensielt interfererende substanser, innenfor $\pm 0,36 \log_{10}$ av gjennomsnittlig $\log_{10}$ titer for den respektive spikedede positive kontrollen.

Tabell 9: Legemiddelkomponenter som ble testet for interferens med kvantitering av CMV-DNA med **cobas®** CMV

Legemiddelklasse	Generisk legemiddelnavn	
Antimikrobielle midler	Cefotetan	Sulfametoxazol
	Klavulanatkalium	Ticarcillindinatrium
	Flukonazol	Trimetoprim
	Piperacillin	Vancomycin
	Tazobaktamnatrium	
Preparater for behandling av herpesvirus	Ganciklovir	Cidofovir
	Valganciklovir	Foscarnet
Immundempende legemidler	Azatioprin	Mykofenolsyre
	Cyklosporin	Prednison
	Everolimus	Sirolimus
	Mykofenolatmofetil	Takrolimus

Systemfeil

Systemfeilfrekvensen for **cobas®** CMV ble bestemt ved å teste 100 replikater av EDTA-plasma tilsatt CMV-mål. Disse prøvene ble testet ved en målkonsentrasjon på ca. 3 ganger LLoQ (104 IU/ml).

Resultatene av denne studien fastslo at alle replikater var gyldige og positive for CMV, noe som ga en systemfeilfrekvens på 0,0 %. Det tosidige, eksakte 95 % konfidensintervallet var 0,0 % for nedre grense og 3,6 % for øvre grense [0,0 %: 3,6 %].

Krysskontaminering

Krysskontamineringsfrekvensen for **cobas®** CMV ble bestemt ved å teste 230 replikater av CMV-negative EDTA-plasmaprøver og 233 replikater av høytitrede CMV-prøver på 1,55E+07 IU/ml. Det ble til sammen utført fem analyseserier med positive og negative prøver i en sjakkbrettkonfigurasjon.

Alle de 230 replikatene av de negative prøvene var gyldige og ble detektert som negative, noe som ga en krysskontamineringsfrekvens på 0,0 % med et ensidig 95 % konfidensintervall på 1,3 %.

Evaluering av klinisk ytelse

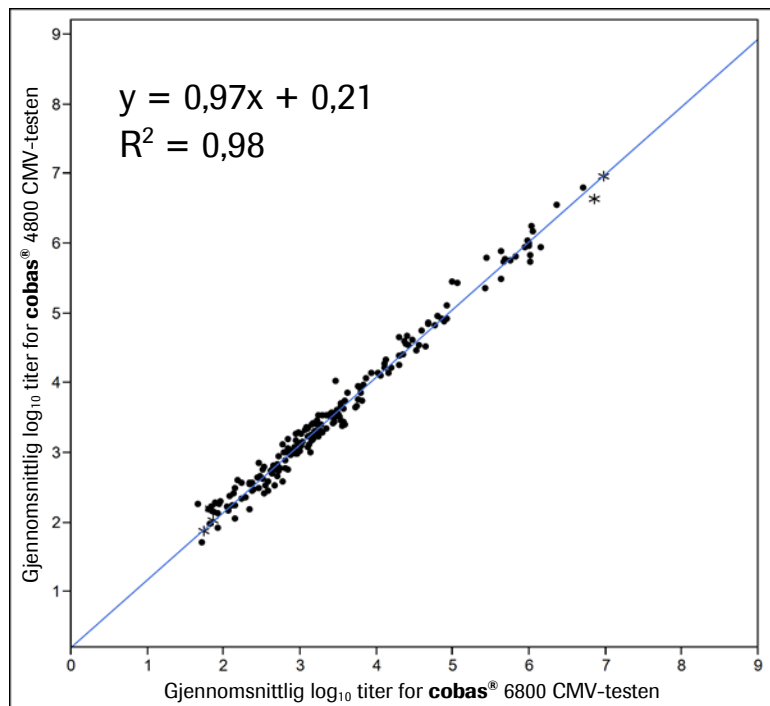
Metodekorrelasjon

Ytelseevaluering av cobas® CMV-testen for bruk på cobas® 4800-systemet sammenlignet med cobas® CMV-testen for bruk på cobas® 6800/8800-systemene

Ytelsen til cobas® CMV-testen til bruk på cobas® 4800-systemet og cobas® CMV-testen til bruk på cobas® 6800/8800-systemene ble sammenlignet ved å analysere EDTA-plasmaprøver fra CMV-infiserte pasienter. Totalt 197 EDTA-plasmaprøver over alle CMV-genotyper, som ble analysert i duplikat, var gyldige og innenfor kvantiteringsområdet for begge testene. Demings regresjonsanalyse ble utført. Gjennomsnittlig titeravvik fra prøvene som ble analysert med de to testene, var 0,11 log₁₀ (95 % konfidensintervall: 0,09; 0,13).

Resultatene av Deming-regresjonsanalysen vises i Figur 4. Symbolet * i figurene indikerer enkeltbestemmelse.

Figur 4: Regresjonsanalyse av cobas® CMV til bruk på cobas® 4800 sammenlignet med cobas® CMV til bruk på cobas® 6800/8800



Spesifisitet

Spesifisiteten for cobas® CMV ble bestemt ved å analysere CMV-negative EDTA-plasmaprøver fra individuelle donorer. 611 individuelle EDTA-plasmaprøver ble testet med tre loter av cobas® CMV-reagenser. 611 prøver testet negativt for CMV-DNA. I testpanelet var spesifisiteten for cobas® CMV 100 % (ensidig nedre 95 % konfidensgrense: 99,5 %).

Tilleggsinformasjon

Viktige analysefunksjoner

Prøvetype	EDTA-plasma
Prøveprosesseringsvolum	400 µl
Analytisk sensitivitet	34,5 IU/ml
Lineært område	34,5 IU/ml – 1,0E+07 IU/ml
Spesifisitet	100 %
Genotyper detektert	CMV-glykoprotein B-genotype 1–4
Legemiddelresistente CMV-prøver detektert	CMV-prøver resistente mot ganciklovir, valganciklovir, cidofovir og foscarnet

Symboler

Følgende symboler brukes ved merking for Roche PCR-diagnostiske produkter.

Tabell 10: Symboler brukt ved merking av Roche PCR-diagnostiske produkter

Age/DOB	Alder eller fødselsdato		Utstyr ikke for pasientnær testing	QS IU/PCR	QS IU per PCR-reaksjon, bruk QS internasjonale enheter (IU) per PCR-reaksjon ved beregning av resultatene.
	Tilleggsprogramvare		Utstyr ikke for selvtesting	SN	Serienummer
Assigned Range [copies/mL]	Angitt område (kopier/mL)		Distributør (Merk: Gjeldende land/region kan være angitt under symbolet.)	Site	Sted
Assigned Range [IU/mL]	Angitt område (IU/mL)		Skal ikke gjenbrukes	Procedure Standard	Standardprosedyre
EC REP	Autorisert representant i EU		Kvinne	STERILE EO	Sterilisert med etylenoksid
	Strekкодedataark		Kun for evaluering av IVD-ytelse		Oppbevares på et mørkt sted
LOT	Lotnummer	GTIN	Globalt handelsnummer		Temperaturbegrensning
	Biologisk risiko		Importør		Testdefinisjonsfil
REF	Katalognummer	IVD	In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr		Denne siden opp
	CE-samsvarsmerking; dette utstyret er i samsvar med gjeldende krav til CE-merking av <i>in vitro</i> -diagnostisk medisinsk utstyr	LLR	Nedre grense for akseptområdet	Procedure UltraSensitive	UltraSensitive-prosedyre
Collect Date	Prøvetakingsdato		Mann	UDI	Unik utstyrs-ID
	Vennligst se bruksanvisningen		Produsent	ULR	Øvre grense for akseptområdet
	Inneholder tilstrekkelig til <n> tester	CONTROL -	Negativ kontroll	Urine Fill Line	Fyllestrek for urin
CONTENT	Innhold i kitet		Ikke-steril	Rx Only	Kun USA: Føderal lov begrenser salg eller bestilling av dette utstyret til leger.
CONTROL	Kontroll		Pasientnavn		Utløpsdato
	Produksjonsdato		Pasientnummer		
	Utstyr for pasientnær testing		Riv av her		
	Utstyr for selvtesting	CONTROL +	Positiv kontroll		
		QS copies / PCR	QS-kopier per PCR-reaksjon, bruk QS-kopier per PCR-reaksjon ved beregning av resultater.		

Teknisk support

Hvis du trenger teknisk brukerstøtte (hjelp), kan du kontakte den lokale representanten:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.html

Produsent og importør

Tabell 11: Produsent og importør



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

Laget i USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Varemerker og patenter

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

Copyright

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Referanser

1. Griffiths PD. Cytomegalovirus. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P, editors. *Principles and Practice of Clinical Virology*. 6th Edition. London: John Wiley and Sons; 2009. pp. 161-197.
2. Mocarski ES, Shenk T, Griffiths P, Pass RF. Cytomegalovirus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' Virology*. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2013. pp.1960-2014.
3. Reeves M, Sinclair J. Aspects of human cytomegalovirus latency and reactivation. In: Shenk TE, Stinski MF, editors. *Human Cytomegalovirus*. Berlin Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2008. pp. 2976-314.
4. Jordan MC. Latent infection and the elusive cytomegalovirus. *Rev Infect Dis*. 1983;5:205-15.
5. Drew WL. Other virus infections in AIDS. I. Cytomegalovirus. *Immunol Ser*. 1989;44:507-34.
6. Drew WL. Nonpulmonary manifestations of cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 1992;5:204-10.
7. Humar A, Kumar D, Boivin G, Caliendo AM. Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease. *J Infect Dis*. 2002;186:829-33.
8. Humar A, Gregson D, Caliendo AM, et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1305-11.
9. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900-31.
10. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus (HCMV) DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis*. 1997;176:1484-90.
11. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:703-27.
12. Baldanti F, Lilleri D, Gerna G. Monitoring human cytomegalovirus infection in transplant recipients. *J Clin Virol*. 2008;41:237-41.
13. Salmon-Ceron D, Mazon MC, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenaemia and a low CD4 cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:1041-9.
14. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, et al. Quantitative effects of valgacyclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis*. 1999;180:695-701.
15. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS*. 1997;11:889-93.
16. Jabs DA, Gilpin AM, Min YI, et al. HIV and cytomegalovirus viral load and clinical outcomes in AIDS and cytomegalovirus retinitis patients: Monoclonal Antibody Cytomegalovirus Retinitis Trial. *AIDS*. 2002;16:877-87.
17. Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral load assays. *Am J Transplant*. 2009;9:258-68.
18. Yan SS, Fedorko DP. Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection. *Clin Appl Immunol Rev*. 2002;2:155-67.
19. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1793-7.
20. Preiksaitis JK, Brennan DC, Fishman J, Allen U. Canadian Society of Transplantation consensus workshop on cytomegalovirus management in solid organ transplantation final report. *Am J Transplant*. 2005;5:218-27.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
25. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
26. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. Revised Dec 2009; Accessed 10 July 2023. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. M29-A4: Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; approved guideline-Fourth Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Accessed 10 July 2023. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf.
28. Fryer JF, Heath AB, Minor PD, Collaborative Study G. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for human cytomegalovirus for nucleic acid amplification technology. *Biologicals*. 2016;44:242-51.

Dokumentrevisjon

Informasjon om dokumentrevisjon	
Doc Rev. 4.0 02/2024	Lysis Kit 2 fareinformasjonen er oppdatert. Oppdatert cobas ®-merkenavn. Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.
Doc Rev. 5.0 07/2024	Oppdatert fareinformasjon om Wash Buffer Kits. Oppdatert erklæring om kompetente myndigheter. Fjernet "Rx Only" fra forsiden. Oppdaterte den harmoniserte symbolsiden. Kontakt den lokale representanten fra Roche hvis du har noen spørsmål.

Sammendraget av sikkerhets- og ytelsesrapporten finner du på følgende lenke: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>