

## **cobas<sup>®</sup> DPX**

---

### **Duplextest för HAV- och parvovirus B19-nukleinsyra**

För *in vitro*-diagnostisk användning

|                                                      |                  |
|------------------------------------------------------|------------------|
| <b>cobas<sup>®</sup> DPX – 192</b>                   | P/N: 09171126190 |
| <b>cobas<sup>®</sup> DPX Control Kit</b>             | P/N: 09040749190 |
| <b>cobas<sup>®</sup> Buffer Negative Control Kit</b> | P/N: 09051953190 |
| <b>cobas omni MGP Reagent</b>                        | P/N: 06997546190 |
| <b>cobas omni Specimen Diluent</b>                   | P/N: 06997511190 |
| <b>cobas omni Lysis Reagent</b>                      | P/N: 06997538190 |
| <b>cobas omni Wash Reagent</b>                       | P/N: 06997503190 |

# Innehållsförteckning

|                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Avsedd användning .....</b>                                 | <b>4</b>  |
| <b>Sammanfattning och förklaring av testet .....</b>           | <b>4</b>  |
| <b>Reagens och material .....</b>                              | <b>7</b>  |
| cobas® DPX-reagens och -kontroller .....                       | 7         |
| cobas omni-reagens för provberedning.....                      | 10        |
| Förvaring och hantering av reagens.....                        | 11        |
| Extramaterial som behövs .....                                 | 12        |
| Instrument och programvara som behövs.....                     | 12        |
| <b>Försiktighetsåtgärder och information om hantering.....</b> | <b>13</b> |
| Varningar och säkerhetsåtgärder .....                          | 13        |
| Reagenshantering .....                                         | 13        |
| God laboratoriesed .....                                       | 14        |
| <b>Provtagning, transport, förvaring och pooling.....</b>      | <b>14</b> |
| Prover från levande blodgivare.....                            | 14        |
| <b>Bruksanvisning .....</b>                                    | <b>17</b> |
| Automatisk provpipettering och -pooling (tillval) .....        | 17        |
| Inställning av gränsvärde för parvovirus B19.....              | 17        |
| Anmärkningar om testet .....                                   | 17        |
| Köra testet cobas® DPX .....                                   | 18        |
| <b>Resultat .....</b>                                          | <b>19</b> |
| Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten.....            | 19        |
| Tolkning av resultat .....                                     | 19        |
| Upprepa testning av individuella prover.....                   | 20        |
| Testets begränsningar .....                                    | 20        |

**Utvärdering av icke-klinisk prestanda ..... 21**

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Viktiga egenskaper för prover från levande blodgivare ..... | 21 |
| Detektionsgräns (LoD) .....                                 | 21 |
| Linjärt intervall för kvantifiering av parvovirus B19 ..... | 22 |
| Reproducerbarhet .....                                      | 22 |
| Precision.....                                              | 23 |
| Inklusivitet för genotyper – HAV.....                       | 23 |
| Verifiering av genotyp för parvovirus B19.....              | 24 |
| Analytisk specificitet.....                                 | 24 |
| Analytisk specificitet – interfererande substanser.....     | 26 |
| Korrelation.....                                            | 26 |
| Felfrekvens inom hela systemet .....                        | 28 |
| Korskontamination .....                                     | 28 |

**Klinisk prestanda ..... 29**

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Reproducerbarhet..... | 29 |
|-----------------------|----|

**Ytterligare information..... 31**

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Viktiga testegenskaper .....   | 31 |
| Symboler .....                 | 32 |
| Teknisk support.....           | 33 |
| Tillverkare och importör ..... | 33 |
| Varumärken och patent.....     | 33 |
| Copyright.....                 | 33 |
| Referenser.....                | 34 |
| Revidering av dokumentet ..... | 37 |

## Avsedd användning

Testet cobas® DPX är ett in vitro-test för direkt kvantifiering av DNA från parvovirus B19, genotyperna 1, 2 och 3, och direkt kvalitativ detektion av RNA från hepatit A-virus (HAV), genotyperna I, II och III, i human plasma.

Det här testet är avsett för användning som ett test inom processer för att kvantifiera enbart parvovirus B19-DNA eller för att samtidigt kvantifiera parvovirus B19-DNA och detektera HAV-RNA i plasma som är avsett för vidare tillverkning och som har samlats in från donatorer av helblod, blodkomponenter eller plasma. Plasma från samtliga donatorer eller tillverkningspooler kan testas som individuella prover eller i pooler som består av portioner av individuella prover.

Testet är inte avsett att användas med prover från navelsträngsblod.

Detta test är inte avsett att användas som ett hjälpmedel vid diagnos av parvovirus B19 eller HAV.

## Sammanfattning och förklaring av testet

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

Humant parvovirus B19 är ett litet, enkelsträngat DNA-virus utan hölje som tillhör släktet erythrovirus inom familjen *Parvoviridae*.<sup>1</sup> Humana erythrovirus grupperas i tre distinkta genotyper: genotyp 1 (B19-stammar), genotyp 2 (A6-stammar) och genotyp 3 (V9/D91/1-stammar).<sup>2,3</sup> Nästan alla virusprover är av genotyp 1.<sup>1</sup> Genotyp 2 förekommer sporadiskt i USA, Europa och Sydamerika, oftast hos patienter som är födda innan 1940.<sup>1</sup> Genotyp 3 förekommer primärt i Nord- och Västafrika, men den har även identifierats i Frankrike.<sup>1</sup>

Parvovirus B19 är en patogen som är vanligt förekommande i hela världen. Prevalensen av cirkulerande B19 IgG-antikroppar indikerar en tidigare infektion, och den ökar med åldern och går från ca 20 % hos 1- till 4-åringar till mer än 60 % hos vuxna och ända upp till 85 % hos äldre personer.<sup>4-6</sup> Antikroppar är vanliga i den allmänna populationen, men viremi eller förekomst av viralt DNA är ändå sällsynt.<sup>4</sup> Tecken på klinisk sjukdom och dess allvarlighetsgrad beror på den immunologiska och hematologiska statusen hos den infekterade personen.<sup>1,7,8</sup> Hos immunkompetenta personer är infektionen ofta asymptomatisk eller kan orsaka mild, självbegränsande sjukdom, inklusive erythema infectiosum ("femte sjukan") hos barn eller artropati hos vuxna.<sup>1,7,9,10</sup> Parvovirus B19 kan dock orsaka allvarlig sjukdom, till exempel transient aplastisk anemi hos patienter med hematologiska sjukdomar, eller helkroppssödem, kongenital anemi och fosterförlust hos gravida kvinnor.<sup>1,7,11-13</sup> Prevalensen för parvovirus B19 hos blod- och plasmadonatorer ligger mellan 0,16 % och 0,9 %, oftast med mycket låga nivåer av viralt DNA.<sup>14-18</sup> I studier utförda av plasmatillevare rapporteras en lägre prevalens.<sup>19</sup>

Parvovirus B19 överförs normalt via luftvägarna, men det kan även överföras via plasmaprodukter samt vid transfusion av röda blodkroppar.<sup>1,20</sup> Detektion av parvovirus B19-DNA i plasmaprodukter (samt överföring till mottagare av dessa), till exempel Factor VIII-koncentrat, andra koaguleringsfaktorer och poolad plasma som behandlats med lösningsmedel/detergent har beskrivits utförligt i litteraturen.<sup>20-30</sup> Överföring via plasmaprodukter har förknippats med storleken på plasmapoolerna, incidensen av akuta, otydliga parvovirus B19-infektioner, höga nivåer av viralt DNA (upp till 10<sup>12</sup> IU/ml) i viremiska donationer och resistens hos parvovirus B19 mot de flesta vanliga åtgärderna för inaktivering eller borttagning av viruset, till exempel behandling med lösningsmedel/detergent (S/D) eller pastörisering.<sup>20,21,27-30</sup> Mycket få kliniska fall av överföring av parvovirus B19 vid transfusion av röda blodkroppar har rapporterats.<sup>20</sup> Dessutom är överföring till mottagare av komponenter med låga till medelhöga nivåer av parvovirus B19-DNA (< 10<sup>6</sup> IU/ml) extremt ovanligt.<sup>20</sup>

HAV är ett litet RNA-virus utan hölje som tillhör gruppen hepatovirus i familjen *Picornaviridae*.<sup>31</sup> HAV finns i hela världen och överförs fekalt-oralt, framför allt genom nära personlig kontakt.<sup>32-34</sup> Flera genotyper och subtyper har identifierats.<sup>34</sup> Epidemier är vanliga i utvecklingsländer där sanitetsstandarden är låg, och infektionen förvärras normalt

tidigt i livet vilket gör att en stor del av populationen har skyddande antikroppar mot HAV.<sup>31–34</sup> I industriländer har den minskade incidensen av viruset och tillgängligheten av vaccin gjort att infektion har blivit vanligare hos vuxna.<sup>31, 34</sup> I Nordeuropa, Japan, Kanada och USA är virusets prevalens mycket låg i den allmänna populationen (~0,01 %), och utbrott är främst förknippade med riskgrupper såsom resenärer till endemiska områden.<sup>32, 33</sup>

HAV-infektionernas stadier hos människor går från asymptomatisk infektion (vilket framför allt observeras hos yngre barn) till fulminant hepatit, vilket i vissa fall kan leda till döden.<sup>31, 32</sup> HAV orsakar en akut infektion som läker ut och inte orsakar kronisk sjukdom. Det innebär att HAV sällan är en transfusionsrelaterad infektion och att blodbanker därför inte testar förekomst av HAV i donationer, utan istället använder donatorernas medicinska bakgrund för att utesluta donatorer med en historik av hepatit.<sup>35</sup> Endast ett fåtal fall av HAV-infektion som har överförts via transfusioner och som har orsakat lindrig leversjukdom har rapporterats.<sup>36, 37</sup> Även om infektiös HAV kan hittas i blod under tidsperioden för serologisk testning är risken för överföring av HAV via transfusion mycket låg.<sup>35, 38</sup> Överföring av HAV från donatorer med asymptomatisk infektion har också rapporterats.<sup>35–38</sup> HAV har inget lipidhölje och kan därför inte inaktiveras enkelt via S/D-behandling eller pastörisering, till exempel vid plasmabaserad tillverkning.<sup>35</sup> Ett resultat av detta är att överföring av HAV genom plasmaprodukt, framför allt koaguleringsfaktorer, har rapporterats.<sup>36, 39, 40</sup>

Fastän en enskild donation kan innehålla både parvovirus B19-DNA och HAV-RNA så har prevalensen för parvovirus B19/HAV-coinfektion hos donatorpopulationen inte studerats eller dokumenterats i litteraturen i någon större omfattning.<sup>41–43</sup> Det finns sällsynta rapporterade fall av human parvovirus B19/HAV-coinfektion hos spädbarn och barn som inte ingår i donatorpopulationen.<sup>41–43</sup> Risken för coinfektion kan beräknas med hjälp av prevalensen för varje virus. Prevalensen för HAV är inte välkaraktiserad i donatorpopulationen, men prevalensen i den allmänna populationen är ~0,01 % och lägre i källpopulationen av plasmadonatorer (~0,0004 %).<sup>32, 33, 44, 45</sup> Vid användning av en prevalens för parvovirus B19 på ~0,9 %<sup>14–18</sup> är den beräknade risken för parvovirus B19/HAV-coinfektion ~0,0000036 % (0,0004 % × 0,9 %) eller 1 av ~28 000 000 donationer.

## Princip för NAT-testning

NAT-testning kan användas för att detektera kontaminering av HAV och parvovirus B19. Under tidigt 2000-tal började vissa plasmattillverkare med screening av plasma för vidare tillverkning. Man utförde då NAT-testning för förekomst av HAV-RNA och parvovirus B19-DNA efter rapporter om överföring av båda virusen via plasmaprodukt.<sup>46</sup>

NAT-testningen utfördes inom processer och hade som syfte att eliminera eventuella HAV-kontaminerade enheter och minska belastningen av parvovirus B19 i plasmapooler.<sup>47</sup> År 2004 kom krav från den europeiska farmakopén om att alla tillverkare skulle säkerställa att nivåerna av parvovirus B19-DNA måste vara under  $10^4$  IU/ml i pooler som används för tillverkning av humant anti-D-immunoglobulin och poolad human plasma som behandlats för virusinaktivering.<sup>48</sup>

I en riktlinje från FDA 2009 kom en liknande rekommendation om att tillverkare av plasmaprodukt ska utföra NAT-testning för parvovirus B19 på plasmabaserade produkter för att säkerställa att mängden parvovirus B19-DNA i tillverkningspoolen inte överskrider  $10^4$  IU/ml.<sup>47</sup> De reglerande myndigheterna i USA och Europa kräver för närvarande inte HAV NAT-testning på plasmapooler som ska användas för vidare tillverkning. Om HAV NAT-testerna ska användas på tillverkningspoolen som en del av testningen inom processer så kräver dock de reglerande myndigheterna i Europa att testet har kapacitet att detektera en kontroll som innehåller 100 IU/ml HAV-RNA.<sup>49</sup>

## Förklaring av testet

Testet cobas® DPX är ett duplex-test som körs på cobas® 6800 System och cobas® 8800 System. Testet cobas® DPX möjliggör samtidig kvantifiering av DNA från parvovirus B19, genotyperna 1, 2 och 3, och kvalitativ detektion av RNA från hepatit A-virus (HAV), genotyperna I, II och III, i human plasma.

## Användningsprinciper

Testet **cobas® DPX** är baserat på realtids-PCR-teknik på ett system som använder helt automatisk provberedning (extraktion och rening av nukleinsyra) följt av PCR-amplifiering och detektion. **cobas® 6800/8800 Systems** består av en provinmatningsmodul, överföringsmodul, processmodul och analysmodul. Automatisk datahantering utförs av **cobas® 6800/8800-programmet** som tilldelar testresultat för ett kvantitativt värde (i IU/mL) för parvovirus B19 genom användning av en kvantifieringsstandard (QS) som är direkt spårbar till WHO:s internationella standard.<sup>47</sup>

**cobas® 6800/8800-programmet** tilldelar även testresultat för förekomst av hepatit A-virus som icke-reaktiva, reaktiva eller ogiltiga. Resultaten kan visas direkt i systemfönstret och skrivas ut som en rapport.

Proverna kan antingen testas individuellt eller testas i pooler som består av flera prover. Om poolning ska utföras kan instrumentet **cobas p 680** eller programmet **cobas® Synergy** med Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD användas i ett preanalytiskt steg.

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

Selektiv amplifiering av target-nukleinsyra från blodgivarprovet uppnås genom användning av virusspecifika forward- och reverse-primers som väljs från maximalt konserverade regioner i den virala nukleinsyran. Ett värmebeständigt DNA-polymerasenzym används för både reverse transcription och amplifiering. I master-mixen ingår deoxiuridintrifosfat (dUTP) istället för deoxitymidintrifosfat (dTTP), som inkorporerats i det nyligen syntetiserade DNA:t (amplikon).<sup>50–52</sup> Eventuellt kontaminerande amplikon från tidigare PCR-körningar förstörs med hjälp av AmpErase-enzymet (uracil-N-glykosylas, ingår i PCR-mastermixen) under uppvärmningen i det första termocyklingssteget. Nybildade amplikoner förstörs dock inte eftersom AmpErase-enzymet inaktiveras när det utsätts för temperaturer över 55 °C.

**cobas® DPX-mastermixen** innehåller detektionsprober som är specifika för B19- och HAV-nukleinsyra samt för QS- och IC-nukleinsyra. De enskilda B19-, HAV-, IC- och QS-detektionsproberna är märkta med en av fyra unika fluorokromer som fungerar som reporterfluorokrom. Varje prob har även en femte fluorokrom som fungerar som quencher. De fyra reporterfluorokromerna mäts vid definierade våglängder, vilket möjliggör samtidig detektion och urskiljning av amplifierade B19- och HAV-targets, IC och QS.<sup>53, 54</sup> Fluorescenssignalen för de intakta proberna hämmas av en quencherfluorokrom. Under PCR-amplifieringssteget hybridiserar proberna specifikt till respektive mål på det enkelsträngade DNA:t, vilket resulterar i klyvning med 5'-till-3'-nukleasaktiviteten i DNA-polymeraset, vilket i sin tur resulterar i separation av reporter- och quencherfluorokromen och gör att en fluorescenssignal genereras. För varje PCR-cykel genereras ökande mängder klyvda prober, och som en följd av detta ökar den sammanlagda signalen för reporterfluorokromen. Eftersom de fyra specifika reporterfluorokromerna mäts vid definierade våglängder är samtidig detektion och urskiljning av amplifierade B19- och HAV-targets samt QS och IC möjlig.

# Reagens och material

## cobas® DPX-reagens och -kontroller

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

**Tabell 1** Testet cobas® DPX

### Testet cobas® DPX

Förvaras i 2–8 °C

Kassett med 192 tester (P/N 09171126190)

| Kitkomponenter                                                    | Reagensingredienser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kvantitet per kit |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Proteinaslösning (PASE)</b>                                    | Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, kalciumklorid, kalciumacetat, 8 % proteinas, glycerol<br>EUH210: Säkerhetsdatablad finns att rekvirera.<br>EUH208: Innehåller subtilisin från <i>Bacillus subtilis</i> . Kan orsaka allergisk reaktion.                                                                                                                                                                                                                                                                            | 22,3 ml           |
| <b>DPX-internkontroll och -kvantifieringsstandard (DPX IC/QS)</b> | Trisbuffert, < 0,05 % EDTA, < 0,01 % konstrukt av armored RNA (ej infektiöst RNA inkapslat i MS2-bakteriofag) som fungerar som internkontroll, < 0,01 % icke infektiöst, syntetiskt QS B19-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, < 0,002 % Poly rA RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid                                                                                                                                                                                                          | 21,2 ml           |
| <b>Elueringsbuffert (EB)</b>                                      | Trisbuffert, 0,2 % metyl-4 hydroxybensoat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 21,2 ml           |
| <b>Master Mix-reagens 1 (MMX-R1)</b>                              | Manganacetat, kaliumhydroxid, < 0,1 % natriumazid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 7,5 ml            |
| <b>DPX Master Mix-reagens 2 (DPX MMX-R2)</b>                      | Tricinbuffert, kaliumacetat, glycerol, 18 % dimetylsulfoxid, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % uppströms- och nedströms-primers för parvovirus B19, HAV, internkontroll och kvantifieringsstandard, < 0,01 % fluorescensmärkta parvovirus B19- och HAV-prober, < 0,01 % fluorescensmärkta parvovirus B19 QS- och HAV IC-prober, < 0,01 % oligonukleotid-aptamer, < 0,01 % Z05D DNA-polymeras, < 0,01 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas, mikrobiellt), < 0,1 % natriumazid | 9,7 ml            |

Tabell 2 cobas® DPX Control Kit

## cobas® DPX Control Kit

Förvaras i 2–8 °C

(P/N 09040749190)

| Kitkomponenter                                 | Reagensingredienser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kvantitet per kit  | Säkerhetssymbol och varning*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DPX dubbelpositiv kontroll (DPX D(+ )C)</b> | < 0,001 % syntetiskt (armored) HAV-RNA inkapslat i MS2-bakteriofagens skalprotein, < 0,001 % syntetiskt (plasmid) parvovirus B19-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade tester för antikropp mot B19, HAV-RNA icke detekterbart med PCR-metoder, B19-DNA icke detekterbart med PCR-metoder eller under nivån som påverkar kontrollens funktionalitet ( $\leq 5$ IU/ml)<br>0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel** | 8 ml<br>(8 × 1 ml) |   <p><b>VARNING</b></p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion.<br/> H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.<br/> P261: Undvik att inandas dimma eller ångor.<br/> P273: Undvik utsläpp till miljön.<br/> P280: Använd skyddshandskar.<br/> P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.<br/> P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.<br/> P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning.<br/> 55965-84-9 Reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isothiazol-3-on och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p>     |
| <b>DPX-högpositiv kontroll (DPX H(+ )C)</b>    | < 0,001 % syntetiskt (plasmid) parvovirus B19-DNA inkapslat i Lambda-bakteriofagens skalprotein, normal human plasma, icke-reaktiv enligt licensierade tester för antikropp mot B19, HAV-RNA icke detekterbart med PCR-metoder, B19-DNA icke detekterbart med PCR-metoder eller under nivån som påverkar kontrollens funktionalitet ( $\leq 5$ IU/ml)<br>0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel**                                                                                    | 8 ml<br>(8 × 1 ml) |   <p><b>VARNING</b></p> <p>H317: Kan orsaka allergisk hudreaktion.<br/> H412: Skadliga långtidseffekter för vattenlevande organismer.<br/> P261: Undvik att inandas dimma eller ångor.<br/> P273: Undvik utsläpp till miljön.<br/> P280: Använd skyddshandskar.<br/> P333 + P313: Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.<br/> P362 + P364: Nedstänkta kläder tas av och tvättas innan de används igen.<br/> P501: Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsanläggning.<br/> 55965-84-9 Reaktionsmassa av 5-klor-2-metyl-2H-isothiazol-3-on och 2-metyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p> |

\* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

\*\* Farlig substans.



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

Förvaras i 2–8 °C

(P/N 09051953190)

| Kitkomponent                               | Reagensingredienser                                                      | Kvantitet per kit    | Säkerhetssymbol och varning |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>Buffer Negative Control (Buffer-NC)</b> | Trisbuffert, EDTA, 0,002 % poly rA-RNA (syntetiskt), < 0,1 % natriumazid | 16 ml<br>(16 × 1 ml) | Ej tillämpligt              |

## cobas omni-reagens för provberedning

Tabell 4 cobas omni-reagens för provberedning\*

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

\* Dessa reagens ingår inte i cobas® DPX-testkitet. Se lista med ytterligare material som behövs (Tabell 7).

\*\* Produktsäkerhetsmärkningen följer huvudsakligen EU:s GHS-system.

## Förvaring och hantering av reagens

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

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

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

| Reagens                            | Förvaringstemperatur |
|------------------------------------|----------------------|
| cobas® DPX – 192                   | 2–8 °C               |
| cobas® DPX Control Kit             | 2–8 °C               |
| cobas® Buffer Negative Control Kit | 2–8 °C               |
| cobas omni Lysis Reagent           | 2–8 °C               |
| cobas omni MGP Reagent             | 2–8 °C               |
| cobas omni Specimen Diluent        | 2–8 °C               |
| cobas omni Wash Reagent            | 15–30 °C             |

Reagens som laddas i cobas® 6800/8800 Systems förvaras i rätt temperatur och deras utgångsdatum övervakas av systemet. Systemet tillåter endast att reagens används om alla villkor som anges i Tabell 6 är uppfyllda. Systemet förhindrar automatiskt användning av reagens som har passerat utgångsdatum. Tabell 6 visar de villkor för hantering av reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems.

**Tabell 6** Villkor för hållbarhet för reagens som upprätthålls av cobas® 6800/8800 Systems

| Reagens                            | Utgångsdatum för kitet     | Hållbarhet i öppnat kit         | Antal körningar som kitet kan användas | Hållbarhet i instrumentet (sammanlagd tid i instrumentet utanför kylskåp) |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| cobas® DPX – 192                   | Datumet har inte passerats | 90 dagar från första användning | Max 40 körningar                       | Max 40 timmar                                                             |
| cobas® DPX Control Kit             | Datumet har inte passerats | Ej tillämpligt                  | Ej tillämpligt                         | Max 8 timmar                                                              |
| cobas® Buffer Negative Control Kit | Datumet har inte passerats | Ej tillämpligt                  | Ej tillämpligt                         | Max 10 timmar                                                             |
| cobas omni Lysis Reagent           | Datumet har inte passerats | 30 dagar från laddning*         | Ej tillämpligt                         | Ej tillämpligt                                                            |
| cobas omni MGP Reagent             | Datumet har inte passerats | 30 dagar från laddning*         | Ej tillämpligt                         | Ej tillämpligt                                                            |
| cobas omni Specimen Diluent        | Datumet har inte passerats | 30 dagar från laddning*         | Ej tillämpligt                         | Ej tillämpligt                                                            |
| cobas omni Wash Reagent            | Datumet har inte passerats | 30 dagar från laddning*         | Ej tillämpligt                         | Ej tillämpligt                                                            |

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

## Extramaterial som behövs

**Tabell 7** Material och förbrukningsartiklar för användning på **cobas®** 6800/8800 Systems

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

## Instrument och programvara som behövs

**cobas®** 6800/8800-programmet och **cobas®** DPX-analyspaketet måste installeras på instrumentet/instrumenten. IG-servern (Instrument Gateway) medföljer systemet.

**Tabell 8** Instrument

| <b>cobas® 6800/8800 Systems</b>                         | <b>P/N</b>                  |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>cobas®</b> 6800 System (flyttbar plattform)          | 05524245001 och 06379672001 |
| <b>cobas®</b> 6800 System (fast plattform)              | 05524245001 och 06379664001 |
| <b>cobas®</b> 8800 System                               | 05412722001                 |
| Provinmatningsmodul                                     | 06301037001                 |
| <b>Alternativ för pipettering och pooling</b>           | <b>P/N</b>                  |
| Instrumentet <b>cobas p</b> 680                         | 06570577001                 |
| Elektronisk licens för programmet <b>cobas® Synergy</b> | 09311238001                 |
| Hamilton Microlab® STAR IVD                             | 04640535001                 |
| Hamilton Microlab® STARlet IVD                          | 04872649001                 |

I användarassistenten till **cobas®** 6800/8800 Systems, användarassistenten till instrumentet **cobas p** 680 och i användarassistenten till programmet **cobas® Synergy** finns mer information om primär- och sekundärrör som kan användas på instrumenten.

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

# Försiktighetsåtgärder och information om hantering

## Varningar och säkerhetsåtgärder

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

- Endast för *in vitro*-diagnostisk användning.
- Alla prover ska hanteras som smittbärande material i enlighet med säkra laboratorierutiner som beskrivs i Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories och i CLSI-dokumentet M29-A4.<sup>55, 56</sup> Endast personal som har erfarenhet av att hantera smittbärande material och att använda testet **cobas® DPX**, **cobas® 6800/8800 Systems** och (valfritt) instrumentet **cobas p 680** eller Hamilton Microlab® STAR/STARlet IVD med programmet **cobas® Synergy** får utföra denna procedur.
- Allt material av humant ursprung ska betraktas som potentiellt smittbärande och hanteras enligt allmänna säkerhetsföreskrifter. Om spill sker, desinficera omedelbart med en färsk lösning bestående av natriumhypoklorit 0,6 % i destillerat eller avjoniserat vatten eller följ de lokala rutinerna.
- **cobas® DPX Control Kit** innehåller plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats med ett licensierat antikroppstest och befunnits icke-reaktivt för förekomst av antikropp mot B19 IgG och IgM. Testning av normal human plasma med PCR-metoder visade inte något detekterbart HAV-RNA och nivåer av B19-DNA som är antingen inte detekterbara eller så låga att de inte påverkar funktionen hos de positiva DPX-kontrollerna. Det finns inga testmetoder som garanterar att produkter från humant blod inte kan överföra smitta.
- Frys inte helblod.
- Användning av sterila engångspipetter och nukleasfria pipettspetsar rekommenderas. Använd endast de förbrukningsartiklar som medföljer eller efterfrågas för att säkerställa optimal testprestanda.
- Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran från Roche kundsupport.
- Följ noga de rutiner och riktlinjer som medföljer för att säkerställa att testet utförs korrekt. Avvikelse från rutinerna och riktlinjerna kan göra att testets prestanda inte blir optimal.
- Om cell-plasmalagren blandas eller material diffunderas efter centrifugering kan högre andel ogiltiga resultat erhållas.
- Falskt positiva resultat kan förekomma om kontrollen av carryover av prover är otillräcklig vid provhantering och -bearbetning.
- Informera berörd lokal myndighet om eventuella allvarliga incidenter som inträffar när du använder den här analysen.

## Reagenshantering

- Hantera alla reagens, kontroller och prover enligt god laboratoriesed för att förhindra carryover av prover eller kontroller.
- Kontrollera varje reagenskassett, spädningslösning, lyseringsreagens och tvättreagens före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte material om det finns tecken på läckage.
- **cobas omni Lysis Reagent** innehåller guanidintiocyanat, en potentiellt farlig kemikalie. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå.

- **cobas® DPX**-testkitet, **cobas omni** MGP Reagent och **cobas omni** Specimen Diluent innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Undvik att reagens kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med rikliga mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens, späd med vatten innan spillet torkas upp.
- Låt inte **cobas omni** Lysis Reagent, som innehåller guanidintiocyanat, komma i kontakt med natriumhypoklorit-lösning (blekmedel). Denna blandning kan bilda en mycket giftig gas.
- Kassera allt material som har kommit i kontakt med prover och reagens enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.

## God laboratoriesed

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

## Provtagning, transport, förvaring och pooling

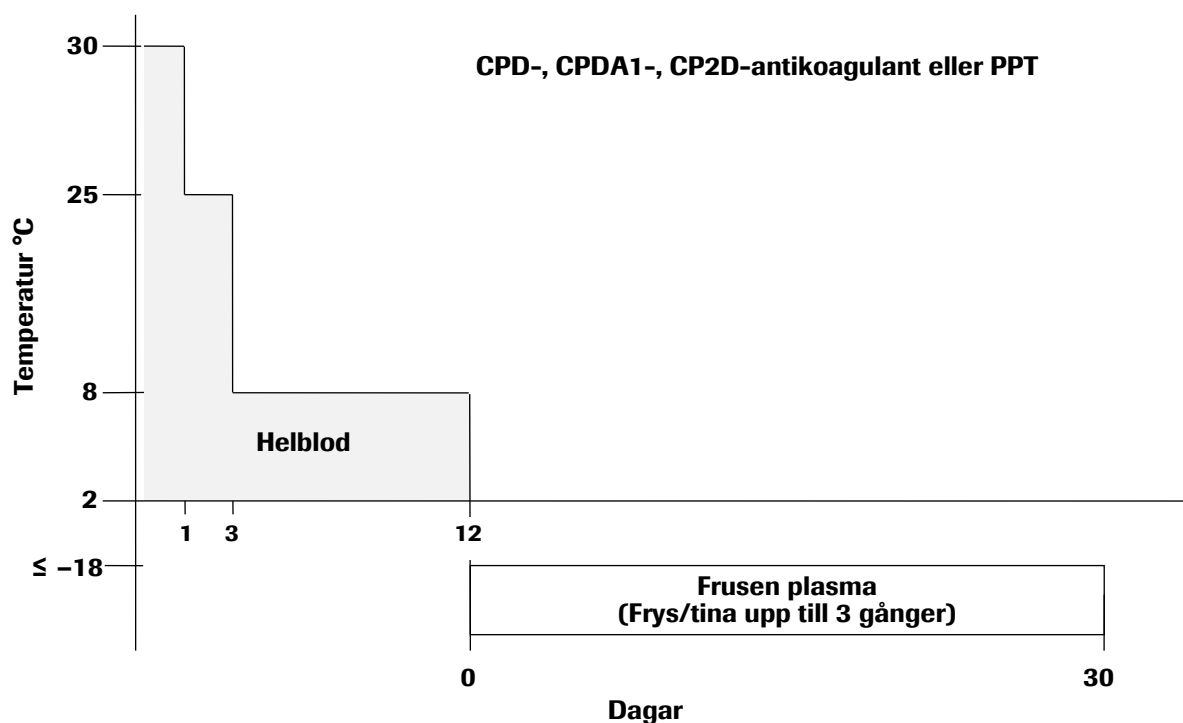
**Obs! Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.**

Förvara alla donatorprover vid de angivna temperaturerna.

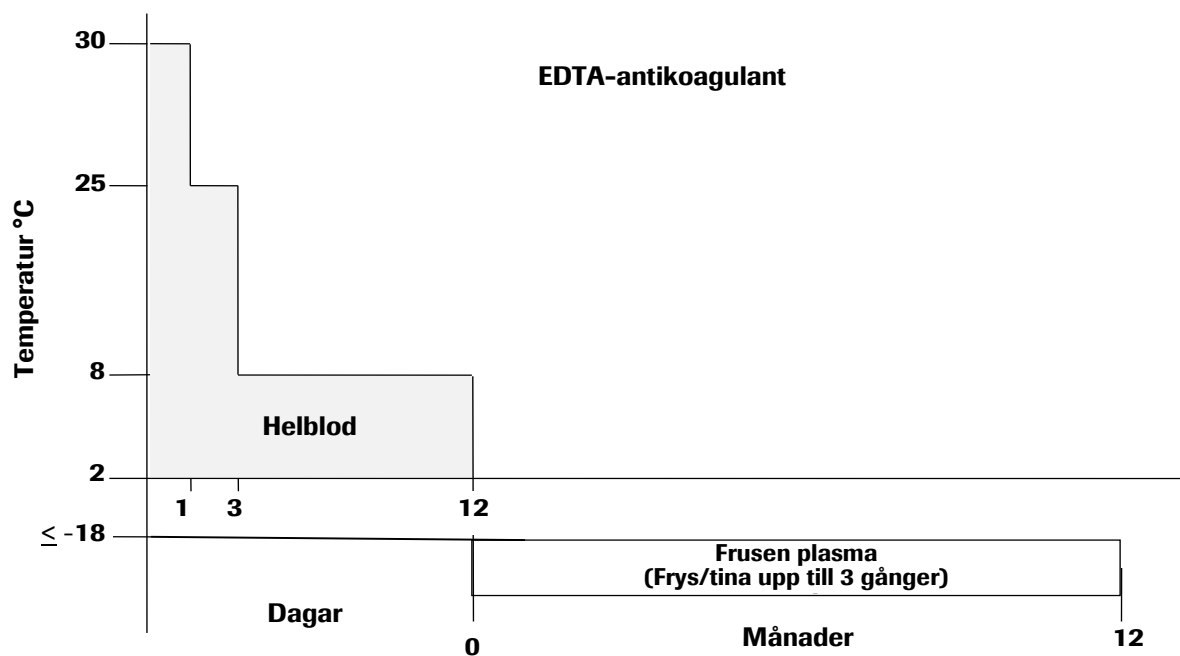
Provernas hållbarhet påverkas vid förhöjda temperaturer.

## Prover från levande blodgivare

- Plasma som samlats i EDTA, CPD, CPDA1, CP2D och 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant kan användas med testet **cobas® DPX**. Följ instruktionerna från tillverkaren av provrör/provtagningspåsar för hantering och centrifugering.
- Blod som samlats i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) kan genomgå ytterligare centrifugering vid  $600 \times g$  i 5 minuter innan laddning, eventuell pooling eller omtestning.
- Blod som samlats i CPD-, CPDA1- eller CP2D-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) kan förvaras i upp till 12 dagar under följande villkor:
  - Proverna måste centrifugeras inom 72 timmar från provtagningstillfället.
  - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.
  - Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 30 dagar vid  $\leq -18$  °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 1.

**Bild 1** Villkor för förvaring av donatorprov

- Blod som samlats i EDTA-antikoagulant kan förvaras i upp till 12 dagar under följande villkor:
  - Proverna måste centrifugeras inom 72 timmar från provtagningstillfället.
  - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.
  - Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 12 månader vid  $\leq -18$  °C med tre frys/tiningscykler. Se Bild 2.

**Bild 2** Villkor för förvaring av donatorprov

- Plasma i 4-procentig natriumcitrat-antikoagulant kan förvaras i upp till 30 dagar i 2–8 °C.
  - Vid förvaring över 8 °C kan proverna förvaras i 72 timmar i upp till 25 °C och i 24 timmar i upp till 30 °C under dessa 72 timmar.
  - Förutom villkoren ovan gäller att proverna ska förvaras vid 2–8 °C. Plasma som har separerats från cellerna kan förvaras i upp till 12 månader vid ≤ -18 °C med tre frys/tiningscykler.
- Om prover ska transporteras ska de förpackas och etiketteras i enlighet med nationella och/eller internationella föreskrifter för transport av prover och etiologiska agens.



# Bruksanvisning

## Automatisk provpipettering och -pooling (tillval)

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

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

## Inställning av gränsvärde för parvovirus B19

**cobas®** 6800/8800 Systems

Laboratorieansvarig person fastställer gränsvärdet för B19V-titern genom att ställa in gränsvärdet för pooler med 1 prov. Värdet som anges här används av programmet för att tilldela ett "B19V < gränsvärde"- eller "B19V ≥ gränsvärde"-resultat (Tabell 10). Programmet beräknar automatiskt resultatet baserat på det angivna gränsvärdet och poolstorleken.

Så här tilldelar du gränsvärdet för B19V-titern:

DPX-B19V-gränsvärdet anges i användargränssnittet (UI) under Administration --> Settings --> Processing settings --> Roche tests. Under "Settings" för DPX-B19V ASAP kan gränsvärdet ställas in med knappen "Edit".

**cobas® Synergy**

De slutliga B19- och DPX-testresultaten är endast tillgängliga i **cobas® Synergy**-programmet och inte på **cobas®** 6800/8800 Systems.

För att tilldela gränsvärden för B19V-titern (per poolstorlek i IU/ml) följer du beskrivningen i användarassistansen till **cobas® Synergy**-programmet. Vi rekommenderar att du ställer in gränsvärdet i **cobas®** 6800/8800-programmet på 1.

## Anmärkningar om testet

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

## Köra testet cobas® DPX

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

Bild 3 sammanfattar proceduren nedan.

**Bild 3** cobas® DPX-testprocedur

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

## Resultat

**cobas® 6800/8800 System** fastställer automatiskt parvovirus B19 DNA-koncentrationen för donatorprover och kontroller. Parvovirus B19 DNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter per milliliter (IU/ml). **cobas® 6800/8800 Systems** detekterar dessutom automatiskt HAV-RNA för proverna och kontrollerna.

## Kvalitetskontroll och giltighet för resultaten

- En negativ kontroll [(-) C] och två positiva kontroller [DPX D(+)C och DPX H(+)C] bearbetas i varje provomgång.
- Kontrollera om det finns flaggor till resultaten i **cobas® 6800/8800-programmet** och/eller i rapporten för att säkerställa giltigheten för provomgången.
- Omgången är giltig om ingen flagga visas för samtliga tre kontroller.

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

## Kontrollflaggor

**Tabell 9** Kontrollflaggor för negativa och positiva kontroller

| Negativ kontroll | Flagga | Resultat | Betydelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|--------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (-) C            | Q02    | Invalid  | Hela omgången fastställs som ogiltig om resultatet för (-) C är ogiltigt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Positiv kontroll | Flagga | Resultat | Betydelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| DPX D(+)C        | Q02    | Invalid  | Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för parvovirus B19 ligger inte inom det tilldelade intervallet eller resultatet för HAV är icke-reaktivt.<br>Endast B19: Ett ogiltigt resultat på grund av att motsvarande QS eller resultatet för den beräknade titern för parvovirus B19 inte ligger inom det tilldelade intervallet.<br>Endast HAV: Ett ogiltigt resultat på grund av att motsvarande IC eller resultatet för HAV är icke-reaktivt. |
| DPX H(+)C        | Q02    | Invalid  | Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

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

## Tolkning av resultat

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

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

Fyra parametrar mäts samtidigt för varje prov: en för parvovirus B19, en för HAV, en för den kvantitativa standarden och en för internkontrollen. De slutgiltiga provresultaten för testet **cobas® DPX** rapporteras av programmet. Donatorprover i en ogiltig pool måste testas om. Förutom de totala resultaten så visas även enskilda target-resultat i programmet **cobas® 6800/8800**. De tolkas på följande sätt:

**Tabell 10** Tolkning av enskilda target-resultat

| Target-resultat  | Betydelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HAV Non-Reactive | Ingen target-signal detekterades för HAV, och IC-signalen detekterades.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| HAV Reactive     | Target-signalen detekterades för HAV, och IC-signalen detekterades eventuellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| B19 < gränsvärde | B19-titern är mindre än gränsvärdet som har definierats av användaren; titern anges.<br>B19 Non-Reactive: ingen target-signal detekterades för B19-DNA och QS-signal.<br>B19 < Titer Min: B19 detekteras och den beräknade titern ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLOQ).<br>Obs!<br><b>cobas p 680</b> – B19-gränsvärdet visas i <b>cobas® 6800/8800 Systems</b> -programmet.<br><b>cobas® Synergy</b> – B19-gränsvärdet visas i <b>cobas® Synergy</b> -programmet. |
| B19 ≥ gränsvärde | B19-titern är större än gränsvärdet som har definierats av användaren; titern anges.<br>B19 > Titer Max: den beräknade titern ligger över analysens övre kvantifieringsgräns (ULOQ). <sup>a</sup><br>Obs!<br><b>cobas p 680</b> – B19-gränsvärdet visas i <b>cobas® 6800/8800 Systems</b> -programmet.<br><b>cobas® Synergy</b> – B19-gränsvärdet visas i <b>cobas® Synergy</b> -programmet.                                                                                          |
| Invalid          | HAV-target-signalen och IC-signalen detekterades inte.<br>Icke-reaktiva resultat för HAV kommer att rapporteras som Invalid om B19-titern är > 10 <sup>6</sup> IU/ml.<br>B19 QS-signalen detekteras inte och B19-target detekterades eventuellt.                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>a</sup> Om ett kvantitativt resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med parvovirus B19-negativ EDTA-plasma och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn. Vid användning av programmet **cobas® Synergy** ska en granskning av beräkningen av det slutliga resultatet göras med hjälp av programmet **cobas® Synergy**.

## Upprepa testning av individuella prover

Provrör med det slutliga resultatet Invalid för en target måste testas om oavsett om resultaten för övriga targets är giltiga. Det upprepade resultatet för en HAV som är Invalid på grund av en hög B19-titer (> 10<sup>6</sup> IU/ml) kommer att fortsätta vara Invalid. En ytterligare centrifugering vid 600 × g i 5 minuter kan göra att färre ogiltiga resultat erhålls vid upprepad testning av blod som samlats i EDTA-antikoagulant, Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™).

## Testets begränsningar

- **cobas® DPX** har endast validerats för användning tillsammans med **cobas® DPX Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** och **cobas omni Wash Reagent** för användning på **cobas® 6800/8800 Systems**.
- Tillförlitliga resultat förutsätter rätt provtagning, förvaring och hantering av prover.
- Använd inte heparinplasma med det här testet eftersom heparin har visat sig hämma PCR.
- Detektion av parvovirus B19-DNA och HAV-RNA är beroende av antalet viruspartiklar i provet och kan påverkas av provtagningsmetoder, förvaring och hantering, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium samt poolstorlek.
- I sällsynta fall kan mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på ett virusgenom som täcks in av testet **cobas® DPX** påverka primer- och/eller probbindning, vilket resulterar i för låg kvantifiering av virus eller misslyckad detektering av förekomst av virus.
- På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna. Användarna ska följa sina egna specifika regler och procedurer.

# Utvärdering av icke-klinisk prestanda

## Viktiga egenskaper för prover från levande blodgivare

### Detektionsgräns (LoD)

#### WHO:s internationella standarder

Detektionsgränserna (LoD) för testet **cobas® DPX** för HAV-RNA och parvovirus B19-DNA fastställdes med WHO:s internationella standard för HAV (NIBSC-kod 00/560) och parvovirus B19 (NIBSC 99/802).

Tre oberoende spädningsserier för varje virusstandard bereddes med poolad, virusnegativ human plasma som samlats i EDTA-antikoagulant. Varje spädningsserie testades med tre olika loter av **cobas® DPX**-reagenskit med 21 replikat per lot, vilket gav totalt 189 replikat per koncentration. För varje virus användes PROBIT-analys på insamlade data från alla testade replikat för att uppskatta LoD och tvåsidiga 95-procentiga fiduciella konfidensintervall. I Tabell 11 till Tabell 13 sammanfattas de totala resultaten för studien av detektionsgräns.

**Tabell 11** Resultat för PROBIT-analys på LoD-data insamlade med virusstandarder i EDTA-plasma

| Analyt         | Mätenhet | LoD  | Nedre 95-procentig konfidensgräns | Övre 95-procentig konfidensgräns |
|----------------|----------|------|-----------------------------------|----------------------------------|
| HAV            | IU/ml    | 1,1  | 0,9                               | 1,3                              |
| Parvovirus B19 | IU/ml    | 13,9 | 11,7                              | 17,4                             |

**Tabell 12** Sammanställning av reaktivitetstalen för HAV i EDTA-plasma

| HAV RNA-koncentration (IU/ml) | Antal reaktiva | Antal giltiga replikat | % reaktiva | 95-procentig nedre konfidensgräns (ensidig) |
|-------------------------------|----------------|------------------------|------------|---------------------------------------------|
| 6                             | 189            | 189                    | 100 %      | 98,4 %                                      |
| 3                             | 189            | 189                    | 100 %      | 98,4 %                                      |
| 1,5                           | 186            | 189                    | 98,4 %     | 95,9 %                                      |
| 0,75                          | 165            | 189                    | 87,3 %     | 82,6 %                                      |
| 0,375                         | 119            | 189                    | 63,0 %     | 56,8 %                                      |

**Tabell 13** Sammanställning av reaktivitetstalen för parvovirus B19 i EDTA-plasma

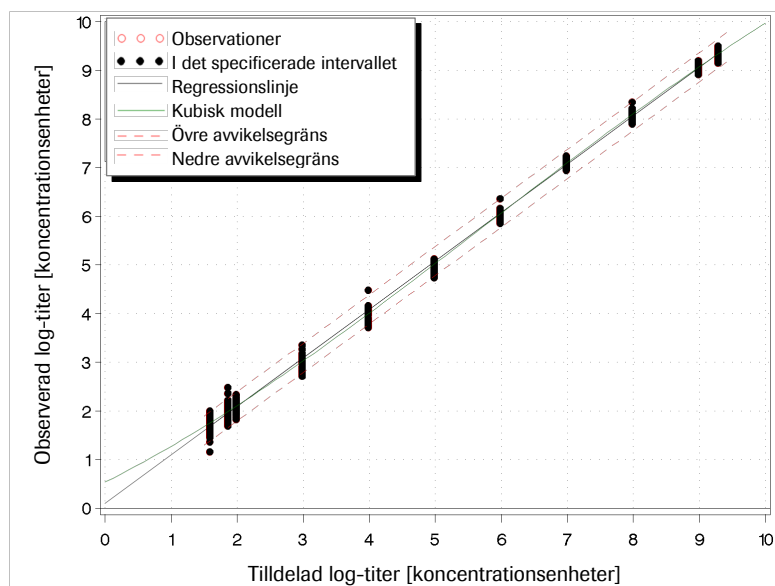
| Parvovirus B19 DNA-koncentration (IU/ml) | Antal reaktiva | Antal giltiga replikat | % reaktiva | 95-procentig nedre konfidensgräns (ensidig) |
|------------------------------------------|----------------|------------------------|------------|---------------------------------------------|
| 40                                       | 187            | 189                    | 98,9 %     | 96,7 %                                      |
| 20                                       | 184            | 189                    | 97,4 %     | 94,5 %                                      |
| 10                                       | 175            | 189                    | 92,6 %     | 88,7 %                                      |
| 5                                        | 145            | 189                    | 76,7 %     | 71,1 %                                      |
| 2,5                                      | 91             | 189                    | 48,1 %     | 42,0 %                                      |

## Linjärt intervall för kvantifiering av parvovirus B19

Studien av linjäritet för kvantifiering av parvovirus B19 med testet **cobas® DPX** utfördes med hjälp av en spädningsserie som bestod av 12 panelprover som omfattade det linjära intervallet för dominerande genotyp 1 av parvovirus B19. Utvärderingen utfördes enligt CLSI-riktlinjen EP6-A. Tre reagensloter analyserades på tre **cobas® 6800/8800 Systems**, med tre användare och totalt 16 replikat per panelprov och lot under 12 testdagar.

Studien genomfördes med tre reagensloter. Det linjära intervallet fastställdes till mellan 40 IU/ml och 1,00E+09 IU/ml (38,5–1,93E+09 IU/ml) och visar en absolut avvikelse från den bättre passande icke-linjära regressionen på mindre än  $\pm 0,3 \log_{10}$  i human EDTA-plasma (se Bild 4).

**Bild 4** Bestämning av linjärt intervall för parvovirus B19 i EDTA-plasma



## Reproducerbarhet

Reproducerbarheten för testet **cobas® DPX** utvärderades för tre reagensloter, tre olika dagar, fyra individuella system/ användare och variabilitet mellan körningar. Resultaten för reagensloter visas i Tabell 14.

**Tabell 14** Reproducerbarhet mellan reagensloter

| Analyt | Koncentration | Reagenslot | % reaktiva<br>(reaktiva/giltiga replikat) | Nedre gräns för<br>95-procentigt<br>konfidensintervall | Övre gräns för<br>95-procentigt<br>konfidensintervall |
|--------|---------------|------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| HAV    | 2 × LoD       | 1          | 100,0 % (63/63)                           | 94,3 %                                                 | 100,0 %                                               |
|        |               | 2          | 100,0 % (63/63)                           | 94,3 %                                                 | 100,0 %                                               |
|        |               | 3          | 100,0 % (63/63)                           | 94,3 %                                                 | 100,0 %                                               |
|        | 1 × LoD       | 1          | 98,4 % (62/63)                            | 91,5 %                                                 | 100,0 %                                               |
|        |               | 2          | 96,8 % (61/63)                            | 89,0 %                                                 | 99,6 %                                                |
|        |               | 3          | 100,0 % (63/63)                           | 94,3 %                                                 | 100,0 %                                               |
|        | 0,5 × LoD     | 1          | 79,4 % (50/63)                            | 67,3 %                                                 | 88,5 %                                                |
|        |               | 2          | 90,5 % (57/63)                            | 80,4 %                                                 | 96,4 %                                                |
|        |               | 3          | 92,1 % (58/63)                            | 82,4 %                                                 | 97,4 %                                                |

## Precision

Precisionen för parvovirus B19 med testet **cobas® DPX** fastställdes genom analys av seriespädningar av ett prov som var positivt för parvovirus B19 i negativ EDTA-plasma. Åtta spädningsnivåer testades i 48 replikat för varje nivå över tre loter av **cobas® DPX**-testreagens med tre instrument och tre användare under 12 dagar. Varje prov genomgick hela **cobas® DPX**-testproceduren på det helt automatiska **cobas® 6800/8800 Systems**. Därför representerar den precision som anges här alla aspekter av testproceduren. Resultaten visas i Tabell 15.

**cobas® DPX** för parvovirus B19 visade hög precision för tre reagensloter som testades i ett koncentrationsintervall från 1,00 E+03 IU/ml till 2,0 E+09 IU/ml.

**Tabell 15** Precision inom laboratoriet för testet **cobas® DPX**\*

| Nominell koncentration (IU/ml) | Tilldelad koncentration (IU/ml) | Källmaterial  | EDTA-plasma |       |       |            |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------|-------------|-------|-------|------------|
|                                |                                 |               | Lot 1       | Lot 2 | Lot 3 | Alla loter |
|                                |                                 |               | SD          | SD    | SD    | Poolad SD  |
| 2,00E+09                       | 1,93E+09                        | Kliniskt prov | 0,08        | 0,05  | 0,04  | 0,06       |
| 1,00E+09                       | 9,63E+08                        | Kliniskt prov | 0,05        | 0,06  | 0,04  | 0,05       |
| 1,00E+08                       | 9,63E+07                        | Kliniskt prov | 0,04        | 0,07  | 0,04  | 0,05       |
| 1,00E+07                       | 9,63E+06                        | Kliniskt prov | 0,04        | 0,04  | 0,03  | 0,04       |
| 1,00E+06                       | 9,63E+05                        | Kliniskt prov | 0,12        | 0,04  | 0,04  | 0,08       |
| 1,00E+05                       | 9,63E+04                        | Kliniskt prov | 0,06        | 0,05  | 0,02  | 0,05       |
| 1,00E+04                       | 9,63E+03                        | Kliniskt prov | 0,06        | 0,12  | 0,04  | 0,08       |
| 1,00E+03                       | 9,63E+02                        | Kliniskt prov | 0,05        | 0,09  | 0,04  | 0,06       |

\* Titerdata anses ha fördelats log-normalt och analyseras efter omvandling enligt log<sub>10</sub>. I kolumnerna för standardavvikelse (SD) visas totalvärdet för den log-omvandlade titern för var och en av de tre reagensloterna.

## Inklusivitet för genotyper – HAV

Prestandan för testet **cobas® DPX** för detektering av tre genotyper av HAV fastställdes genom att testa totalt 12 unika kliniska prover, WHO:s HAV-standard (NIBSC-kod 00/560) och åtta odlade HAV-isolat med kända genotyper.

Alla kliniska prover och odlade isolat kvantifierades med testet **cobas® DPX** med hjälp av CBM-metoden (Calibrator Bracketing Method). Alla kliniska prover testades rena och efter spädning med normal, virusnegativ (HAV) human EDTA-plasma till  $3,6 \times \text{LoD}$  för testet **cobas® DPX**. Alla åtta odlade isolat och WHO:s HAV-standard testades efter spädning med normal, virusnegativ (HAV) human EDTA-plasma till  $3,6 \times \text{LoD}$  för testet **cobas® DPX**. Alla kliniska prover och odlade isolat detekterades som rena och/eller vid  $3,6 \times \text{LoD}$  (Tabell 16).

**Tabell 16** Kliniska HAV-prover och odlade isolat av HAV

| Genotyp | Kliniska prover                           |                                                                          | Odlade isolat                                                            |
|---------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|         | % reaktiva (reaktiva/testade prover) rena | % reaktiva (reaktiva/testade prover) spädda till $3,6 \times \text{LoD}$ | % reaktiva (reaktiva/testade prover) spädda till $3,6 \times \text{LoD}$ |
| I A     | 100,0 % (11/11)                           | 100,0 % (12/12)**                                                        | Inte testat*                                                             |
| I B     | 100,0 % (1/1)                             | 100,0 % (1/1)                                                            | 100,0 % (1/1)                                                            |
| II A    | Inte testat*                              | Inte testat*                                                             | 100,0 % (1/1)                                                            |
| II B    | Inte testat*                              | Inte testat*                                                             | 100,0 % (1/1)                                                            |
| III A   | Inte testat*                              | Inte testat*                                                             | 100,0 % (3/3)                                                            |
| III B   | Inte testat*                              | Inte testat*                                                             | 100,0 % (2/2)                                                            |

\* Otillräcklig volym för att testa rent/utspätt

\*\* Inklusiv WHO:s HAV-standard (NIBSC-kod 00/560)

## Verifiering av genotyp för parvovirus B19

Prestandan för testet **cobas® DPX** på parvovirus B19-genotyper utvärderades genom:

- Verifiering av detektionsgränsen för genotyp 1, 2 och 3
- Verifiering av linjäriteten för genotyp 2 och 3.

### Verifiering av detektionsgräns för genotyp 1 till 3

Kliniska parvovirus B19 DNA-prover för tre olika genotyper (1, 2, 3a) späddes till en koncentrationsnivå i EDTA-plasma. Parvovirus B19-plasmid för genotyp 3b späddes till en koncentrationsnivå i EDTA-plasma. Bestämning av andel reaktiva utfördes med 21 replikat. Testningen utfördes med en lot av **cobas® DPX**-reagens. Resultaten för EDTA-plasma visas i Tabell 17. De här resultaten bekräftar att testet **cobas® DPX** detekterade parvovirus B19-DNA för tre olika genotyper vid koncentrationer på 10,3–17,4 IU/ml med ett reaktivitetstal på 100 %.

**Tabell 17** Inklusivitet för parvovirus B19-genotyper

| Genotyp | Koncentration | % reaktiva<br>(reaktiva/giltiga replikat) | Nedre gräns för<br>95-procentigt<br>konfidensintervall | Övre gräns för<br>95-procentigt<br>konfidensintervall |
|---------|---------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1       | 17,4 IU/ml    | 100 % (21/21)                             | 83,9 %                                                 | 100,0 %                                               |
| 2       | 10,3 IU/ml    | 100 % (21/21)                             | 83,9 %                                                 | 100,0 %                                               |
| 3a      | 10,3 IU/ml    | 100 % (21/21)                             | 83,9 %                                                 | 100,0 %                                               |
| 3b      | 17,4 IU/ml    | 100 % (20/20)                             | 83,2 %                                                 | 100,0 %                                               |

### Verifiering av det linjära intervallet för genotyperna 2 och 3a

Spädningsserierna som användes i studien för verifiering av linjäritet för genotyper i testet **cobas® DPX** bestod av sju panelprover som täckte in det avsedda linjära intervallet. Panelprover med hög titer bereddes från en plasmid-DNA-stam med hög titer, medan panelprover med låg titer bereddes från WHO:s första internationella referenspanel för parvovirus B19-genotyper (NIBSC 09/110). Linjäritetspanelen utformades så att den hade en ungefärlig överlappning om 2 log<sub>10</sub> titer mellan de två materialkällorna. Det linjära intervallet för testet **cobas® DPX** sträckte sig från LLoQ (40 IU/ml) till ULoQ (1,00E+09 IU/ml) och inkluderade en medicinsk beslutspunkt. Testningen utfördes med en lot av **cobas® DPX**-reagens; 11 replikat per nivå testades i EDTA-plasma. Det linjära intervallet för testet **cobas® DPX** verifierades för båda genotyperna (2 och 3a). Den maximala avvikelsen mellan den linjära regressionen och den bättre passande icke-linjära regressionen var lika stor som eller mindre än 0,3 log<sub>10</sub>.

## Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för testet **cobas® DPX** utvärderades för korsreaktivitet med en panel bestående av 27 mikroorganismer vid 10<sup>6</sup> partiklar, IU, kopior eller CFU/ml enligt Tabell 18. Mikroorganismerna tillsattes i normal, virusnegativ human poolad plasma och testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär 3 × LoD för HAV eller 5 × LLoQ för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. Icke-reaktiva resultat erhöles med testet **cobas® DPX** för alla mikroorganismprover utan tillsatt HAV eller parvovirus B19, och reaktiva resultat erhöles för alla mikroorganismprover med tillsatt HAV eller parvovirus B19. Dessutom var medelvärdet för log<sub>10</sub>-titern för vart och ett av de positiva parvovirus B19-proverna som innehöll potentiellt korsreagerande organismer inom ±0,5 log<sub>10</sub> av medelvärdet för log<sub>10</sub>-titern för den respektive spikade kontrollen. De testade mikroorganismerna korsreagerar inte med testet **cobas® DPX**.



De testade mikroorganismerna interfererar inte med testet **cobas® DPX**.

**Tabell 18** Mikroorganismer som testats för analytisk specificitet

| Virus                                                | Flavivirus            | Bakterier                          | Svamp                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Adenovirus 5                                         | West Nile-virus (WNV) | <i>Escherichia coli</i>            | <i>Candida albicans</i> |
| Chikungunyavirus                                     | Dengue-virus typ 1    | <i>Propionibacterium acnes</i>     | -                       |
| Cytomegalovirus (CMV)                                | Usutuvirus            | <i>Staphylococcus aureus</i>       | -                       |
| Epstein-Barr-virus (EBV)                             | -                     | <i>Staphylococcus epidermidis</i>  | -                       |
| Hepatit B-virus (HBV)                                | -                     | <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | -                       |
| Hepatit C-virus (HCV)                                | -                     | <i>Streptococcus viridans</i>      | -                       |
| Hepatit E-virus (HEV)                                | -                     | -                                  | -                       |
| Hepatit G-virus (GBV C)                              | -                     | -                                  | -                       |
| <i>Herpes simplex</i> -virus typ 1 (HSV-1)           | -                     | -                                  | -                       |
| <i>Herpes simplex</i> -virus typ 2 (HSV-2)           | -                     | -                                  | -                       |
| Humant herpesvirus 6A (HHV-6)                        | -                     | -                                  | -                       |
| Humant immunbristvirus (subtyperna HIV-1M och HIV-2) | -                     | -                                  | -                       |
| Humant T-cellymfotropvirus typ I (HTLV I)            | -                     | -                                  | -                       |
| Humant T-cellymfotropvirus typ II (HTLV II)          | -                     | -                                  | -                       |
| Influenza-virus A                                    | -                     | -                                  | -                       |
| Varicella-zoster-virus (VZV)                         | -                     | -                                  | -                       |

Plasmaprover från var och en av de andra sjukdomsstatusarna i listan i Tabell 19 testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär  $3 \times \text{LoD}$  för HAV och  $5 \times \text{LLoQ}$  för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. Testet **cobas® DPX** gav icke-reaktiva resultat för samtliga prover från sjukdomsstatusar utan tillsatt HAV eller parvovirus B19. Testet **cobas® DPX** gav reaktiva resultat för samtliga prover från sjukdomsstatusar med tillsatt HAV eller parvovirus B19. Dessutom var medelvärdet för  $\log_{10}$ -titern för vart och ett av de positiva parvovirus B19-proverna som innehöll potentiellt korsreagerande organismer inom  $\pm 0,5 \log_{10}$  av medelvärdet för  $\log_{10}$ -titern för den respektive spikade kontrollen. Dessa sjukdomsstatusar interfererade inte med testet **cobas® DPX**.

**Tabell 19** Prover från sjukdomsstatusar som testats för analytisk specificitet

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

## Analytisk specificitet – interfererande substanser

### Endogena interfererande ämnen

Plasmaprover som innehåller onormalt höga nivåer av triglycerider (upp till 33 g/l), hemoglobin (upp till 2 g/l), okonjugerat bilirubin (upp till 0,2 g/l), konjugerat bilirubin (upp till 0,2 g/l), albumin (upp till 60 g/l) eller humant DNA (upp till 1,8 mg/l) testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär  $3 \times \text{LoD}$  för HAV och  $5 \times \text{LLOQ}$  för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. De prover som innehöll dessa endogena ämnen interfererade inte med sensitiviteten, kvantifieringen eller specificiteten för testet **cobas® DPX**.

### Exogena interfererande ämnen

Normala, virusnegativa humana EDTA-plasmaprover som innehåller onormalt höga koncentrationer av läkemedel (Tabell 20) testades med och utan HAV eller parvovirus B19 tillsatt till en koncentration på ungefär  $3 \times \text{LoD}$  för HAV och  $5 \times \text{LLOQ}$  för parvovirus B19 för testet **cobas® DPX**. De här exogena ämnena interfererade inte med sensitiviteten, kvantifieringen eller specificiteten för testet **cobas® DPX**.

**Tabell 20** Kliniska prover testade med läkemedel

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

## Korrelation

### Utvärdering av prestanda för testet **cobas® DPX** jämfört med **cobas® TaqScreen DPX Test**

Prestandan för testet **cobas® DPX** och **cobas® TaqScreen DPX Test** jämfördes med hjälp av 84 HAV NAT-positiva plasma-prover, 100 parvovirus B19 NAT-positiva prover och 100 HAV- och parvovirus B19-negativa prover.

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

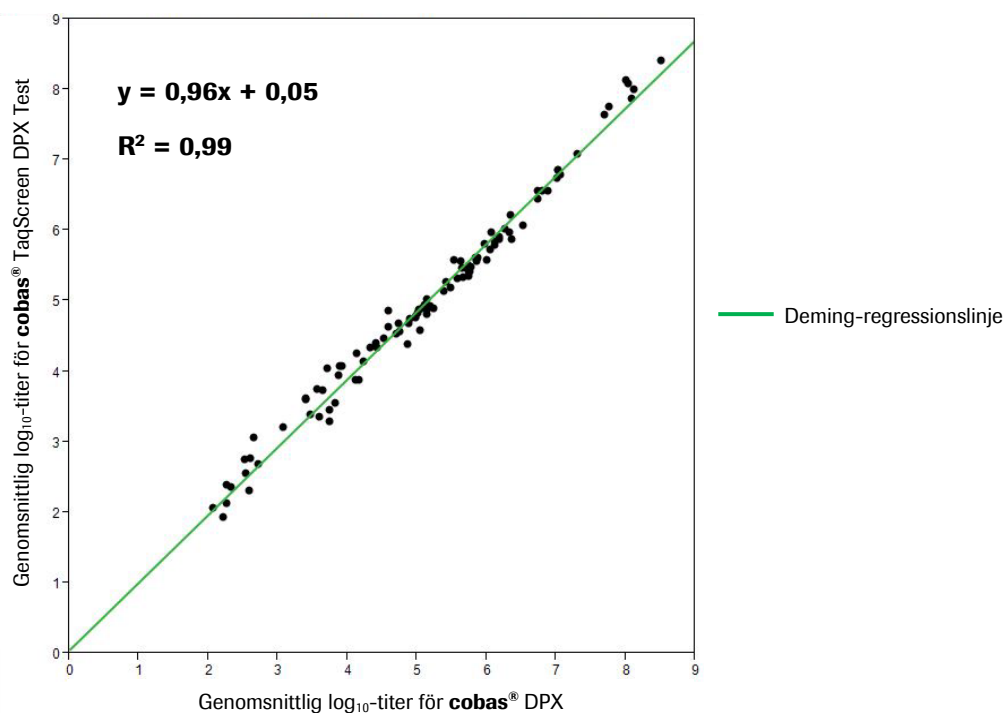
För HAV-positiva prover överensstämde testet **cobas® DPX** och **cobas® TaqScreen DPX Test** för 84 av 84 prover (Tabell 21). Det ger en procentuell överensstämmelse för positiva resultat på 100 %.

**Tabell 21** Korrelation för HAV-positiva/-negativa prover

| Metoder                                                 |               | HAV-resultat    |                 |
|---------------------------------------------------------|---------------|-----------------|-----------------|
| cobas® TaqScreen DPX                                    | cobas® DPX    | Positiva prover | Negativa prover |
| Icke-reaktiva                                           | Icke-reaktiva | 0               | 100             |
| Reaktiva                                                | Icke-reaktiva | 0               | 0               |
| Icke-reaktiva                                           | Reaktiva      | 0               | 0               |
| Reaktiva                                                | Reaktiva      | 84              | 0               |
| Totalt                                                  |               | 84              | 100             |
| McNemars test, p-värde<br>(tvåsidigt, $\alpha = 0,05$ ) |               | 1,00            | 1,00            |

De parvovirus B19-positiva proverna testades med testet **cobas® DPX** test och **cobas® TaqScreen DPX** Test i duplikat. Demings regressionsanalys utfördes. Medeltiteravvikelsen för proverna som testades med de två testen var 0,15 log<sub>10</sub>. Vidare var medeltiteravvikelsen med de två testerna 0,14 log<sub>10</sub> inom titerintervallet 1,0E+03–1,0E+06 IU/ml.

Resultaten för Deming-regressionen visas i Bild 5.

**Bild 5** Regressionsanalys för **cobas® DPX** jämfört med **cobas® TaqScreen DPX** Test, 100 positiva parvovirus B19-prover

## Felfrekvens inom hela systemet

Felfrekvensen inom hela systemet för testet **cobas® DPX** bestämdes genom testning av 100 replikat av EDTA-plasma spikad med HAV och parvovirus B19. De här proverna testades vid en target-koncentration på ungefär  $3 \times \text{LoD}$  och kördes i pooler med ett prov (ospätt). Studien genomfördes på **cobas® 8800 System** med instrumentet **cobas p 680** (pipettering och pooling).

Resultaten i den här studien fastställde att samtliga replikat var reaktiva för parvovirus B19, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 0 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 3,62 % för den övre gränsen [0 %: 3,62 %].

Resultaten i den här studien fastställde att 99 av 100 replikat var reaktiva för HAV, vilket gav en felfrekvens inom hela systemet på 1 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 5,45 % för den övre gränsen [0 %: 5,45 %].

## Korskontamination

Nivån för korskontamination för testet **cobas® DPX** bestämdes genom testning av 239 replikat av negativ kontrollbuffert och 223 replikat av ett parvovirus B19-prov med hög titer vid  $1,00\text{E}+08$  IU/ml. Studien genomfördes med **cobas® 8800 System**. Sammanlagt fem körningar utfördes med positiva och negativa prover i en checkerboard-konfiguration.

Samtliga 239 replikat av den negativa kontrollbufferten var icke-reaktiva, vilket gav en korskontaminationsnivå på 0 %. Det tvåsidiga 95-procentiga exakta konfidensintervallet var 0 % för den nedre gränsen och 1,53 % för den övre gränsen [0 %: 1,53 %].

# Klinisk prestanda

## Reproducerbarhet

Reproducerbarheten för **cobas® DPX** fastställdes genom att testa en panel med 16 prover som bestod av två plasmaprover som var negativa för HAV och låg under den undre gränsen för kvantifiering (LLOQ) för parvovirus B19, och 14 positiva plasmaprover som utgjordes av två prover som var positiva för HAV vid var och av de 3 olika koncentrationerna (ungefär  $0,5 \times$ ,  $1,0 \times$  och  $3,0 \times$  LoD för **cobas® DPX** för HAV) samt två prover med parvovirus B19 vid var och av de 4 olika koncentrationerna (med ett intervall från  $10^3$  till  $10^6$  IU/ml).

Användarna på de tre platserna för testning med **cobas® DPX** utförde tester under fem dagar med 3 loter av **cobas® DPX**-reagens och erhöll två giltiga omgångar per dag. Två replikat per koncentration testades och gav upp till 180 tester per panelprovsvirus vid var och en av de tre koncentrationerna av HAV och var och en av de fyra koncentrationerna av parvovirus B19.

För HAV analyserades alla giltiga omgångar och testresultat genom att beräkna procentandelen reaktiva testresultat för varje panelprov och procentandelen reaktiva testresultat för det negativa kontrollpanelprovet (Tabell 22). Studien visade att **cobas® DPX** hade reproducerbar prestanda för de bedömda variablerna (lot, plats/instrument, dag, omgång och inom omgång) vid var och en av de tre olika testade HAV-koncentrationerna.

**Tabell 22** HAV-testresultat sammanfattade efter plats/instrument, lot, dag och omgång (positiva panelprover)

|                   |          |       |         | Antal reaktiva tester/totalt antal giltiga resultat |                  |       |                         |                  |       |     |                  |       |        |                  |       |
|-------------------|----------|-------|---------|-----------------------------------------------------|------------------|-------|-------------------------|------------------|-------|-----|------------------|-------|--------|------------------|-------|
| HAV-koncentration | Medel Ct | Ct SD | Ct CV % | Lot                                                 |                  |       | Laboratorium/instrument |                  |       | Dag |                  |       | Omgång |                  |       |
|                   |          |       |         | ID                                                  | Reaktiva/giltiga | %     | ID                      | Reaktiva/giltiga | %     | ID  | Reaktiva/giltiga | %     | ID     | Reaktiva/giltiga | %     |
| 0,5 × LoD         | 37,50    | 0,799 | 2,1     | 1                                                   | 53/60            | 88,3  | 1                       | 48/60            | 80,0  | 1   | 30/36            | 83,3  | 1      | 76/90            | 84,4  |
|                   |          |       |         | 2                                                   | 48/60            | 80,0  | 2                       | 51/60            | 85,0  | 2   | 33/36            | 91,7  | 2      | 77/90            | 85,6  |
|                   |          |       |         | 3                                                   | 52/60            | 86,7  | 3                       | 54/60            | 90,0  | 3   | 31/36            | 86,1  |        |                  |       |
|                   |          |       |         |                                                     |                  |       |                         |                  |       | 4   | 26/36            | 72,2  |        |                  |       |
|                   |          |       |         |                                                     |                  |       |                         |                  |       | 5   | 33/36            | 91,7  |        |                  |       |
| 1,0 × LoD         | 37,04    | 0,763 | 2,1     | 1                                                   | 57/59            | 96,6  | 1                       | 55/60            | 91,7  | 1   | 34/36            | 94,4  | 1      | 88/89            | 98,9  |
|                   |          |       |         | 2                                                   | 58/60            | 96,7  | 2                       | 59/59            | 100,0 | 2   | 35/35            | 100,0 | 2      | 85/90            | 94,4  |
|                   |          |       |         | 3                                                   | 58/60            | 96,7  | 3                       | 59/60            | 98,3  | 3   | 36/36            | 100,0 |        |                  |       |
|                   |          |       |         |                                                     |                  |       |                         |                  |       | 4   | 34/36            | 94,4  |        |                  |       |
|                   |          |       |         |                                                     |                  |       |                         |                  |       | 5   | 34/36            | 94,4  |        |                  |       |
| 3,0 × LoD         | 35,95    | 0,725 | 2,0     | 1                                                   | 60/60            | 100,0 | 1                       | 60/60            | 100,0 | 1   | 36/36            | 100,0 | 1      | 90/90            | 100,0 |
|                   |          |       |         | 2                                                   | 60/60            | 100,0 | 2                       | 60/60            | 100,0 | 2   | 36/36            | 100,0 | 2      | 90/90            | 100,0 |
|                   |          |       |         | 3                                                   | 60/60            | 100,0 | 3                       | 60/60            | 100,0 | 3   | 36/36            | 100,0 |        |                  |       |
|                   |          |       |         |                                                     |                  |       |                         |                  |       | 4   | 36/36            | 100,0 |        |                  |       |
|                   |          |       |         |                                                     |                  |       |                         |                  |       | 5   | 36/36            | 100,0 |        |                  |       |

Obs! Ct = cykeltröskelvärde

För parvovirus B19 analyserades alla giltiga omgångar och testresultat genom att beräkna standardavvikelsen för var och en av variablerna (lot, plats/instrument, dag, omgång och inom omgång) och standardavvikelsen för den totala precisionen för varje B19-koncentration (Tabell 23). Studien visade att **cobas® DPX** hade reproducerbar prestanda för de bedömda variablerna (lot, plats/instrument, dag, omgång och inom omgång) vid var och en av de fyra olika testade parvovirus B19-koncentrationerna.

**Tabell 23** Parvovirus B19-testresultat sammanfattade efter plats/instrument, lot, dag och omgång (positiva panelprover)

| Förväntad B19-DNA-koncentration (log <sub>10</sub> IU/ml) | Förväntad B19-DNA-koncentration (IU/ml) | Medelvärde för B19-DNA-koncentration (log <sub>10</sub> IU/ml) | Lognormalt medelvärde för B19-DNA-koncentration (IU/ml) <sup>a</sup> | Antal tester <sup>b</sup> | Lot    | Plats/inst. | Dag    | Omgång | Inom omgång | Total standardavvikelse för log <sub>10</sub> B19-DNA-koncentration |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|-------------|--------|--------|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| 3,000                                                     | 1 000                                   | 3,09                                                           | 1 252                                                                | 176                       | 0,0444 | 0,0092      | 0,0000 | 0,0000 | 0,0559      | 0,072                                                               |
| 4,000                                                     | 10 000                                  | 4,04                                                           | 11 008                                                               | 178                       | 0,0348 | 0,0141      | 0,0248 | 0,0135 | 0,0543      | 0,072                                                               |
| 5,000                                                     | 100 000                                 | 5,04                                                           | 111 745                                                              | 179                       | 0,0305 | 0,0221      | 0,0000 | 0,0265 | 0,0663      | 0,081                                                               |
| 6,000                                                     | 1 000 000                               | 6,08                                                           | 1 216 471                                                            | 179                       | 0,0248 | 0,0181      | 0,0166 | 0,0141 | 0,0718      | 0,081                                                               |

<sup>a</sup> Lognormalt medelvärde =  $10^{\hat{\mu} + \hat{\sigma}^2 \cdot 1.151}$  där medelvärdet och standardavvikelsen är uppskattningar från random effects-/varianskomponentmodellerna.

<sup>b</sup> Antal tester med detekterbar virusmängd. Minst 180 tester/panelprov planerades. Ogiltiga tester upprepades inte.

## Ytterligare information

### Viktiga testegenskaper

|                                  |          |
|----------------------------------|----------|
| <b>Provtyp</b>                   | Plasma*  |
| <b>Mängd prov som krävs</b>      | 1 000 µl |
| <b>Mängd prov som bearbetats</b> | 850 µl   |

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

## Symboler

Följande symboler används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.

**Tabell 24** Symboler som används vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter

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



## Teknisk support

Om du behöver teknisk support kontaktar du Roche kundsupport via:  
[https://www.roche.com/about/business/roche\\_worldwide.htm](https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm)

## Tillverkare och importör

**Tabell 25** Tillverkare och importör



Roche Molecular Systems, Inc.  
1080 US Highway 202 South  
Branchburg, NJ 08876 USA  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

Tillverkad i USA



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
68305 Mannheim, Germany

## Varumärken och patent

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

## Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Str. 116  
68305 Mannheim  
Germany



## Referenser

1. Blümel J, Burger R, Drosten C, et al. Parvovirus B19-Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:339-50.
2. Molenaar-de Backer MW, Lukashov VV, van Binnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PloS One*. 2012;7:e43206.
3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-34.
4. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485-505.
5. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1354-62.
6. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1564-75.
7. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 2013;92:179-84.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-97.
9. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011;21:24-31.
10. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Intern Med*. 2007;46:1975-8.
11. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803-7.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118:175-86.
13. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jenum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG*. 2009;116:1492-8.
14. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47:1756-64.
15. Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84:300-7.
16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78:12169-78.
17. Plentz A, Hahn J, Knöll A, et al. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45:1811-5.
18. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, et al. Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion*. 2011;51:1896-908.
19. Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*. 2004;44:97-103.
20. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677-83.

21. Wu C-G, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45:1003-10.
22. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996;93:714-9.
23. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH, et al. Parvovirus B19 DNA is frequently present in recombinant coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost*. 1996;76:1120.
24. Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-35.
25. Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983;2:482-4.
26. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, et al. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39:228-30.
27. Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42:1473-81.
28. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40:1203-6.
29. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-22.
30. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, et al. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47:883-9.
31. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006;43:S164-72.
32. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*. 2012;86:1027-34.
33. Keffe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:227-37.
34. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-43.
35. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-99.
36. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion*. 2004;44:1555-61.
37. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-40.
38. Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *J Med Virol*. 2004;72:10-6.
39. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*. 1998;38:573-9.
40. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol*. 1999;57:91-9.

41. Kishore J, Sen M. Parvovirus B19-induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfecting with hepatitis A and E viruses. *J Trop Pediatr*. 2009;55:335-7.
42. Ozçay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:148-50.
43. Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S, Tripathi G, Dhole TN. Coinfection of parvovirus b19 with other hepatitis viruses leading to fulminant hepatitis of unfavorable outcome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:649-50.
44. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, et al. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion*. 2014;54:2202-6.
45. Jones S, Leighton K, Chapa J, et al. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and high-titer parvovirus B19 in recovered and source plasma donations. Poster SP395 presented at: ABB Annual Meeting and CTTXPO; 2013 October 12-15; Denver, CO. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 2):211A.
46. Müller MM, Fraile MI, Hourfar MK, et al. Evaluation of two, commercial, multi-dye, nucleic acid amplification technology tests, for HBV/HCV/HIV-1/HIV-2 and B19V/HAV, for screening blood and plasma for further manufacture. *Vox Sang*. 2013;104:19-29.
47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products. Updated July 2009; Accessed: 09 September 2022. <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry---Nucleic-Acid-Testing--to-Reduce-the-Possible-Risk-of-Parvovirus-B19-Transmission-by-Plasma-Derived-Products.pdf>.
48. Council of Europe. Human anti-D immunoglobulin (monograph 0557) (since 1/1/2004); Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration (monograph 1527) (since 1/1/2004); Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/7/2004). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
49. Council of Europe. Human plasma pooled and treated for virus inactivation (monograph 1646) (since 1/2011). In: *European Pharmacopoeia*. 6th Edition. Supplement 6.3. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7.
54. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94.
55. Chosewood LC, Wilson DE, eds. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. HHS Publication No. (CDC) 21-1112. US Department of Health and Human Services; 2009.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections*. 4th ed. M29-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute: Wayne, PA; 2014.

## Revidering av dokumentet

| Information om revidering av dokumentet |                     |
|-----------------------------------------|---------------------|
| Doc Rev. 1.0<br>01/2023                 | Första publicering. |

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