

cobas[®] HBV

Ποσοτική εξέταση νουκλεϊκών οξέων για χρήση στα συστήματα cobas[®] 5800/6800/8800

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

cobas[®] HBV

P/N: 09040820190

Για χρήση στο σύστημα cobas[®] 5800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N 09051554190

Για χρήση στα συστήματα cobas[®] 6800/8800

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 06997767190 ή

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190 ή

P/N: 09051554190

Πίνακας περιεχομένων

Προβλεπόμενη χρήση	4
Σύνοψη και επεξήγηση της εξέτασης	4
Αντιδραστήρια και υλικά	7
Αντιδραστήρια και οροί ελέγχου cobas® HBV	7
Αντιδραστήρια cobas omni για προετοιμασία δειγμάτων	10
Απαιτήσεις φύλαξης αντιδραστηρίων	11
Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για το σύστημα cobas® 5800	14
Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για τα συστήματα cobas® 6800/8800	14
Όργανα και λογισμικό που απαιτούνται	15
Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού	16
Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	16
Χειρισμός αντιδραστηρίων	17
Ορθή εργαστηριακή πρακτική	17
Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων	18
Δείγματα	18
Οδηγίες χρήσης	20
Σημειώσεις διαδικασίας	20
Εκτέλεση του cobas® HBV στο σύστημα cobas® 5800	20
Εκτέλεση ανάλυσης cobas® HBV στα συστήματα cobas® 6800/8800	21
Αποτελέσματα	22
Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800	22
Αποτελέσματα ορών ελέγχου στο σύστημα cobas® 5800	22
Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800	23
Ενδείξεις ορών ελέγχου στα συστήματα cobas® 6800/8800	23
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων	24
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800	25
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800	25
Περιορισμοί της διαδικασίας	26

Αξιολόγηση απόδοσης μη κλινικών δειγμάτων 27

Βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης για τα συστήματα cobas® 6800/8800	27
Όριο ανίχνευσης (LoD).....	27
Εύρος γραμμικότητας.....	29
Ακρίβεια — εντός εργαστηρίου	31
Προσδιορισμός και επαλήθευση γονότυπου.....	34
Ειδικότητα	38
Αναλυτική ειδικότητα	38
Αναλυτική ειδικότητα — παρεμβαλλόμενες ουσίες.....	39
Συσχετισμός μεθόδων	40
Ισοδυναμία μήτρας δειγμάτων — πλάσμα με EDTA έναντι ορού.....	41
Αστοχία συστήματος.....	42
Διασταυρούμενη μόλυνση	42

Αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης..... 43

Μελέτη αναπαραγωγιμότητας	43
Μεταβλητότητα μεταξύ παρτίδων.....	43
Αναπαραγωγιμότητα	45
Κλινική χρησιμότητα	47
Πρόβλεψη ανταπόκρισης στην αντι-ική θεραπεία.....	48
Συμπέρασμα	53
Ισοδυναμία συστήματος/σύγκριση συστήματος	53

Πρόσθετες πληροφορίες..... 54

Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης	54
Σύμβολα.....	55
Τεχνική υποστήριξη	56
Κατασκευαστής και εισαγωγέας.....	56
Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας.....	56
Copyright.....	56
Βιβλιογραφία.....	57
Αναθεώρηση εγγράφου	59

Προβλεπόμενη χρήση

Το **cobas® HBV** είναι μια *in vitro* εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων για την ποσοτικοποίηση του DNA του ιού της ανθρώπινης ηπατίτιδας Β (HBV) σε πλάσμα με EDTA ή ορό από άτομα που έχουν προσβληθεί από τον HBV.

Η εξέταση προορίζεται για χρήση ως βοήθημα στη διαχείριση των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη που υποβάλλονται σε αντι-ική θεραπεία. Η εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των επιπέδων HBV-DNA στην αρχή και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και να λειτουργήσει ως βοήθημα στην αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Τα αποτελέσματα από το **cobas® HBV** πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με όλα τα σχετικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Σύνοψη και επεξήγηση της εξέτασης

Επιστημονικό υπόβαθρο

Ο ιός HBV είναι ένας από τους ιούς που είναι γνωστό ότι προκαλούν ιική ηπατίτιδα. Πάνω από 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έχουν εκτεθεί στον HBV και πάνω από 350 εκατομμύρια είναι χρόνιοι φορείς της λοίμωξης.¹ Ο ιός HBV αποτελεί μείζονα αιτία ηπατικής νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ), παρά τη μειούμενη συχνότητα εμφάνισης οξείας λοίμωξης, που σχετίζεται με τον εμβολιασμό και τις γενικές προφυλάξεις στη χρήση των βελονών.² Ο εκτιμώμενος συνολικός επιπολασμός της HBV λοίμωξης στις ΗΠΑ είναι 0,3–0,5%, με το 47–70% των περιπτώσεων να αποδίδονται σε άτομα που γεννήθηκαν εκτός ΗΠΑ.² Ωστόσο, σύμφωνα με στοχευμένα προγράμματα ελέγχου, τα ποσοστά επιπολασμού υπερβαίνουν το 15% σε συγκεκριμένους πληθυσμούς μεταναστών υψηλού κινδύνου.³ Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη έχουν υψηλό κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών της λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων της χρόνιας ηπατίτιδας, της κίρρωσης του ήπατος και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.^{4–7} Οι ορολογικοί δείκτες χρησιμοποιούνται ευρέως ως διαγνωστικοί και/ή προγνωστικοί δείκτες οξείας ή χρόνιας μόλυνσης HBV.⁸ Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ επέκτεινε τις συστάσεις του ως προς τον έλεγχο ρουτίνας σε άτομα υψηλού κινδύνου, προκειμένου να συμπεριλάβει τον έλεγχο σε πληθυσμούς όπου ο επιπολασμός του επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HBsAg) υπερβαίνει το 2%, συμπεριλαμβανομένων ατόμων από ενδημικές περιοχές του κόσμου (όπως η Ασία και η Αφρική), αντρών που έχουν σεξουαλικές σχέσεις με άντρες και χρηστών ενέσιμων ναρκωτικών.²

Ο πιο κοινός δείκτης της HBV λοίμωξης είναι η παρουσία του επιφανειακού αντιγόνου του HBV (HBsAg).⁸ Αν και στους φορείς ενδέχεται να σημειωθεί κάθαρση του HBsAg και ανάπτυξη αντισώματος σε αυτό, φαίνεται ότι υπάρχει ακόμη κίνδυνος για σοβαρές επιπλοκές του ήπατος αργότερα στη ζωή τους.^{9,10} Το αντιγόνο e του HBV (HBeAg) χρησιμοποιείται γενικά ως δευτερεύων δείκτης ενεργού πολλαπλασιασμού του HBV που σχετίζεται με προοδευτική ηπατική νόσο. Η αποτυχία κάθαρσης του HBeAg φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής νόσου τελικού σταδίου.^{9,10} Οι παραλλαγές στελεχών των προτυπικών μεταλλάξεων του HBV μπορούν να χάσουν την ικανότητα να παράγουν HBeAg, ακόμα και υπό την παρουσία ενεργού λοίμωξης, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η χρήση αυτού του δείκτη για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.⁷

Σκεπτικό για την εξέταση HBV

Το HBV-DNA σε πλάσμα με EDTA και ορό μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με χρήση τεχνολογιών ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, όπως η PCR.^{11–14} Διάφορες βασικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της μεθοδολογίας PCR πραγματικού χρόνου για την ποσοτικοποίηση του HBV-DNA, κυρίως λόγω της αυξημένης ευαισθησίας και του μεγαλύτερου εύρους γραμμικότητας.^{15,16}

Επεξήγηση της εξέτασης

Το **cobas® HBV** είναι μια ποσοτική εξέταση που πραγματοποιείται στο σύστημα **cobas® 5800**, στο σύστημα **cobas® 6800** και στο σύστημα **cobas® 8800**. Το **cobas® HBV** επιτρέπει την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση του HBV-DNA σε πλάσμα με EDTA ή ορό ασθενών που έχουν προσβληθεί, για χρήση σε εργαστήρια που υποστηρίζουν τόσο κλινικές δοκιμές, όσο και τη συνήθη κλινική πρακτική διαχείρισης ασθενών με HBV. Χρησιμοποιείται ένας ιχνηθέτης για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση, αλλά όχι και για τη διάκριση του γονότυπου Α-Η. Το ιικό φορτίο ποσοτικοποιείται έναντι ενός προτύπου ποσοτικοποίησης DNA (DNA-QS) που δεν ανήκει στον HBV, το οποίο εισάγεται σε κάθε δείγμα κατά την προετοιμασία των δειγμάτων. Το DNA-QS λειτουργεί επίσης ως μέσο παρακολούθησης ολόκληρης της διαδικασίας προετοιμασίας των δειγμάτων και της διαδικασίας ενίσχυσης με PCR. Επιπλέον, η εξέταση χρησιμοποιεί τρεις εξωτερικούς ορούς ελέγχου: έναν θετικό υψηλού τίτλου, έναν θετικό χαμηλού τίτλου και έναν αρνητικό ορό ελέγχου. Οι εξωτερικοί οροί ελέγχου θετικού υψηλού τίτλου και χαμηλού θετικού τίτλου παρασκευάζονται με αραιώση από υλικό αποθέματος με τίτλο που διασφαλίζει ιχνηλασιμότητα σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τον HBV. Κάθε παρτίδα κιτ ενίσχυσης/ανίχνευσης είναι βαθμονομημένη ώστε να διασφαλίζει ιχνηλασιμότητα σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τον HBV.

Βασικές αρχές της διαδικασίας

Το **cobas® HBV** βασίζεται σε μια πλήρως αυτοματοποιημένη προετοιμασία δειγμάτων (εκχύλιση και καθαρισμός νουκλεϊκών οξέων), η οποία ακολουθείται από την ενίσχυση με PCR και την ανίχνευση. Το σύστημα **cobas® 5800** είναι σχεδιασμένο ως ένα ολοκληρωμένο όργανο. Τα συστήματα **cobas® 6800/8800** αποτελούνται από τη μονάδα παροχής δειγμάτων, τη μονάδα μεταφοράς, τη μονάδα επεξεργασίας και τη μονάδα ανάλυσης. Η αυτοματοποιημένη διαχείριση δεδομένων πραγματοποιείται από το λογισμικό των συστημάτων **cobas® 5800** ή **cobas® 6800/8800**, το οποίο ταξινομεί τα αποτελέσματα όλων των εξετάσεων ως «Target Not Detected» (δεν ανιχνεύτηκε στόχος), «< LLoQ» (κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης), «> ULoQ» (ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης) ή «HBV DNA Detected» (ανιχνεύτηκε DNA HBV), μια τιμή στο γραμμικό εύρος της ανάλυσης $LLoQ < x < ULoQ$. Μπορείτε να προβάλετε τα αποτελέσματα απευθείας στην οθόνη του συστήματος, να τα εξαγάγετε ή να τα εκτυπώσετε με τη μορφή αναφοράς.

Το νουκλεϊκό οξύ εκχυλίζεται ταυτόχρονα από τα δείγματα των ασθενών, τους εξωτερικούς ορούς ελέγχου και τα μόρια του πρόσθετου προτύπου ποσοτικοποίησης λDNA (DNA-QS).

Με την προσθήκη πρωτεϊνάσης και αντιδραστηρίου λύσης στο δείγμα αποδεσμεύεται ιικό νουκλεϊκό οξύ. Το αποδεσμευμένο νουκλεϊκό οξύ δεσμεύεται στην επιφάνεια από πυρίτιο των πρόσθετων μαγνητικών σωματιδίων γυαλιού. Οι μη δεσμευμένες ουσίες και τυχόν προσμείξεις, όπως η μετουσιωμένη πρωτεΐνη, τα κυτταρικά υπολείμματα και πιθανοί αναστολείς της PCR απομακρύνονται σε επόμενα βήματα χρησιμοποιώντας ρυθμιστικό διάλυμα έκπλυσης. Το κεκαθαρισμένο νουκλεϊκό οξύ εκλούεται από τα μαγνητικά σωματίδια γυαλιού με ρυθμιστικό διάλυμα έκλουσης σε αυξημένη θερμοκρασία.

Η επιλεκτική ενίσχυση του στοχευμένου νουκλεϊκού οξέος από το δείγμα επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών για τον ιό-στόχο εκκινητών πρόσθιας και αντίστροφης φοράς που επιλέγονται από περιοχές υψηλού βαθμού συντήρησης του HBV. Η επιλεκτική ενίσχυση του DNA-QS επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών για κάθε αλληλουχία εκκινητών πρόσθιας και αντίστροφης φοράς, οι οποίοι επιλέγονται έτσι ώστε να μην έχουν ομολογία με το γονιδίωμα του HBV. Για την ενίσχυση χρησιμοποιείται ένα θερμοσταθερό ένζυμο, η DNA πολυμεράση. Το κύριο μίγμα περιλαμβάνει τριφωσφορική δεοξουριδίνη (dUTP), αντί για τριφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTTP), η οποία είναι ενσωματωμένη στο νεοσυντιθέμενο DNA (αμπλικόνιο).^{14, 17, 18} Τυχόν μολυσματικά αμπλικόνια από προηγούμενες αναλύσεις PCR εξαλείφονται από το ένζυμο AmpErase, το οποίο περιλαμβάνεται στο κύριο μίγμα PCR, κατά το πρώτο βήμα θερμοκυκλοποίησης. Ωστόσο, το

νεοσυντιθέμενο αμπλικόνιο δεν καταστρέφεται, καθώς το ένζυμο AmpErase αδρανοποιείται μόλις εκτεθεί σε θερμοκρασίες πάνω από 55 °C.

Το κύριο μίγμα του **cobas® HBV** περιέχει ιχνηθέτες ανίχνευσης, ειδικούς για τις αλληλουχίες-στόχο του HBV και το νουκλεϊκό οξύ του προτύπου ποσοτικοποίησης αντίστοιχα. Οι ειδικοί για τον HBV και το DNA-QS ιχνηθέτες ανίχνευσης έχουν σημειωθεί με μία από τις δύο μοναδικές φθορίζουσες χρωστικές, οι οποίες δρουν ως χρωστικές αναφοράς. Κάθε ιχνηθέτης περιέχει επίσης μια δεύτερη χρωστική που δρα ως αποσβέστης (*quencher*). Οι δύο χρωστικές αναφοράς μετρώνται σε καθορισμένα μήκη κύματος, επομένως επιτρέπεται η ταυτόχρονη ανίχνευση και διάκριση του ενισχυμένου στόχου HBV και του DNA-QS.^{12, 13} Όταν δεν δεσμεύεται στην αλληλουχία-στόχο, το σήμα φθορισμού του άθικτου ιχνηθέτη καταστέλλεται από τη χρωστική αποσβέστη. Κατά το στάδιο ενίσχυσης μέσω PCR, ο υβριδισμός των ιχνηθετών σε ειδικό μονόκλωνο DNA-μήτρα οδηγεί στη διάσπαση των ιχνηθετών από την 5' προς 3' δράση εξωνουκλεάσης της DNA πολυμεράσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό της χρωστικής αναφοράς από τη χρωστική-αποσβέστη και τη δημιουργία σήματος φθορισμού. Με κάθε κύκλο PCR, δημιουργούνται αυξανόμενες ποσότητες διασπασμένων ιχνηθετών και παράλληλα αυξάνεται το συνολικό σήμα της χρωστικής αναφοράς. Καθώς οι δύο ειδικές χρωστικές αναφοράς μετρώνται σε καθορισμένα μήκη κύματος, είναι εφικτή η ταυτόχρονη ανίχνευση και διάκριση του ενισχυμένου στόχου HBV και του DNA-QS.

Αντιδραστήρια και υλικά

Αντιδραστήρια και οροί ελέγχου cobas® HBV

Όλα τα μη ανοιγμένα αντιδραστήρια και οροί ελέγχου θα φυλάσσονται όπως περιγράφει ο Πίνακας 1 έως και ο Πίνακας 4.

Πίνακας 1 cobas® HBV

cobas® HBV

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

κασέτα 192 εξετάσεων (P/N 09040820190)

Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστηρίου	Ποσότητα ανά κιτ 192 εξετάσεις
Διάλυμα πρωτεΐνάσης (PASE)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, < 0,05% EDTA, χλωριούχο ασβέστιο, οξικό ασβέστιο, πρωτεΐνωση 8% EUH210: Δελτίο δεδομένων ασφαλείας παρέχεται εφόσον ζητηθεί. EUH208: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Περιέχει: συμπιλοσίνη, 9014-01-1	22,3 mL
Πρότυπο ποσοτικοποίησης DNA (DNA-QS)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, < 0,05% EDTA, < 0,001% κατασκευή DNA χωρίς HBV που περιέχει περιοχή δέσμευσης εκκινητή χωρίς HBV και μια μοναδική περιοχή ικνηθέτη (μη μολυσματικό DNA), 0,002% Poly rA RNA (συνθετικό), < 0,1% αζίδιο του νατρίου	21,2 mL
Ρυθμιστικό διάλυμα έκλουσης (EB)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,2% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ	21,2 mL
Αντιδραστήριο κύριου μίγματος 1 (MMX-R1)	Οξικό μαγγάνιο, υδροξείδιο του καλίου, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	7,5 mL
Αντιδραστήριο κύριου μίγματος HBV 2 (HBV MMX-R2)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tricine, οξικό κάλιο, 18% διμεθυλοσουλφοξείδιο, γλυκερόλη, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTPs, < 0,01% ανοδικοί και καθοδικοί εκκινητές HBV, < 0,01% εκκινητές πρόσθιας και αντίστροφης φοράς προτύπου ποσοτικοποίησης, < 0,01% ολιγονουκλεοτιδικοί ικνηθέτες με φθορίζουσα σήμανση ειδικοί για τον HBV και το HBV πρότυπο ποσοτικοποίησης, < 0,01% ολιγονουκλεοτιδικό απαμερές, < 0,01% DNA πολυμεράση Z05D, < 0,10% ένζυμο (μικροβιακό) AmpErase (ουρακίλο-N-γλυκοζυλάση), < 0,1% αζίδιο του νατρίου	9,7 mL

* Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.

** Επικίνδυνη ουσία.

Πίνακας 2 Κιτ ορών ελέγχου **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

Για χρήση στο σύστημα **cobas®** 5800 (P/N 09040773190)Για χρήση στα συστήματα **cobas®** 6800/8800 (P/N 06997767190 και P/N 09040773190)

Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφαλείας*
Θετικός Ορός Ελέγχου Χαμηλής Συγκέντρωσης HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	< 0,001% HIV-1-RNA ομάδας M που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου MS2 armored, < 0,001% συνθετικό (πλασμιδιακό) DNA του HBV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου λ, < 0,001% συνθετικό (armored) RNA του HCV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου MS2, φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη αντιδρών σύμφωνα με εγκεκριμένες εξετάσεις για αντίσωμα έναντι του HCV, αντίσωμα έναντι του HIV-1/2, HBsAg και αντίσωμα έναντι του HBc. Μη ανιχνεύσιμο RNA του HIV-1, RNA του HIV-2, RNA του HCV και DNA του HBV με μεθόδους PCR 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	5,2 mL (8 × 0,65 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλο-4-ισοθειαζολιν-3-ονη [Αρ. EC 247-500-7] και 2-μεθυλο-2H-ισοθειαζολ-3-ονη [Αρ. EC 220-239-6] (3:1).
Θετικός Ορός Ελέγχου Υψηλής Συγκέντρωσης HBV/HCV/HIV-1 (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	< 0,001% συνθετικό (armored) HIV-1-RNA ομάδας M υψηλού τίτλου που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου MS2, < 0,001% συνθετικό (πλασμιδιακό) DNA του HBV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου λ, < 0,001% συνθετικό (armored) RNA του HCV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου MS2, φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη αντιδρών σύμφωνα με εγκεκριμένες εξετάσεις για αντίσωμα έναντι του HCV, αντίσωμα έναντι του HIV-1/2, HBsAg και αντίσωμα έναντι του HBc. Μη ανιχνεύσιμο RNA του HIV-1, RNA του HIV-2, RNA του HCV και DNA του HBV με μεθόδους PCR 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	5,2 mL (8 × 0,65 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P272: Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από τον χώρο εργασίας. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλο-4-ισοθειαζολιν-3-ονη [Αρ. EC 247-500-7] και 2-μεθυλο-2H-ισοθειαζολ-3-ονη [Αρ. EC 220-239-6] (3:1).

* Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.

** Επικίνδυνη ουσία.

Πίνακας 3 cobas® NHP Negative Control Kit**cobas® NHP Negative Control Kit**

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

Για χρήση στο σύστημα cobas® 5800 (P/N 09051554190)

Για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800 (P/N 07002220190 και P/N 09051554190)

Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφαλείας*
Αρνητικός ορός ελέγχου φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος (NHP-NC)	Φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη αντιδρών σύμφωνα με εγκεκριμένες εξετάσεις για αντισώματα έναντι του HCV, αντισώματα έναντι του HIV-1/2, HBsAg και αντισώματα έναντι του HBc. Μη ανιχνεύσιμο RNA του HIV-1, RNA του HIV-2, RNA του HCV και HBV-DNA με μεθόδους PCR < 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	16 mL (16 × 1 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P272: Τα μολυσμένα ενδύματα εργασίας δεν πρέπει να βγαίνουν από τον χώρο εργασίας. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλο-4-ισοθειαζολιν-3-ονη [Αρ. EC 247-500-7] και 2-μεθυλο-2H-ισοθειαζολ-3-ονη [Αρ. EC 220-239-6] (3:1).

* Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.

** Επικίνδυνη ουσία.

Αντιδραστήρια cobas omni για προετοιμασία δειγμάτων

Πίνακας 4 Αντιδραστήρια **cobas omni** για προετοιμασία δειγμάτων*

Αντιδραστήρια	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφαλείας**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997546190)	Μαγνητικά σωματίδια γυαλιού, ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	480 εξετάσεις	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997511190)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	4 × 875 mL	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (κ.β.) θειοκυανική γουανιδίνη***, 5% (κ.ό.) πολιδοκανόλη***, 2% (κ.ό.) διθειοθρεϊτόλη, δισόξινο κιτρικό νάτριο	4 × 875 mL	 ΚΙΝΔΥΝΟΣ H302 + H332: Επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσης ή εισπνοής. H314: Προκαλεί σοβαρά δερματικά εγκαύματα και οφθαλμικές βλάβες. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. EUH032: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια / προστατευτικά ενδύματα / μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια / πρόσωπο. P303 + P361 + P353: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ (ή με τα μαλλιά): Βγάλτε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα. Ξεπλύνετε την επιδερμίδα με νερό. P304 + P340 + P310: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Μεταφέρετε τον παθόντα στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή. Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ /γιατρό. P305 + P351 + P338 + P310: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλένετε. Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ /γιατρό. 593-84-0 Θειοκυανική γουανιδίνη 9002-92-0 Πολιδοκανόλη 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-διμερκαπτοβουτανο-2,3-διόλη
cobas omni Wash Reagent (WASH) Αποθηκεύστε στους 15–30 °C (P/N 06997503190)	Διένυδρο κιτρικό νάτριο, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ	4,2 L	Δεν εφαρμόζεται

* Αυτά τα αντιδραστήρια δεν περιλαμβάνονται στο κιτ εξέτασης **cobas® HBV**. Δείτε τον κατάλογο με τα πρόσθετα απαιτούμενα υλικά (Πίνακας 9).

** Οι σημάνσεις ασφαλείας του προϊόντος ακολουθούν κατά κύριο λόγο τις κατευθυντήριες οδηγίες ΠΕΣ για την ΕΕ.

*** Επικίνδυνη ουσία.

09198946001-01EL

Doc Rev. 3.0

10

Απαιτήσεις φύλαξης αντιδραστηρίων

Η φύλαξη και ο χειρισμός των αντιδραστηρίων θα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με όσα αναφέρει ο Πίνακας 5, ο Πίνακας 6 και ο Πίνακας 7.

Όταν τα αντιδραστήρια δεν είναι φορτωμένα στα συστήματα **cobas®** 5800/6800/8800, φυλάξτε τα στην αντίστοιχη θερμοκρασία, όπως αναφέρει ο Πίνακας 5.

Πίνακας 5 Φύλαξη αντιδραστηρίων (όταν το αντιδραστήριο δεν είναι τοποθετημένο στο σύστημα)

Αντιδραστήριο	Θερμοκρασία φύλαξης
cobas® HBV	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για το σύστημα cobas® 5800

Τα αντιδραστήρια που τοποθετούνται στο σύστημα cobas® 5800 φυλάσσονται στις κατάλληλες θερμοκρασίες και η λήξη τους παρακολουθείται από το σύστημα. Το σύστημα επιτρέπει τη χρήση αντιδραστηρίων μόνο αν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις που αναφέρει ο Πίνακας 6. Το σύστημα αποτρέπει αυτόματα τη χρήση αντιδραστηρίων που έχουν λήξει. Ο Πίνακας 6 βοηθά τον χρήστη να κατανοήσει τις προϋποθέσεις χειρισμού των αντιδραστηρίων που επιβάλλει το σύστημα cobas® 5800.

Πίνακας 6 Προϋποθέσεις λήξης αντιδραστηρίων που επιβάλλονται από το σύστημα cobas® 5800

Αντιδραστήριο	Ημερομηνία λήξης κιτ	Σταθερότητα ανοιγμένου κιτ	Αριθμός αναλύσεων για τις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κιτ	Σταθερότητα επί του οργάνου
cobas® HBV	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	90 ημέρες από την πρώτη χρήση	Έως 40 αναλύσεις	Έως 36 ημέρες*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται ¹	Δεν εφαρμόζεται	Έως 36 ημέρες*
cobas® NHP Negative Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται ¹	Δεν εφαρμόζεται	Έως 36 ημέρες*
cobas omni Lysis Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni MGP Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Specimen Diluent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Wash Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται

¹ Αντιδραστήρια μίας χρήσης

* Ο χρόνος υπολογίζεται από την πρώτη φορά κατά την οποία το αντιδραστήριο τοποθετείται στο σύστημα cobas® 5800.

Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για τα συστήματα cobas® 6800/8800

Τα αντιδραστήρια που τοποθετούνται στα συστήματα cobas® 6800/8800 φυλάσσονται στις κατάλληλες θερμοκρασίες και η λήξη τους παρακολουθείται από το σύστημα. Τα συστήματα cobas® 6800/8800 επιτρέπουν τη χρήση αντιδραστηρίων μόνο αν πληρούνται όλες οι προϋποθέσεις που αναφέρει ο Πίνακας 7. Το σύστημα αποτρέπει αυτόματα τη χρήση αντιδραστηρίων που έχουν λήξει. Ο Πίνακας 7 βοηθά τον χρήστη να κατανοήσει τις προϋποθέσεις χειρισμού των αντιδραστηρίων που επιβάλλουν τα συστήματα cobas® 6800/8800.

Πίνακας 7 Προϋποθέσεις λήξης αντιδραστηρίων που επιβάλλονται από τα συστήματα cobas® 6800/8800

Αντιδραστήριο	Ημερομηνία λήξης κιτ	Σταθερότητα ανοιγμένου κιτ	Αριθμός αναλύσεων για τις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί το κιτ	Σταθερότητα επί του οργάνου (αθροιστικός χρόνος επί του οργάνου εκτός ψυγείου)
cobas® HBV	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	90 ημέρες από την πρώτη χρήση	Έως 40 αναλύσεις	Έως 40 ώρες
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται ^a	Δεν εφαρμόζεται	Έως 8 ώρες
cobas® NHP Negative Control Kit	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	Δεν εφαρμόζεται ^a	Δεν εφαρμόζεται	Έως 10 ώρες
cobas omni Lysis Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni MGP Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Specimen Diluent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται
cobas omni Wash Reagent	Η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει	30 ημέρες από την τοποθέτηση*	Δεν εφαρμόζεται	Δεν εφαρμόζεται

^a Αντιδραστήρια μίας χρήσης.

* Ο χρόνος υπολογίζεται από την πρώτη φορά κατά την οποία το αντιδραστήριο τοποθετείται στα συστήματα cobas® 6800/8800.

Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για το σύστημα cobas® 5800

Πίνακας 8 Υλικό και αναλώσιμα για χρήση στο σύστημα cobas® 5800

Υλικό	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Ακροφύσια CORE TIPS με φίλτρο, 1 mL	04639642001
Ακροφύσια CORE TIPS με φίλτρο, 300 µL	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Σάκος στερεών αποβλήτων ή Σακούλα στερεών αποβλήτων με ένθετο	07435967001 ή 08030073001

Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για τα συστήματα cobas® 6800/8800

Πίνακας 9 Υλικά και αναλώσιμα για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800

Υλικό	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Σάκος στερεών αποβλήτων και Δοχείο στερεών αποβλήτων ή Σάκος στερεών αποβλήτων με ένθετο και συρτάρι κιτ	07435967001 και 07094361001 ή 08030073001 και 08387281001

Όργανα και λογισμικό που απαιτούνται

Το λογισμικό συστήματος **cobas® 5800** και το πακέτο ανάλυσης **cobas® HBV** για το σύστημα **cobas® 5800** θα εγκατασταθούν στο όργανο **cobas® 5800**. Το λογισμικό **x800 Data Manager** και ο **H/Y** για το σύστημα **cobas® 5800** θα παρέχονται με το σύστημα.

Το λογισμικό των συστημάτων **cobas® 6800/8800** και το πακέτο ανάλυσης **cobas® HBV** για τα συστήματα **cobas® 6800/8800** θα εγκατασταθούν στο(α) όργανο(α). Ο διακομιστής πύλης οργάνου **Instrument Gateway (IG)** παρέχεται μαζί με το σύστημα.

Πίνακας 10 Όργανα

Εξοπλισμός	P/N
Σύστημα cobas® 5800	08707464001
Σύστημα cobas® 6800 (με δυνατότητα μετακίνησης προαιρετικά)	05524245001 και 06379672001
Σύστημα cobas® 6800 (σταθερό)	05524245001 και 06379664001
Σύστημα cobas® 8800	05412722001
Μονάδα παροχής δειγμάτων	06301037001

Για επιπρόσθετες πληροφορίες, ανατρέξτε στη Βοήθεια χρήστη ή/και στους Οδηγούς χρήσης του συστήματος **cobas® 5800** ή των συστημάτων **cobas® 6800/8800**.

Σημείωση: Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche για έναν λεπτομερή κατάλογο παραγγελιών με υποδοχείς δειγμάτων, υποδοχείς για φραγμένα ακροφύσια και δίσκους υποδοχέων που είναι αποδεκτοί για τα όργανα.

Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Όπως συμβαίνει με όλες τις διαδικασίες εξέτασης, η ορθή εργαστηριακή πρακτική είναι απαραίτητη για τη σωστή εκτέλεση αυτής της ανάλυσης. Λόγω της υψηλής ευαισθησίας της παρούσας εξέτασης, θα πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί, ώστε να αποφευχθεί η επιμόλυνση των αντιδραστηρίων και των μιγμάτων ενίσχυσης.

- Μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
- Το **cobas® HBV** δεν έχει αξιολογηθεί για χρήση ως εξέταση ελέγχου για την παρουσία του HBV στο αίμα ή σε παράγωγα αίματος ή ως διαγνωστική εξέταση για την επιβεβαίωση της παρουσίας HBV λοίμωξης.
- Όλα τα δείγματα ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως μολυσματικά και ο χειρισμός τους να γίνεται με ορθές εργαστηριακές διαδικασίες, όπως αυτές περιγράφονται στην τεκμηρίωση Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories και στο έγγραφο CLSI M29-A4.^{19, 20} Η διαδικασία αυτή πρέπει να εκτελείται μόνο από προσωπικό καταρτισμένο στον χειρισμό μολυσματικών υλικών και τη χρήση του **cobas® HBV** και του συστήματος **cobas® 5800** ή των συστημάτων **cobas® 6800/8800**.
- Όλα τα υλικά ανθρώπινης προέλευσης πρέπει να θεωρούνται εν δυνάμει μολυσματικά και ο χειρισμός τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις γενικές προφυλάξεις. Σε περίπτωση διάχυσης υγρών, απολυμάνετε αμέσως με φρέσκο διάλυμα 0,5% υποχλωριώδους νατρίου σε απεσταγμένο ή απιονισμένο νερό (αραιώστε λευκαντικό οικιακής χρήσης σε αναλογία 1:10) ή ακολουθήστε τις κατάλληλες διαδικασίες του κέντρου σας.
- Το **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** και το **cobas® NHP Negative Control Kit** περιέχουν πλάσμα προερχόμενο από ανθρώπινο αίμα. Το υλικό προέλευσης έχει ελεγχθεί με εγκεκριμένες εξετάσεις αντισωμάτων και έχει διαπιστωθεί ότι είναι μη αντιδρών για αντισώματα έναντι του HCV, αντισώματα έναντι του HIV-1/2, HBsAg, και αντισώματα έναντι του HBc. Η εξέταση φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος με τις μεθόδους PCR δεν έδειξε ανιχνεύσιμο RNA του HIV-1 (Ομάδες M και O), RNA του HIV-2, RNA του HCV και DNA του HBV. Καμία γνωστή μέθοδος εξέτασης δεν διασφαλίζει απόλυτα ότι τα προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα δεν μεταδίδουν μολυσματικούς παράγοντες.
- **Μην καταψύχετε ολικό αίμα ή τυχόν δείγματα που φυλάσσονται σε πρωτογενή σωληνάρια.**
- Χρησιμοποιείτε μόνο τα παρεχόμενα ή τα καθορισμένα απαιτούμενα αναλώσιμα υλικά για τη διασφάλιση της βέλτιστης απόδοσης της εξέτασης.
- Κατόπιν αιτήματος, διατίθενται Δελτία Δεδομένων Ασφάλειας (SDS) από τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.
- Ακολουθήστε προσεκτικά τις διαδικασίες και τις οδηγίες, ούτως ώστε να βεβαιωθείτε ότι η εξέταση εκτελείται σωστά. Οποιαδήποτε απόκλιση από τις διαδικασίες και τις οδηγίες μπορεί να επηρεάσει τη βέλτιστη απόδοση της εξέτασης.
- Αν η επιμόλυνση των δειγμάτων δεν τεθεί αποτελεσματικά υπό έλεγχο κατά τη διάρκεια του χειρισμού και της επεξεργασίας των δειγμάτων, μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.
- Ενημερώστε την τοπική αρμόδια αρχή για οποιαδήποτε σοβαρά συμβάντα που μπορεί να προκύψουν κατά τη χρήση αυτής της ανάλυσης.

Χειρισμός αντιδραστηρίων

- Ο χειρισμός όλων των αντιδραστηρίων, ορών ελέγχου και δειγμάτων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των δειγμάτων ή των ορών ελέγχου.
- Πριν από τη χρήση, ελέγχετε οπτικά κάθε κασέτα αντιδραστηρίου, αραιωτικό, αντιδραστήριο λύσης και αντιδραστήριο πλύσης, για να βεβαιωθείτε ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις διαρροής. Εάν παρατηρήσετε ενδείξεις διαρροής, μη χρησιμοποιήσετε τα συγκεκριμένα υλικά για την εξέταση.
- Το **cobas omni** Lysis Reagent περιέχει θειοκυανική γουανιδίνη, μια δυνητικά επικίνδυνη χημική ουσία. Αποφεύγετε την επαφή των αντιδραστηρίων με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής, ξεπλύνετε αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού, διαφορετικά μπορεί να προκληθούν εγκαύματα.
- Τα κιτ εξέτασης **cobas® HBV**, το **cobas omni** MGP Reagent και το **cobas omni** Specimen Diluent περιέχουν αζίδιο του νατρίου ως συντηρητικό. Αποφεύγετε την επαφή των αντιδραστηρίων με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής, ξεπλύνετε αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού, διαφορετικά μπορεί να προκληθούν εγκαύματα. Εάν τα αντιδραστήρια αυτά χυθούν, αραιώστε με νερό πριν σκουπίσετε τη διαρροή.
- Μην αφήσετε το **cobas omni** Lysis Reagent, που περιέχει θειοκυανική γουανιδίνη, να έρθει σε επαφή με διάλυμα υποχλωριώδους νατρίου (λευκαντικό). Το μίγμα αυτό μπορεί να παράγει ένα ιδιαίτερα τοξικό αέριο.
- Η απόρριψη όλων των υλικών που έχουν έρθει σε επαφή με δείγματα και αντιδραστήρια θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς, περιφερειακούς και τοπικούς κανονισμούς.

Ορθή εργαστηριακή πρακτική

- Μην εκτελείτε αναρρόφηση με πιπέτα από το στόμα.
- Απαγορεύεται η κατανάλωση τροφίμων και ποτών και το κάπνισμα στους καθορισμένους χώρους εργασίας.
- Φοράτε εργαστηριακά γάντια, εργαστηριακές ποδιές και προστατευτικά γυαλιά όταν χειρίζεστε δείγματα και αντιδραστήρια. Θα πρέπει να αλλάζετε τα γάντια μεταξύ του χειρισμού δειγμάτων και του χειρισμού των κιτ **cobas® HBV** και των αντιδραστηρίων **cobas omni**, ώστε να αποφευχθεί τυχόν επιμόλυνση. Φροντίστε να μην μολυνθούν τα γάντια κατά τον χειρισμό των δειγμάτων και των ορών ελέγχου.
- Πλένετε καλά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό δειγμάτων και κιτ αντιδραστηρίων, καθώς και μετά την αφαίρεση των γαντιών.
- Καθαρίζετε καλά και απολυμαίνετε όλες τις επιφάνειες εργασίας του εργαστηρίου με φρέσκο διάλυμα 0,5% υποχλωριώδους νατρίου σε απεσταγμένο ή απιονισμένο νερό (αραιώστε λευκαντικό οικιακής χρήσης σε αναλογία 1:10). Στη συνέχεια, σκουπίστε την επιφάνεια με 70% αιθανόλη.
- Σε περίπτωση διαρροής υγρού πάνω στο όργανο **cobas® 5800**, ακολουθήστε τις οδηγίες στη Βοήθεια χρήστη ή/και στον Οδηγό χρήσης του συστήματος **cobas® 5800** όσον αφορά τον ορθό καθαρισμό και την απολύμανση της επιφάνειας του(ων) οργάνου(ων).
- Σε περίπτωση διαρροής υγρού πάνω στο όργανο **cobas® 6800/8800**, ακολουθήστε τις οδηγίες στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων **cobas® 6800/8800** όσον αφορά τον σωστό καθαρισμό και την απολύμανση της επιφάνειας του(ων) οργάνου(ων).

Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων

Σημείωση: Όλα τα δείγματα και οι οροί ελέγχου πρέπει να θεωρούνται μολυσματικά και ο χειρισμός τους πρέπει να γίνεται ανάλογα.

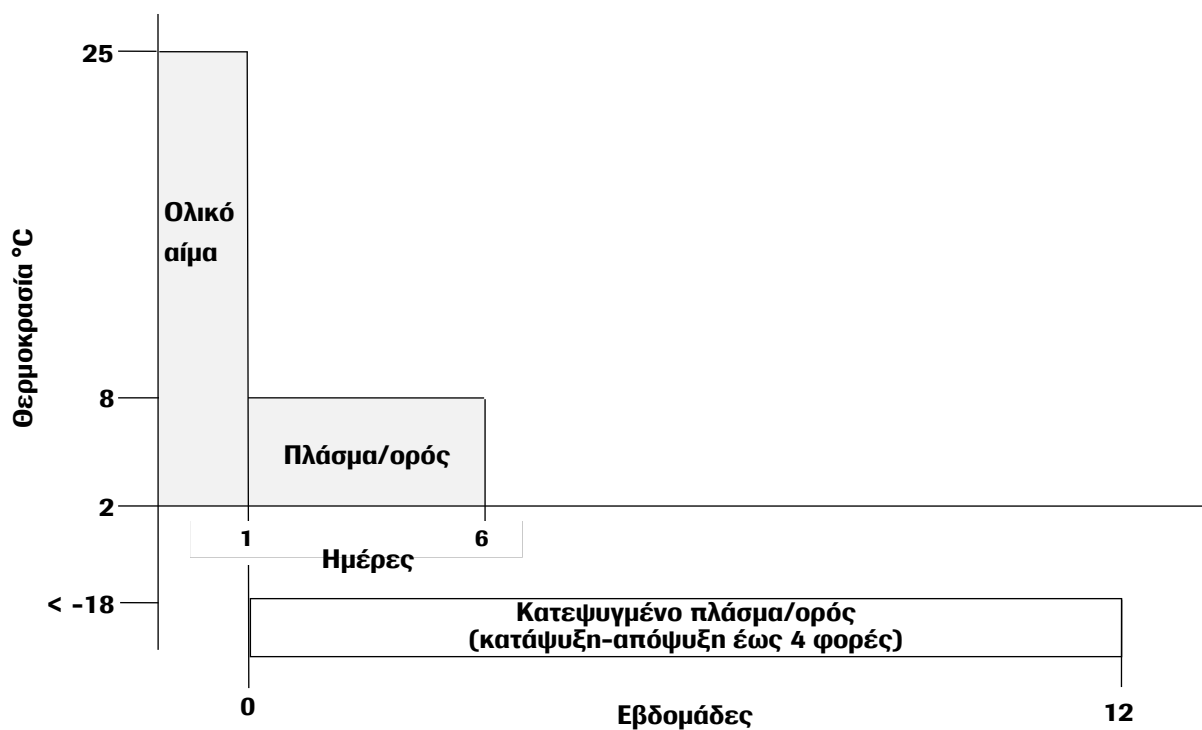
Φυλάσσετε όλα τα δείγματα στις προκαθορισμένες θερμοκρασίες.

Η σταθερότητα των δειγμάτων επηρεάζεται από υψηλές θερμοκρασίες.

Εάν χρησιμοποιείτε κατεψυγμένα δείγματα σε δευτερογενή σωληνάρια, φυλάξτε τα δείγματα σε θερμοκρασία δωματίου (15–30 °C) μέχρι να αποψυχθούν πλήρως και, στη συνέχεια, αναμίξτε για μικρό χρονικό διάστημα (π.χ. περιδινίστε για 3–5 δευτερόλεπτα) και φυγοκεντρίστε για να συλλέξετε όλο τον όγκο δείγματος στον πυθμένα του σωληναρίου.

Δείγματα

- Το ολικό αίμα θα πρέπει να συλλέγεται σε Σωληνάρια Διαχωρισμού Ορού SST™, Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού. Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή του σωληναρίου συλλογής δείγματος. Ανατρέξτε στην Εικόνα 1.
- Το ολικό αίμα που έχει συλλεχθεί σε Σωληνάρια Διαχωρισμού Ορού SST™, Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού μπορεί να φυλάσσεται ή/και να μεταφέρεται σε θερμοκρασία 2–25 °C για έως 24 ώρες πριν από την προετοιμασία του πλάσματος/ορού. Η φυγοκέντρωση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Μετά τον διαχωρισμό, τα δείγματα πλάσματος/ορού μπορούν να φυλάσσονται σε δευτερογενή σωληνάρια για έως 6 ημέρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C ή για έως 12 εβδομάδες σε θερμοκρασία ≤ -18 °C.
- Για μακροπρόθεσμη αποθήκευση έως 6 μηνών, συνιστώνται θερμοκρασίες ≤ -60 °C.
- Τα δείγματα πλάσματος/ορού παραμένουν σταθερά για έως και τέσσερις κύκλους κατάψυξης/απόψυξης όταν καταψύχονται σε θερμοκρασία ≤ -18 °C.

Εικόνα 1 Συνθήκες φύλαξης δειγμάτων

- Εάν τα δείγματα πρόκειται να μεταφερθούν, θα πρέπει να συσκευαστούν και να τοποθετηθούν ετικέτες σύμφωνα με τους ισχύοντες εθνικούς ή/και διεθνείς κανονισμούς που αφορούν τη μεταφορά δειγμάτων και αιτιολογικών παραγόντων.

Οδηγίες χρήσης

Σημειώσεις διαδικασίας

- Μην χρησιμοποιείτε τα αντιδραστήρια της εξέτασης **cobas® HBV**, το **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, το **cobas® NHP Negative Control Kit** ή τα αντιδραστήρια **cobas omni** μετά την ημερομηνία λήξης τους.
- Μην επαναχρησιμοποιείτε τα αναλώσιμα. Προορίζονται για μία μόνο χρήση.
- Για τη σωστή συντήρηση των οργάνων, ανατρέξτε στη Βοήθεια χρήστη ή/και στον Οδηγό χρήσης του συστήματος **cobas® 5800** ή των συστημάτων **cobas® 6800/8800**.

Εκτέλεση του **cobas® HBV** στο σύστημα **cobas® 5800**

Το **cobas® HBV** μπορεί να εκτελεστεί με απαιτούμενους όγκους δείγματος των 350 µL (για τη ροή εργασιών δείγματος 200 µL) και 650 µL (για τη ροή εργασιών δείγματος 500 µL). Η διαδικασία εξέτασης περιγράφεται λεπτομερώς στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων **cobas® 5800**. Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία.

Εικόνα 2 Διαδικασία εξέτασης **cobas® HBV** στο σύστημα **cobas® 5800**

1	Συνδεθείτε στο σύστημα
2	Τοποθετήστε τα δείγματα στο σύστημα: • Φορτώστε τους υποδοχείς δειγμάτων στο σύστημα • Το σύστημα προετοιμάζεται αυτόματα • Δώστε εντολή εκτέλεσης εξετάσεων
3	Αναπληρώστε τα αντιδραστήρια και τα αναλώσιμα όπως ζητείται από το σύστημα: • Τοποθετήστε την(ις) κασέτα(τες) αντιδραστήριου ειδικού για την εξέταση • Τοποθετήστε τους μικρούς υποδοχείς ορών ελέγχου • Τοποθετήστε τα ακροφύσια επεξεργασίας • Τοποθετήστε τα ακροφύσια έκλυσης • Τοποθετήστε τις πλάκες επεξεργασίας • Τοποθετήστε τις πλάκες υγρών αποβλήτων • Τοποθετήστε τις πλάκες ενίσχυσης • Τοποθετήστε την κασέτα MGP • Αναπληρώστε το αραιωτικό δείγματος • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο λύσης • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο πλύσης
4	Ξεκινήστε την ανάλυση επιλέγοντας το κουμπί «Start processing» (Εναρξη επεξεργασίας) στη διασύνδεση χρήστη. Όλες οι επακόλουθες εκτελέσεις θα ξεκινήσουν αυτόματα εφόσον δεν αναβληθούν χειροκίνητα
5	Δείτε και εξαγάγετε τα αποτελέσματα
6	Αφαιρέστε και πωματίστε οποιαδήποτε σωληνάρια δείγματος πληρούν τις απαιτήσεις ελάχιστου όγκου εάν χρειάζονται για μελλοντική χρήση Καθαρίστε το όργανο: • Αφαιρέστε τους κενούς μικρούς υποδοχείς ορών ελέγχου • Αφαιρέστε την(ις) κενή(ές) κασέτα(τες) αντιδραστήριου ειδικού για την εξέταση • Αδειάστε το συρτάρι πλακών ενίσχυσης • Αδειάστε τα υγρά απόβλητα • Αδειάστε τα στερεά απόβλητα

Εκτέλεση ανάλυσης cobas® HBV στα συστήματα cobas® 6800/8800

Το cobas® HBV μπορεί να εκτελεστεί με ελάχιστους απαιτούμενους όγκους δείγματος των 350 µL (για τη ροή εργασιών δείγματος 200 µL) και 650 µL (για τη ροή εργασιών δείγματος 500 µL). Η διαδικασία εξέτασης περιγράφεται λεπτομερώς στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων cobas® 6800/8800. Στην Εικόνα 3 παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία.

Εικόνα 3 Διαδικασία εξέτασης cobas® HBV στα συστήματα cobas® 6800/8800

1	Συνδεθείτε στο σύστημα Πατήστε Start για να ετοιμαστεί το σύστημα Δώστε εντολή εκτέλεσης εξετάσεων
2	Αναπληρώστε τα αντιδραστήρια και τα αναλώσιμα όπως ζητείται από το σύστημα: • Τοποθετήστε την ειδική για την εξέταση κασέτα αντιδραστηρίου • Τοποθετήστε τις κασέτες ορών ελέγχου • Τοποθετήστε τα ακροφύσια πιπέτας • Τοποθετήστε τις πλάκες επεξεργασίας • Τοποθετήστε το αντιδραστήριο MGP • Τοποθετήστε τις πλάκες ενίσχυσης • Αναπληρώστε το αραιωτικό δείγματος • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο λύσης • Αναπληρώστε το αντιδραστήριο πλύσης
3	Τοποθετήστε τα δείγματα στο σύστημα: • Τοποθετήστε τις υποδοχές δειγμάτων και τους υποδοχείς φραγμένων ρυγχών στη μονάδα παροχής δειγμάτων • Επιβεβαιώστε ότι τα δείγματα έχουν γίνει αποδεκτά από τη μονάδα μεταφοράς
4	Ξεκινήστε την ανάλυση πατώντας το κουμπί Start manually χειροκίνητης έναρξης στη διασύνδεση χρήστη ή ρυθμίστε αυτόματη έναρξη έπειτα από 120 λεπτά ή όταν η παρτίδα είναι πλήρης
5	Δείτε και εξαγάγετε τα αποτελέσματα
6	Αφαιρέστε και πωματίστε οποιαδήποτε σωληνάρια δείγματος πληρούν τις απαιτήσεις ελάχιστου όγκου εάν χρειάζονται για μελλοντική χρήση Καθαρίστε το όργανο: • Αφαιρέστε τις κενές κασέτες ορών ελέγχου • Αδειάστε το συρτάρι πλακών ενίσχυσης • Αδειάστε τα υγρά απόβλητα • Αδειάστε τα στερεά απόβλητα

Αποτελέσματα

Το σύστημα **cobas® 5800** και τα συστήματα **cobas® 6800/8800** προσδιορίζουν αυτόματα τη συγκέντρωση του HBV DNA για τα δείγματα και τους ορούς ελέγχου. Η συγκέντρωση του HBV DNA εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες ανά χιλιοστόλιτρο (IU/mL).

Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στο σύστημα **cobas® 5800**

- Πραγματοποιείται επεξεργασία ενός αρνητικού ορού ελέγχου [(-) C] και δύο θετικών ορών ελέγχου, ενός Θετικού Ορού Ελέγχου Χαμηλής Συγκέντρωσης [HBV L(+)C] και ενός Θετικού Ορού Ελέγχου Υψηλής Συγκέντρωσης [HBV H(+)C], τουλάχιστον κάθε 72 ώρες ή σε κάθε νέα παρτίδα κιτ. Θετικοί ή/και αρνητικοί οροί ελέγχου μπορούν να προγραμματίζονται πιο συχνά βάσει των εργαστηριακών διαδικασιών ή/και των τοπικών κανονισμών.
- Στο λογισμικό ή/και στην αναφορά του συστήματος **cobas® 5800**, ελέγξτε αν υπάρχουν ενδείξεις, καθώς και τα αντίστοιχά τους αποτελέσματα, για να διασφαλίσετε την εγκυρότητα της παρτίδας.
- Η παρτίδα θεωρείται έγκυρη όταν δεν εμφανίζονται ενδείξεις για τους τρεις ορούς ελέγχου, οι οποίοι περιλαμβάνουν έναν αρνητικό ορό ελέγχου και δύο θετικούς ορούς ελέγχου: HBV L(+)C, HBV H(+)C. Το αποτέλεσμα αρνητικού ορού ελέγχου εμφανίζεται ως (-) C και οι θετικοί οροί ελέγχου χαμηλής και υψηλής συγκέντρωσης εμφανίζονται ως HxV L(+)C και HxV H(+)C.

Το λογισμικό **cobas® 5800** ακυρώνει αυτόματα τα αποτελέσματα, βάσει των αποτυχιών των αρνητικών και θετικών ορών ελέγχου.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Το σύστημα **cobas® 5800** θα παραδίδεται με τις προκαθορισμένες ρυθμίσεις εκτέλεσης για την ανάλυση σετ ορών ελέγχου (θετικούς και αρνητικούς) με κάθε εκτέλεση, αλλά μπορεί να διαμορφωθεί με προγραμματισμό μικρότερης συχνότητας έως κάθε 72 ώρες βάσει των εργαστηριακών διαδικασιών ή/και των τοπικών κανονισμών. Επικοινωνήστε με τον μηχανικό συντήρησης της Roche ή/και την τεχνική υποστήριξη πελατών της Roche για περισσότερες πληροφορίες.

Αποτελέσματα ορών ελέγχου στο σύστημα **cobas® 5800**

Τα αποτελέσματα των ορών ελέγχου παρουσιάζονται στο λογισμικό **cobas® 5800**, στην εφαρμογή «Controls» (Ελεγχοί).

- Οι οροί ελέγχου επισημαίνονται με «Valid» (Έγκυρο) στη στήλη «Control result» (Αποτέλεσμα ελέγχου) αν όλοι οι Στόχοι του ελέγχου αναφέρονται ως έγκυροι. Οι οροί ελέγχου επισημαίνονται με «Invalid» (Μη Έγκυρο) στη στήλη «Control result» αν όλοι ή ένας από τους Στόχους του ελέγχου αναφέρονται ως μη έγκυροι.
- Οι έλεγχοι που επισημαίνονται με «Invalid» εμφανίζουν μια ένδειξη στη στήλη «Flags» (Ενδείξεις). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον λόγο που ο ορός ελέγχου αναφέρεται μη έγκυρος, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών για την ένδειξη, απεικονίζονται στην προβολή λεπτομερειών.
- Αν ένας από τους θετικούς ορούς ελέγχου δεν είναι έγκυρος, επαναλάβετε την εξέταση όλων των θετικών ορών ελέγχου και όλων των σχετιζόμενων δειγμάτων. Αν ο αρνητικός ορός ελέγχου δεν είναι έγκυρος, επαναλάβετε την εξέταση όλων των ορών ελέγχου και όλων των σχετιζόμενων δειγμάτων.

Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800

- Με κάθε παρτίδα, πραγματοποιείται επεξεργασία ενός αρνητικού ορού ελέγχου [(-) C] και δύο θετικών ορών ελέγχου, ενός θετικού ορού ελέγχου χαμηλής συγκέντρωσης [HBV L(+)C] και ενός θετικού ορού ελέγχου υψηλής συγκέντρωσης [HBV H(+)C].
- Στο λογισμικό των συστημάτων cobas® 6800/8800 ή/και στην αναφορά, ελέγξτε αν υπάρχουν ενδείξεις, καθώς και τα αντίστοιχά τους αποτελέσματα, για να διασφαλίσετε την εγκυρότητα της παρτίδας.
- Η παρτίδα θεωρείται έγκυρη όταν δεν εμφανίζονται ενδείξεις για τους τρεις ορούς ελέγχου, οι οποίοι περιλαμβάνουν έναν αρνητικό ορό ελέγχου και δύο θετικούς ορούς ελέγχου: HBV L(+)C, HBV H(+)C. Το αποτέλεσμα αρνητικού ορού ελέγχου εμφανίζεται ως (-) C και οι θετικοί οροί ελέγχου χαμηλής και υψηλής συγκέντρωσης εμφανίζονται ως HxV L(+)C και HxV H(+)C.

Το λογισμικό cobas® 6800/8800 ακυρώνει αυτόματα τα αποτελέσματα βάσει των αποτυχιών των αρνητικών και θετικών ορών ελέγχου.

Ενδείξεις ορών ελέγχου στα συστήματα cobas® 6800/8800

Πίνακας 11 Ενδείξεις ορών ελέγχου για αρνητικούς και θετικούς ορούς ελέγχου

Αρνητικός ορός ελέγχου	Ένδειξη	Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
(-) C	Q02 (Η παρτίδα ορών ελέγχου απέτυχε)	Invalid	Μη έγκυρο αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα του υπολογιζόμενου τίτλου για τον αρνητικό ορό ελέγχου δεν είναι αρνητικό.
Θετικός ορός ελέγχου	Ένδειξη	Αποτέλεσμα	Ερμηνεία
HxV L(+)C	Q02 (Η παρτίδα ορών ελέγχου απέτυχε)	Invalid	Μη έγκυρο αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα του υπολογισμένου τίτλου για το θετικό ορό ελέγχου χαμηλής συγκέντρωσης δεν βρίσκεται εντός του καθορισμένου εύρους.
HxV H(+)C	Q02 (Η παρτίδα ορών ελέγχου απέτυχε)	Invalid	Μη έγκυρο αποτέλεσμα ή το αποτέλεσμα του υπολογισμένου τίτλου για το θετικό ορό ελέγχου υψηλής συγκέντρωσης δεν βρίσκεται εντός του καθορισμένου εύρους.

Εάν η παρτίδα δεν είναι έγκυρη, επαναλάβετε την εξέταση ολόκληρης της παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων και των ορών ελέγχου.

Το HxV L(+)C υποδεικνύει θετικό ορό ελέγχου χαμηλής συγκέντρωσης cobas® HBV/HCV/HIV-1 και το HxV H(+)C υποδεικνύει θετικό ορό ελέγχου υψηλής συγκέντρωσης cobas® HBV/HCV/HIV-1 στο λογισμικό cobas® 6800/8800.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Για μια έγκυρη παρτίδα ορών ελέγχων, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις, στα λογισμικά ή/και τις αναφορές των συστημάτων **cobas® 5800** και **cobas® 6800/8800**. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

- Μια έγκυρη παρτίδα μπορεί να περιλαμβάνει έγκυρα και άκυρα αποτελέσματα δειγμάτων.

Πίνακας 12 Αποτελέσματα στόχων για την ερμηνεία μεμονωμένων αποτελεσμάτων στόχων

Αποτελέσματα	Ερμηνεία
Target Not Detected	Δεν ανιχνεύτηκε HBV-DNA. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Δεν ανιχνεύτηκε HBV».
< Titer Min	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι κάτω από το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLoQ) της ανάλυσης. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Ανιχνεύτηκε HBV, λιγότερο από (Titer Min)». Κατώτατη τιμή τίτλου (Titer Min) = 10 IU/mL (500 µL) Κατώτατη τιμή τίτλου (Titer Min) = 25 IU/mL (200 µL)
Τίτλος	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι εντός του εύρους γραμμικότητας της ανάλυσης – ίσος ή μεγαλύτερος από την κατώτατη τιμή τίτλου και ίσος ή μικρότερος από την ανώτατη τιμή τίτλου. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Ανιχνεύτηκε (Τίτλος) HBV».
> Titer Max ^a	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULoQ) της ανάλυσης. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Ανιχνεύτηκε HBV, περισσότερο από (Titer Max)». Ανώτατη τιμή τίτλου (Titer Max) = 1,00E+09 IU/mL (500 µL και 200 µL)

^a Το αποτέλεσμα δείγματος «> Titer Max» αναφέρεται σε θετικά για HBV δείγματα που έχουν ανιχνευθεί με τίτλους πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULoQ). Εάν επιθυμείται αποτέλεσμα ποσοτικού προσδιορισμού, το αρχικό δείγμα θα πρέπει να αραιωθεί με αρνητικό για HBV πλάσμα με EDTA ή ορό, ανάλογα με τον τύπο του αρχικού δείγματος, και η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί. Πολλαπλασιάστε το αναφερόμενο αποτέλεσμα με το συντελεστή αραιώσης.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800

Τα αποτελέσματα των δειγμάτων απεικονίζονται στο λογισμικό cobas® 5800, στην εφαρμογή «Results» (Αποτελέσματα).

Για μια έγκυρη παρτίδα ορών ελέγχου, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις, στο λογισμικό ή/και στην αναφορά του συστήματος cobas® 5800. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

- Τα δείγματα που σχετίζονται με μια έγκυρη παρτίδα ορών ελέγχου εμφανίζονται ως «Valid» (Έγκυρο) στη στήλη «Control result» (Αποτέλεσμα ελέγχου), αν όλα τα αποτελέσματα στόχων ορών ελέγχου αναφέρονται ως έγκυρα. Τα δείγματα που σχετίζονται με μια αποτυχημένη παρτίδα ορών ελέγχου εμφανίζονται ως «Invalid» (Μη Έγκυρο) στη στήλη «Control result», αν όλα τα αποτελέσματα στόχων ορών ελέγχου αναφέρονται ως μη έγκυρα.
- Αν οι σχετιζόμενοι έλεγχοι ενός αποτελέσματος δείγματος είναι μη έγκυροι, μια συγκεκριμένη ένδειξη θα προστεθεί στο αποτέλεσμα δείγματος ως εξής:
 - Q05D: Αποτυχία επικύρωσης αποτελέσματος λόγω ενός μη έγκυρου θετικού ορού ελέγχου
 - Q06D: Αποτυχία επικύρωσης αποτελέσματος λόγω ενός μη έγκυρου αρνητικού ορού ελέγχου
- Οι τιμές στη στήλη «Results» (Αποτελέσματα) για μεμονωμένο αποτέλεσμα στόχων δείγματος θα πρέπει να ερμηνεύεται όπως απεικονίζεται στον Πίνακας 12 παραπάνω.
- Αν ένα ή περισσότερα δείγματα στόχοι είναι επισημασμένα ως «Invalid» (Μη Έγκυρο), το λογισμικό cobas® 5800 εμφανίζει μια ένδειξη στη στήλη «Flags» (Ενδείξεις). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον λόγο που το(α) δείγμα(τα) στόχος αναφέρεται ως μη έγκυρο(α), συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών για την ένδειξη, απεικονίζονται στην προβολή λεπτομερειών.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800

Για μια έγκυρη παρτίδα, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις, στο λογισμικό ή/και στην αναφορά των συστημάτων cobas® 6800/8800. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

- Τα δείγματα επισημαίνονται με «Yes» (Ναι) στη στήλη «Valid» (Έγκυρο) εάν όλα τα ζητούμενα αποτελέσματα στόχων αναφέρονται ως έγκυρα αποτελέσματα. Τα δείγματα που επισημαίνονται με «No» (Όχι) στη στήλη «Valid» ενδέχεται να απαιτούν επιπρόσθετη ερμηνεία και ενέργεια.
- Οι τιμές για μεμονωμένο αποτέλεσμα στόχων δείγματος θα πρέπει να ερμηνεύονται όπως παρουσιάζονται στον Πίνακας 12 παραπάνω.

Περιορισμοί της διαδικασίας

- Το **cobas® HBV** έχει αξιολογηθεί μόνο για χρήση σε συνδυασμό με τα **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** και **cobas omni Wash Reagent**, για χρήση σε συστήματα **cobas® 5800/6800/8800**.
- Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την ορθότητα των διαδικασιών συλλογής, φύλαξης και χειρισμού των δειγμάτων.
- Αυτή η εξέταση έχει επικυρωθεί μόνο για χρήση σε πλάσμα με EDTA και ορό. Η εξέταση άλλων τύπων δειγμάτων μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα.
- Η ποσοτικοποίηση του DNA του HBV εξαρτάται από τον αριθμό των ικών σωματιδίων που υπάρχουν στα δείγματα και ενδέχεται να επηρεαστεί από τις μεθόδους συλλογής δείγματος, τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (π.χ. ηλικία, παρουσία συμπτωμάτων) ή/και το στάδιο της λοίμωξης.
- Αν και σπάνιες, τυχόν μεταλλάξεις στις υψηλά συντηρημένες περιοχές του ιικού γονιδιώματος που καλύπτονται από το **cobas® HBV** μπορεί να επηρεάσουν τη δέσμευση εκκινητών ή/και ιχνηθετών, οδηγώντας σε ανεπαρκή ποσοτικοποίηση ή αποτυχία ανίχνευσης της παρουσίας του ιού.
- Πριν από τη μετάβαση σε κάποια άλλη τεχνολογική μέθοδο, συνίσταται η πραγματοποίηση εργαστηριακών μελετών συσχέτισμού μεθόδων από τους χειριστές ούτως ώστε να αξιολογηθούν οι τεχνολογικές διαφορές. Οι χειριστές πρέπει να εφαρμόζουν τους δικούς τους ειδικούς κανονισμούς/διαδικασίες.
- Το **cobas® HBV** δεν προορίζεται για χρήση ως εξέταση ελέγχου για την παρουσία του HBV στο αίμα ή σε παράγωγα αίματος ή ως διαγνωστική εξέταση για την επιβεβαίωση της παρουσίας HBV λοίμωξης.

Αξιολόγηση απόδοσης μη κλινικών δειγμάτων

Βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης για τα συστήματα cobas® 6800/8800

Όριο ανίχνευσης (LoD)

Διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ

Το όριο ανίχνευσης του cobas® HBV προσδιορίστηκε με την ανάλυση διαδοχικών αραιώσεων του Διεθνούς Προτύπου του ΠΟΥ για το DNA του ιού ηπατίτιδας Β για μεθόδους με τεχνολογία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (2ο Διεθνές Πρότυπο του ΠΟΥ) με γονότυπο Α, που παρέχεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Βιολογικών Προτύπων και Ελέγχου (NIBSC), σε αρνητικό για HBV ανθρώπινο πλάσμα με EDTA και ορό, χρησιμοποιώντας όγκους επεξεργασίας δειγμάτων 500 μL και 200 μL. Εξετάστηκαν δείγματα ποιοτικού ελέγχου οκτώ επιπέδων συγκέντρωσης συν ένα αρνητικό για όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 500 μL και εννιά επιπέδων συγκέντρωσης για όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 200 μL με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων εξέτασης cobas® HBV, σε πολλαπλές αναλύσεις, ημέρες, χειριστές και όργανα.

Τα αποτελέσματα για πλάσμα με EDTA και ορό και για τους δύο όγκους επεξεργασίας δειγμάτων παρουσιάζονται στους εξής πίνακες, αντίστοιχα: Πίνακας 13 έως Πίνακας 16. Η μελέτη καταδεικνύει ότι το cobas® HBV ανίχνευσε HBV-DNA σε συγκέντρωση 3 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$ για τον όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 500 μL και σε συγκέντρωση 17,5 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$ για τον όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 200 μL σε πλάσμα με EDTA. Για ορό, η μελέτη καταδεικνύει ότι το cobas® HBV ανίχνευσε HBV-DNA σε συγκέντρωση 3 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$ για τον όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 500 μL και σε συγκέντρωση 15 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$ για τον όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 200 μL.

Πίνακας 13 Όριο ανίχνευσης σε πλάσμα με EDTA (500 μL)

Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (HBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	185	97,88
3,0	189	183	96,83
2,0	189	166	87,83
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	2,7 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 2,4–3,1 IU/mL		

Πίνακας 14 Όριο ανίχνευσης σε ορό (500 µL)

Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (HBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
20,0	189	189	100,00
10,0	189	189	100,00
8,0	189	189	100,00
6,0	189	189	100,00
5,0	189	188	99,47
4,0	189	186	98,41
3,0	189	187	98,94
2,0	189	172	91,01
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	2,4 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 2,0–2,7 IU/mL		

Πίνακας 15 Όριο ανίχνευσης σε πλάσμα με EDTA (200 µL)

Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (HBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	188	99,47
20,0	189	189	100,00
17,5	189	182	96,30
15,0	189	179	94,71
12,5	189	170	89,95
10,0	189	142	75,13
5,0	189	87	46,03
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	15,5 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 14,4–16,9 IU/mL		

Πίνακας 16 Όριο ανίχνευσης σε ορό (200 µL)

Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (HBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
50,0	189	189	100,00
30,0	189	189	100,00
25,0	189	189	100,00
20,0	189	187	98,94
17,5	189	189	100,00
15,0	189	184	97,35
12,5	189	174	92,06
10,0	189	170	89,95
5,0	189	107	56,61
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	12,5 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 11,6–13,8 IU/mL		

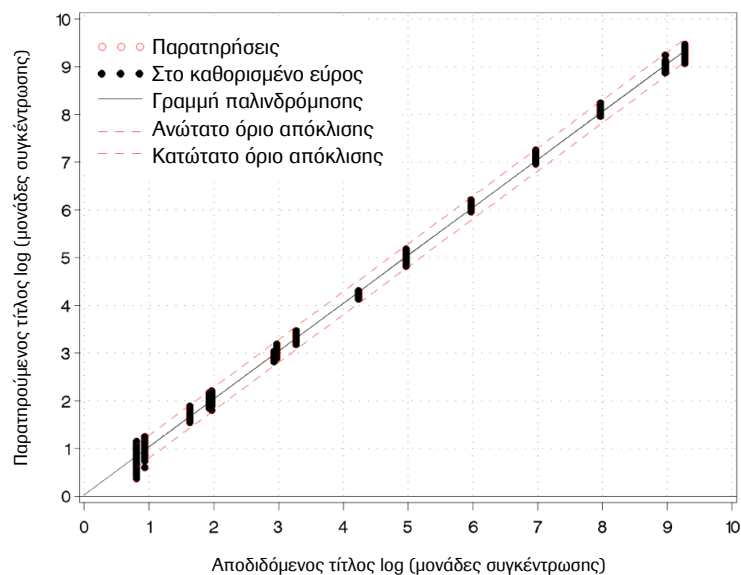
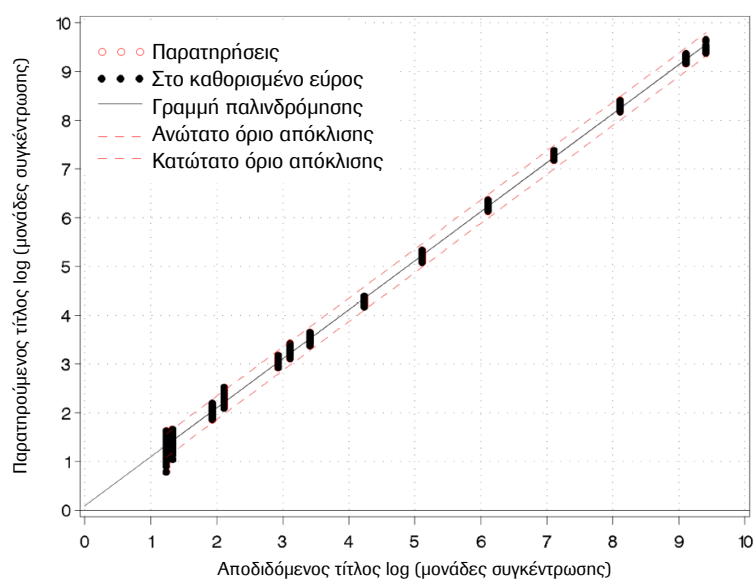
Εύρος γραμμικότητας

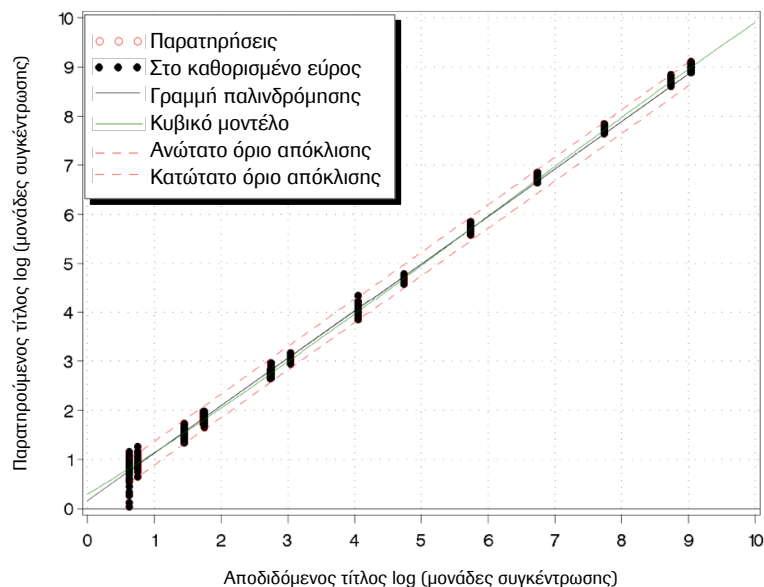
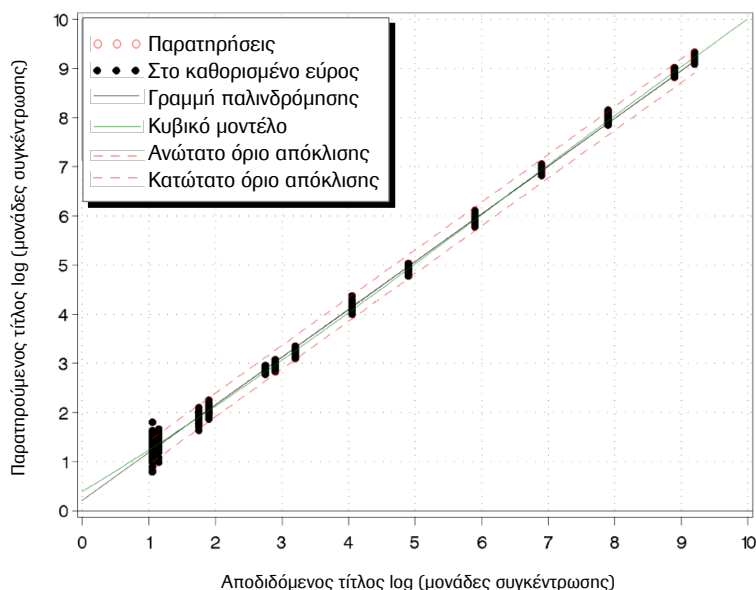
Η μελέτη γραμμικότητας στην εξέταση **cobas®** HBV πραγματοποιήθηκε με μια σειρά αραιώσεων αποτελούμενων από 15 δείγματα ποιοτικού ελέγχου που καλύπτουν το προβλεπόμενο εύρος γραμμικότητας για τον επικρατούντα γονότυπο (GT A). Τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου με υψηλό τίτλο παρασκευάστηκαν από ένα αρχικό δείγμα πλασμιδιακού HBV-DNA με υψηλό τίτλο, ενώ τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου με χαμηλό τίτλο παρασκευάστηκαν από κλινικό δείγμα. Το πάνελ γραμμικότητας σχεδιάστηκε ώστε να υπάρχει κατά προσέγγιση αλληλοεπικάλυψη 2 τίτλων $\log_{10}$ μεταξύ των δύο υλικών προέλευσης. Το προβλεπόμενο εύρος γραμμικότητας του **cobas®** HBV καλύπτει από το LLoQ (10 IU/mL σε όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 500 µL και 25 IU/mL σε όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 200 µL) έως το ULoQ (1,00E+09 IU/mL). Το πάνελ γραμμικότητας σχεδιάστηκε ώστε να καλύπτει από ένα επίπεδο συγκέντρωσης κάτω από το LLoQ (π.χ. 7,5 IU/mL) έως ένα επίπεδο συγκέντρωσης πάνω από το ULoQ (π.χ. 2,0E+09 IU/mL) και να συμπεριλαμβάνει σημεία λήψης ιατρικών αποφάσεων. Επιπλέον, το πάνελ γραμμικότητας σχεδιάστηκε ώστε να υποστηρίζει εν μέρει βήματα 1,0 $\log_{10}$ σε ολόκληρο το εύρος γραμμικότητας. Για κάθε δείγμα ποιοτικού ελέγχου, παρασχέθηκαν η ονομαστική συγκέντρωση σε IU/mL και η πηγή του HBV-DNA.

Με όγκο επεξεργασίας 500 µL, το **cobas®** HBV είναι γραμμικό για πλάσμα με EDTA και ορό από 10 IU/mL έως 1,00E+09 IU/mL και εμφανίζει απόλυτη απόκλιση από την καλύτερα προσαρμοσμένη μη γραμμική παλινδρόμηση μικρότερη από $\pm 0,2 \log_{10}$. Σε όλο το γραμμικό εύρος, η ορθότητα της εξέτασης ήταν εντός του $\pm 0,24 \log_{10}$.

Με όγκο επεξεργασίας 200 µL, το **cobas®** HBV είναι γραμμικό για πλάσμα με EDTA και ορό από 25 IU/mL έως 1,00E+09 IU/mL και εμφανίζει απόλυτη απόκλιση από την καλύτερα προσαρμοσμένη μη γραμμική παλινδρόμηση μικρότερη από $\pm 0,2 \log_{10}$. Σε όλο το γραμμικό εύρος, η ορθότητα της εξέτασης ήταν εντός του $\pm 0,24 \log_{10}$.

Για αντιπροσωπευτικά αποτελέσματα, βλ. Εικόνα 4 έως Εικόνα 7.

Εικόνα 4 Προσδιορισμός του εύρους γραμμικότητας σε πλάσμα με EDTA (500 µL)**Εικόνα 5** Προσδιορισμός του εύρους γραμμικότητας σε πλάσμα με EDTA (200 µL)

Εικόνα 6 Προσδιορισμός του εύρους γραμμικότητας σε ορό (500 µL)**Εικόνα 7** Προσδιορισμός του εύρους γραμμικότητας σε ορό (200 µL)

Ακρίβεια — εντός εργαστηρίου

Η ακρίβεια του **cobas® HBV** προσδιορίστηκε με την ανάλυση διαδοχικών αραιώσεων κλινικών δειγμάτων (CS) HBV (με γονότυπο A) ή πλασμιδιακού DNA του HBV, σε αρνητικό για HBV πλάσμα με EDTA ή σε ορό. Δέκα έως 12 επίπεδα αραιώσης εξετάστηκαν σε 48 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο και όγκο επεξεργασίας, σε τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων εξέτασης **cobas® HBV**, με τη χρήση τριών οργάνων και τριών χειριστών σε διάστημα 12 ημερών. Κάθε δείγμα υποβλήθηκε σε ολόκληρη τη διαδικασία εξέτασης **cobas® HBV**, σε πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα **cobas® 6800/8800**. Για το λόγο αυτό, η ακρίβεια που αναφέρεται στο σημείο αυτό αντιπροσωπεύει όλες τις παραμέτρους της διαδικασίας της εξέτασης. Τα αποτελέσματα καταγράφονται παρακάτω (Πίνακας 17 έως Πίνακας 20).

Το **cobas® HBV** επέδειξε υψηλή ακρίβεια για τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων που εξετάστηκαν σε ένα εύρος συγκεντρώσεων από 5,00E+01 IU/mL έως 1,0E+09 IU/mL με όγκο επεξεργασίας δείγματος 500 µL και 1,00E+02 IU/mL έως 1,0E+08 IU/mL (πλάσμα με EDTA) και 1,0E+09 IU/mL (ορός) με όγκο επεξεργασίας δείγματος 200 µL.

Πίνακας 17 Ενδοεργαστηριακή ακρίβεια του **cobas® HBV** (δείγματα πλάσματος με EDTA — όγκος επεξεργασίας 500 µL)*

Ονομαστική συγκέντρωση (IU/mL)	Αποδιδόμενη συγκέντρωση (IU/mL)	Υλικό προέλευσης	Πλάσμα EDTA			
			Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Όλες οι παρτίδες
			SD	SD	SD	Συγκεντρωτική SD
1,00E+09	9,32E+08	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,07	0,09	0,07
1,00E+08	9,32E+07	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,08	0,05	0,06
1,00E+07	9,32E+06	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+06	9,32E+05	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,07	0,04	0,06
1,00E+05	9,32E+04	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,06	0,07	0,06
2,00E+04	1,71E+04	Κλινικό δείγμα	0,05	0,03	0,03	0,04
2,00E+03	1,86E+03	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,04	0,07	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Κλινικό δείγμα	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+03	9,32E+02	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,06	0,05	0,06
1,00E+02	8,54E+01	Κλινικό δείγμα	0,07	0,08	0,07	0,07
1,00E+02	9,32E+01	Πλασμίδιο DNA	0,10	0,08	0,09	0,09
5,00E+01	4,27E+01	Κλινικό δείγμα	0,09	0,04	0,08	0,08

* Τα δεδομένα τίτλου θεωρούνται λογαριθμοκανονικά κατανομημένα και αναλύονται σύμφωνα με τον μετασχηματισμό $\log_{10}$. Οι στήλες τυπικής απόκλισης (SD) παρουσιάζουν το σύνολο των λογαριθμικά μετασχηματισμένων τίτλων για καθεμία από τις τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων.

Πίνακας 18 Ενδοεργαστηριακή ακρίβεια του **cobas® HBV** (δείγματα ορού — όγκος επεξεργασίας 500 µL)*

Ονομαστική συγκέντρωση (IU/mL)	Αποδιδόμενη συγκέντρωση (IU/mL)	Υλικό προέλευσης	Ορός			
			Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Όλες οι παρτίδες
			SD	SD	SD	Συγκεντρωτική SD
1,00E+09	5,47E+08	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,06	0,03	0,05
1,00E+08	5,47E+07	Πλασμίδιο DNA	0,03	0,04	0,03	0,04
1,00E+07	5,47E+06	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+06	5,47E+05	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,06	0,06	0,05
1,00E+05	5,47E+04	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,03	0,03	0,04
2,00E+04	1,12E+04	Κλινικό δείγμα	0,10	0,07	0,08	0,08
2,00E+03	1,09E+03	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Κλινικό δείγμα	0,03	0,14	0,03	0,09
1,00E+03	5,47E+02	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+02	5,62E+01	Κλινικό δείγμα	0,09	0,06	0,07	0,07
1,00E+02	5,47E+01	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,07	0,04	0,06
5,00E+01	2,81E+01	Κλινικό δείγμα	0,07	0,06	0,10	0,08

* Τα δεδομένα τίτλου θεωρούνται λογαριθμοκανονικά κατανομημένα και αναλύονται σύμφωνα με τον μετασχηματισμό $\log_{10}$. Οι στήλες τυπικής απόκλισης (SD) παρουσιάζουν το σύνολο των λογαριθμικά μετασχηματισμένων τίτλων για καθεμία από τις τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων.

Πίνακας 19 Ενδοεργαστηριακή ακρίβεια του **cobas® HBV** (δείγματα πλάσματος με EDTA — όγκος επεξεργασίας 200 µL)*

Ονομαστική συγκέντρωση (IU/mL)	Αποδιδόμενη συγκέντρωση (IU/mL)	Υλικό προέλευσης	Πλάσμα EDTA			
			Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Όλες οι παρτίδες
			SD	SD	SD	Συγκεντρωτική SD
1,00E+08	1,28E+08	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+07	1,28E+07	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,04	0,02	0,04
1,00E+06	1,28E+06	Πλασμίδιο DNA	0,03	0,04	0,04	0,03
1,00E+05	1,28E+05	Πλασμίδιο DNA	0,02	0,06	0,05	0,05
2,00E+04	1,71E+04	Κλινικό δείγμα	0,03	0,05	0,03	0,04
2,00E+03	2,57E+03	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Κλινικό δείγμα	0,07	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	1,28E+03	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,07	0,03	0,05
1,00E+02	8,54E+01	Κλινικό δείγμα	0,09	0,09	0,07	0,09
1,00E+02	1,28E+02	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,09	0,11	0,09

* Τα δεδομένα τίτλου θεωρούνται λογαριθμοκανονικά κατανομημένα και αναλύονται σύμφωνα με τον μετασχηματισμό $\log_{10}$. Οι στήλες τυπικής απόκλισης (SD) παρουσιάζουν το σύνολο των λογαριθμικά μετασχηματισμένων τίτλων για καθεμία από τις τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων.

Πίνακας 20 Ενδοεργαστηριακή ακρίβεια του **cobas® HBV** (δείγματα ορού — όγκος επεξεργασίας 200 µL)*

Ονομαστική συγκέντρωση (IU/mL)	Αποδιδόμενη συγκέντρωση (IU/mL)	Υλικό προέλευσης	Ορός			
			Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Όλες οι παρτίδες
			SD	SD	SD	Συγκεντρωτική SD
1,00E+09	7,92E+08	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,03	0,03	0,04
1,00E+08	7,92E+07	Πλασμίδιο DNA	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+07	7,92E+06	Πλασμίδιο DNA	0,04	0,03	0,04	0,04
1,00E+06	7,92E+05	Πλασμίδιο DNA	0,03	0,05	0,04	0,04
1,00E+05	7,92E+04	Πλασμίδιο DNA	0,06	0,07	0,03	0,06
2,00E+04	1,12E+04	Κλινικό δείγμα	0,16	0,08	0,03	0,11
2,00E+03	1,58E+03	Πλασμίδιο DNA	0,05	0,04	0,05	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Κλινικό δείγμα	0,07	0,04	0,04	0,05
1,00E+03	7,92E+02	Πλασμίδιο DNA	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+02	5,62E+01	Κλινικό δείγμα	0,09	0,10	0,07	0,09
1,00E+02	7,92E+01	Πλασμίδιο DNA	0,08	0,09	0,09	0,08

* Τα δεδομένα τίτλου θεωρούνται λογαριθμοκανονικά κατανομημένα και αναλύονται σύμφωνα με τον μετασχηματισμό $\log_{10}$. Οι στήλες τυπικής απόκλισης (SD) παρουσιάζουν το σύνολο των λογαριθμικά μετασχηματισμένων τίτλων για καθεμία από τις τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων.

Προσδιορισμός και επαλήθευση γονότυπου

Η απόδοση του cobas® HBV ως προς τους γονότυπους του HBV αξιολογήθηκε με:

- Προσδιορισμός του ορίου ανίχνευσης για τους γονότυπους B έως H και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη με πλάσμα με EDTA και ορό για όγκο επεξεργασίας 500 µL
- Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης για τους γονότυπους B έως H και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη με πλάσμα με EDTA και ορό για όγκο επεξεργασίας 200 µL
- Επαλήθευση της γραμμικότητας για τους γονότυπους B έως H και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη

Όριο ανίχνευσης για τους γονότυπους B έως H και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη

Το όριο ανίχνευσης του cobas® HBV προσδιορίστηκε με ανάλυση διαδοχικών αραιώσεων για επτά διαφορετικούς γονότυπους (B, C, D, E, F, G, H) και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη (G1896A, C1858T) σε αρνητικό για HBV ανθρώπινο πλάσμα με EDTA και σε ορό με χρήση όγκων επεξεργασίας δειγμάτων 500 µL. Εξετάστηκαν δείγματα ποιοτικού ελέγχου οκτώ επιπέδων συγκέντρωσης συν ένα αρνητικό δείγμα, με χρήση τριών παρτίδων αντιδραστηρίων εξέτασης cobas® HBV, σε πολλαπλές αναλύσεις, ημέρες, χειριστές και όργανα.

Τα αποτελέσματα για πλάσμα με EDTA και ορό και για όγκο επεξεργασίας 500 µL παρουσιάζονται στους εξής πίνακες, αντίστοιχα: Πίνακας 21 και Πίνακας 22. Η μελέτη καταδεικνύει ότι το cobas® HBV ανίχνευσε όλους τους γονότυπους HBV που εξετάστηκαν με παρεμφερές LoD με τον γονότυπο A του HBV.

Πίνακας 21 Όριο ανίχνευσης γονότυπου HBV DNA σε πλάσμα με EDTA (500 µL)

Γονότυπος	LoD 95% βάσει ανάλυσης PROBIT	95% διάστημα εμπιστοσύνης
GT B	3,45 IU/mL	2,95–4,32 IU/mL
GT C	4,13 IU/mL	3,32–5,82 IU/mL
GT D	4,52 IU/mL	3,59–6,49 IU/mL
GT E	3,21 IU/mL	2,76–3,98 IU/mL
GT F	1,87 IU/mL	1,66–2,24 IU/mL
GT G	2,49 IU/mL	2,17–3,02 IU/mL
GT H	6,55 IU/mL	5,33–8,77 IU/mL
Γονότυπος με προπυρηνική μετάλλαξη	2,38 IU/mL	2,08–2,90 IU/mL

Πίνακας 22 Όριο ανίχνευσης γονότυπου HBV DNA σε ορό (500 µL)

Γονότυπος	LoD 95% βάσει ανάλυσης PROBIT	95% διάστημα εμπιστοσύνης
GT B	3,30 IU/mL	2,76–4,30 IU/mL
GT C	3,34 IU/mL	2,83–4,23 IU/mL
GT D	2,59 IU/mL	2,17–3,42 IU/mL
GT E	2,67 IU/mL	2,25–3,49 IU/mL
GT F	1,98 IU/mL	1,72–2,45 IU/mL
GT G	2,07 IU/mL	1,75–2,66 IU/mL
GT H	3,48 IU/mL	2,89–4,60 IU/mL
Γονότυπος με προπυρηνική μετάλλαξη	1,65 IU/mL	1,43–2,03 IU/mL

Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης για τους γονότυπους B έως H και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη

Κλινικά δείγματα HBV-DNA από όλους τους γονότυπους (B, C, D, E, F, G, H) και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη (G1896A, C1858T) αραιώθηκαν σε τρία διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης σε πλάσμα με EDTA και ορό. Ο προσδιορισμός του ποσοστού επιτυχίας πραγματοποιήθηκε με 63 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο. Η εξέταση διεξήχθη με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων **cobas® HBV**. Τα αποτελέσματα από το πλάσμα με EDTA και τον ορό με χρήση 200 µL παρουσιάζονται στους εξής πίνακες: Πίνακας 23 και Πίνακας 24. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το **cobas® HBV** ανίχνευσε HBV-DNA για τους επτά διαφορετικούς γονότυπους και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη σε συγκεντρώσεις 12,50 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 93,65\%$ με ανώτατο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% ίσο με 97,80%.

Πίνακας 23 Επαλήθευση ορίου ανίχνευσης γονότυπου HBV DNA σε πλάσμα με EDTA (200 µL)

Γονότυπος	6,25 IU/mL			12,50 IU/mL			18,75 IU/mL		
	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτε- λεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτε- λεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτε- λεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	45	71,43 (80,65)	63	62	98,41 (99,92)	62	62	100,00 (100,00)
D	61	49	80,33 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	62	61	98,39 (99,92)
E	63	51	80,95 (88,63)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	54	85,71 (92,34)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
G	63	46	73,02 (82,02)	63	63	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	33	52,38 (63,26)	63	59	93,65 (97,80)	63	59	93,65 (97,80)
Γονότυπος με προπυρηνική μετάλλαξη	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Ανώτατο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Πίνακας 24 Επαλήθευση ορίου ανίχνευσης γονότυπου HBV DNA σε ορό (200 µL)

Γονότυπος	6,25 IU/mL			12,50 IU/mL			18,75 IU/mL		
	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτε- λεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτε- λεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)	Αριθμός έγκυρων επανα- λήψεων	Αριθμός θετικών αποτε- λεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε % (95% CI*)
B	63	51	80,95 (88,63)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
C	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
D	63	53	84,13 (91,13)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)
E	63	54	85,71 (92,34)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
F	63	59	93,65 (97,80)	63	63	100,00 (100,00)	62	62	100,00 (100,00)
G	63	59	93,65 (97,80)	62	62	100,00 (100,00)	63	63	100,00 (100,00)
H	63	47	74,60 (83,37)	63	61	96,83 (99,43)	63	62	98,41 (99,92)
Γονότυπος με προπυρηνική μετάλλαξη	63	60	95,24 (98,66)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Ανώτατο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%

Γραμμικότητα για τους γονότυπους B έως H και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη

Η σειρά αραιώσεων που χρησιμοποιείται στη μελέτη γραμμικότητας της επαλήθευσης των γονότυπων του **cobas® HBV** αποτελείται από 10 δείγματα ποιοτικού ελέγχου που καλύπτουν το προβλεπόμενο εύρος γραμμικότητας. Τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου με υψηλό τίτλο παρασκευάστηκαν από ένα αρχικό δείγμα πλασμιδιακού DNA με υψηλό τίτλο, ενώ τα δείγματα ποιοτικού ελέγχου με χαμηλό τίτλο παρασκευάστηκαν από κλινικό δείγμα με υψηλό τίτλο. Το πάνελ γραμμικότητας σχεδιάστηκε ώστε να υπάρχει κατά προσέγγιση αλληλοεπικάλυψη 2 τίτλων $\log_{10}$ μεταξύ των δύο υλικών προέλευσης. Το εύρος γραμμικότητας του **cobas® HBV** εκτεινόταν από μια τιμή κάτω από το LLoQ (10 IU/mL για όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 500 µL, 25 IU/mL για όγκο επεξεργασίας δειγμάτων 200 µL) έως το ULoQ (1,00E+09 IU/mL) και περιελάμβανε τουλάχιστον ένα σημείο ιατρικής απόφασης. Είκοσι μία επαναλήψεις εξετάστηκαν σε τρεις παρτίδες αντιδραστήριου του **cobas® HBV** για κάθε επίπεδο σε πλάσμα με EDTA και σε ορό.

Η γραμμικότητα εντός του εύρους γραμμικότητας του **cobas® HBV** επαληθεύτηκε και για τους επτά γονότυπους (B, C, D, E, F, G, H) και τον επικρατούντα γονότυπο με προπυρηνική μετάλλαξη (G1896A, C1858T). Η μέγιστη απόκλιση ανάμεσα στη γραμμική παλινδρόμηση και την καλύτερα προσαρμοσμένη μη γραμμική παλινδρόμηση ήταν μικρότερη ή ίση με $\pm 0,2 \log_{10}$.

Ειδικότητα

Η ειδικότητα του **cobas® HBV** προσδιορίστηκε μέσω της ανάλυσης αρνητικών για HBV δειγμάτων πλάσματος με EDTA και ορού από μεμονωμένους δότες. Εξετάστηκαν 300 μεμονωμένα δείγματα πλάσματος με EDTA και 300 μεμονωμένα δείγματα ορού (συνολικά 600 αποτελέσματα), με δύο παρτίδες αντιδραστηρίων **cobas® HBV**. Όλα τα δείγματα βρέθηκαν αρνητικά για το HBV DNA. Στα δείγματα ποιοτικού ελέγχου της εξέτασης, η ειδικότητα του **cobas® HBV** ήταν 100% (μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 99,5%).

Αναλυτική ειδικότητα

Η αναλυτική ειδικότητα του **cobas® HBV** αξιολογήθηκε αραιώνοντας δείγματα ποιοτικού ελέγχου μικροοργανισμών με θετικό για HBV DNA και αρνητικό για HBV DNA πλάσμα με EDTA. Οι μικροοργανισμοί προστέθηκαν σε αρνητικό ανθρώπινο πλάσμα με EDTA και εξετάστηκαν με και χωρίς HBV DNA. Κανένα από τα παθογόνα εκτός του HBV δεν επηρέασε την απόδοση της εξέτασης. Για όλα τα δείγματα μικροοργανισμών χωρίς τον HBV στόχο ελήφθησαν αρνητικά αποτελέσματα με το **cobas® HBV**, ενώ ελήφθησαν θετικά αποτελέσματα για όλα τα δείγματα μικροοργανισμών με τον HBV στόχο. Επιπλέον, ο μέσος τίτλος $\log_{10}$ καθενός από τα θετικά για HBV δείγματα, που περιείχαν οργανισμούς με δυνητική διασταυρούμενη αντίδραση, ήταν $\pm 0,3 \log_{10}$ του μέσου τίτλου $\log_{10}$ του αντίστοιχου προστιθέμενου θετικού ορού ελέγχου.

Πίνακας 25 Μικροοργανισμοί που εξετάστηκαν για διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Ιοί		Βακτήρια	Ζυμομύκητας
Αδενοϊός τύπου 5	Ιός Δυτικού Νείλου	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Κυτταρομεγαλοϊός	Ιός εγκεφαλίτιδας St. Louis	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Ιός ηπατίτιδας A	Ιός δάγκειου πυρετού 1, 2, 3 και 4	-	-
Ιός ηπατίτιδας C	Ιός FSME (στέλεχος HYPH)	-	-
Ιός ηπατίτιδας D	Ιός κίτρινου πυρετού	-	-
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1	Ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων	-	-
Ανθρώπινος T-λεμφοτρόπος ιός τύπου 1 και 2	Ιός έρπητα ζωστήρα ανεμοβλογιάς	-	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 6	Ιός της γρίπης A	-	-
Ιός απλού έρπητα τύπου 1 και 2	Ιός Zika	-	-

Αναλυτική ειδικότητα — παρεμβαλλόμενες ουσίες

Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (34,5 g/L), συζευγμένης χολερυθρίνης (0,25 g/L), μη συζευγμένης χολερυθρίνης (0,25 g/L), λευκωματίνης (58,7 g/L), αιμοσφαιρίνης (2,9 g/L) και ανθρώπινου DNA (2 mg/L) ελέγχθηκαν σε δείγματα, παρουσία και απουσία HBV DNA. Οι ενδογενείς παρεμβολές που εξετάστηκαν καταδείχτηκε ότι δεν επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης cobas® HBV.

Επιπλέον, εξετάστηκε η παρουσία αυτοάνοσων νόσων του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (SLE), της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA).

Επίσης, οι φαρμακευτικές ενώσεις που παραθέτει ο Πίνακας 26 εξετάστηκαν σε συγκέντρωση 3 φορές μεγαλύτερη από τη C_{max} παρουσία και απουσία HBV DNA.

Όλες οι δυνητικά παρεμβαλλόμενες ουσίες καταδείχτηκε ότι δεν επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης. Για όλα τα δείγματα χωρίς τον HBV στόχο ελήφθησαν αρνητικά αποτελέσματα, ενώ για όλα τα δείγματα με τον HBV στόχο ελήφθησαν θετικά αποτελέσματα με το cobas® HBV. Επιπλέον, ο μέσος τίτλος log₁₀ καθενός από τα θετικά για HBV δείγματα, που περιείχαν δυνητικά παρεμβαλλόμενες ουσίες, ήταν ±0,5 log₁₀ από τον μέσο τίτλο log₁₀ του αντίστοιχου προστεθειμένου θετικού ορού ελέγχου.

Πίνακας 26 Φαρμακευτικές ενώσεις που εξετάστηκαν για παρεμβολή με την ποσοτικοποίηση του HBV DNA με το cobas® HBV

Κατηγορία φαρμάκου	Κοινή ονομασία φαρμάκου	
	Πεγκιντερφερόνη α-2α	Πεγκιντερφερόνη α-2β
Ανοσοτροποποιητής	Ριμπαβιρίνη	-
Αναστολέας εισόδου HIV	Μαραβιρόκη	
Αναστολείς ιντεγκράσης/ενσωμάτωσης HIV	Ελβιτεγκραβίρη/Κομπισιστάτη	Ραλτεγκραβίρη
Μη νουκλεοσιδικός αναστολέας αντίστροφης μεταγραφάσης του HIV	Εφαβιρένη	Νεβιραπίνη
	Ετραβιρίνη	Ριλπιβιρίνη
Αναστολέας της HIV πρωτεάσης	Αταζαναβίρη	Λοπιναβίρη
	Τιπραναβίρη	Νελφίναβιρη
	Δαρουνάβιρη	Ριτοναβίρη
	Φοσαμπρεναβίρη	Σακίναβιρη
Αναστολέας της HCV πρωτεάσης	Βοσεπρεβίρη	Τελαπρεβίρη
	Σιμεπρεβίρη	-
Αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης ή της DNA πολυμεράσης	Αμπακαβίρη	Τενοφοβίρη
	Εμτρισιταβίνη	Αδεφοβίρη διπιβοξίλη
	Εντεκαβίρη	Τελμπιβουδίνη
	Φοσκαρνέτη	Ζιδοβουδίνη
	Σιδοφοβίρη	Ακικλοβίρη
	Λαμβουδίνη	Βαλγκανσικλοβίρη
	Γκανσικλοβίρη	Σοφοσμπουβίρη
Ενώσεις για τη θεραπεία περιστασιακών λοιμώξεων	Αζιθρομυκίνη	Πυραζιναμίδη
	Κλαριθρομυκίνη	ΡΙφαμπουτίνη
	Εθαμβουτόλη	ΡΙφαμπικίνη
	Φλουκοναζόλη	Σουλφαιμεθοξαζόλη
	Ισονιαζίδη	Τριμεθοπρίμη

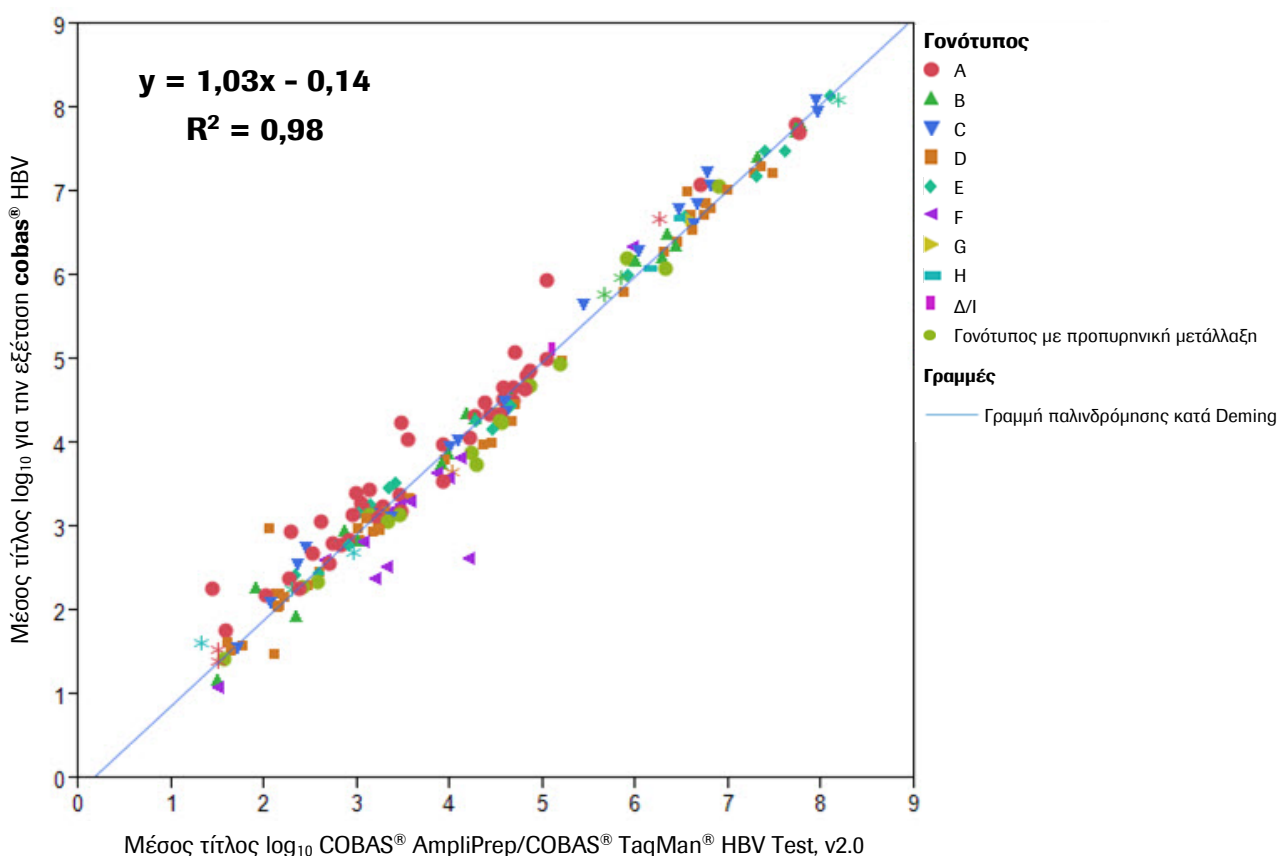
Συσχετισμός μεθόδων

Αξιολόγηση της απόδοσης του cobas® HBV σε σύγκριση με το COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση της απόδοσης του cobas® HBV και του COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test, v2.0 (TaqMan® HBV Test, v2.0), με ανάλυση δειγμάτων πλάσματος με EDTA και ορού, προερχόμενων από προσβληθέντες με HBV ασθενείς. Συνολικά, 103 δείγματα πλάσματος με EDTA και 85 δείγματα ορού με όλους τους γονότυπους του HBV, τα οποία αναλύθηκαν εις διπλούν, ήταν έγκυρα και εντός τους εύρους ποσοτικοποίησης και των δύο εξετάσεων. Εκτελέστηκε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Deming. Η απόκλιση από τον μέσο τίτλο για τα δείγματα που αναλύθηκαν και με τις δύο εξετάσεις ήταν $-0,03 \log_{10}$.

Η Εικόνα 8 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης κατά Deming.

Εικόνα 8 Ανάλυση παλινδρόμησης του cobas® HBV έναντι του TaqMan® HBV Test, v2.0, δείγματα πλάσματος με EDTA και ορού

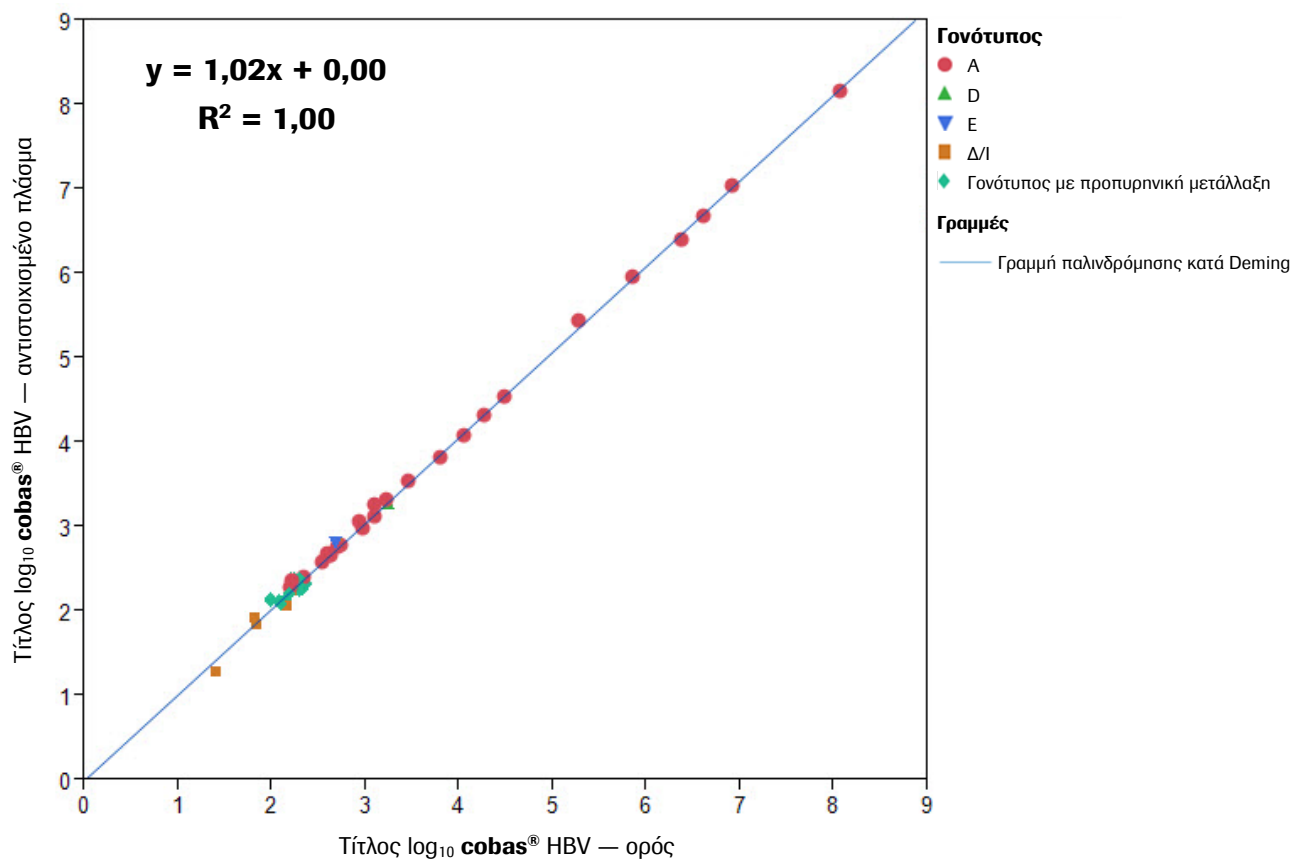


Ισοδυναμία μήτρας δειγμάτων — πλάσμα με EDTA έναντι ορού

Αναλύθηκαν πενήντα ζεύγη δειγμάτων πλάσματος με EDTA και ορού ως προς την ισοδυναμία της μήτρας δειγμάτων. Τα θετικά για HBV δείγματα κάλυπταν τους περισσότερους γονότυπους και είχαν τίτλους σε ολόκληρο το εύρος γραμμικότητας.

Καταδείχθηκε ισοδυναμία μήτρας για τα δείγματα που εξετάστηκαν με απόκλιση από τον μέσο τίτλο $0,05 \log_{10}$ (Εικόνα 9).

Εικόνα 9 Απόδοση ισοδυναμίας μήτρας δειγμάτων μεταξύ του πλάσματος με EDTA και του ορού



Αστοχία συστήματος

Το ποσοστό αστοχίας συστήματος για το **cobas®** HBV προσδιορίστηκε κατόπιν εξέτασης 100 επαναλήψεων πλάσματος με EDTA και 100 επαναλήψεων ορού στον οποίο είχε προστεθεί HBV, για συνολικά 200 επαναλήψεις. Αυτά τα δείγματα εξετάστηκαν σε συγκέντρωση-στόχο περίπου $3 \times \text{LoD}$. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με χρήση του συστήματος **cobas®** 6800.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι όλες οι επαναλήψεις ήταν αντιδρώσες για κάθε στόχο, οδηγώντας σε ποσοστό ολικής αστοχίας συστήματος 0%. Το αμφίπλευρο ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης 95% ήταν 0% για το κατώτατο όριο και 3,62% για το ανώτατο όριο για κάθε μήτρα δειγμάτων [0%: 3,62%].

Διασταυρούμενη μόλυνση

Το ποσοστό διασταυρούμενης μόλυνσης για την εξέταση **cobas®** HBV προσδιορίστηκε κατόπιν ανάλυσης 240 επαναλήψεων δείγματος φυσιολογικού, αρνητικού στους ιούς (HIV, HCV και HBV) ανθρώπινου πλάσματος με EDTA και 225 επαναλήψεων δείγματος με υψηλό τίτλο HBV σε αραιώση $1,00\text{E}+09$ IU/mL. Συνολικά εκτελέστηκαν πέντε κύκλοι ανάλυσης με θετικά και αρνητικά δείγματα σε διαμόρφωση με τη μέθοδο checkerboard.

Και οι 240 επαναλήψεις του αρνητικού δείγματος ήταν μη αντιδρώσες, οδηγώντας σε ποσοστό διασταυρούμενης μόλυνσης 0%. Το ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης 95% δύο άκρων ήταν 0% για το κατώτατο όριο, και 1,53% για το ανώτατο όριο [0%: 1,53%].

Αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης

Μελέτη αναπαραγωγιμότητας

Η αναπαραγωγιμότητα και η μεταβλητότητα μεταξύ παρτίδων του **cobas® HBV** αξιολογήθηκαν σε πλάσμα με EDTA στο σύστημα **cobas® 6800** με τη χρήση συνδυαστικού μοντέλου για την εκτίμηση της συνολικής διακύμανσης.

Ο Πίνακας 27 έως τον Πίνακα 30 παρακάτω συνοψίζουν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης.

Μεταβλητότητα μεταξύ παρτίδων

Η εξέταση μεταβλητότητας μεταξύ παρτίδων πραγματοποιήθηκε για τους γονότυπους A και C σε ένα κέντρο εξέτασης με τη χρήση τριών παρτίδων αντιδραστηρίων. Δύο χειριστές στο κέντρο πραγματοποιούσαν εξέταση κάθε παρτίδας επί έξι ημέρες. Διενεργούνταν δύο αναλύσεις καθημερινά.

Πίνακας 27 παρακάτω παρουσιάζει τα αποδοτέα ποσοστά της συνολικής διακύμανσης, τις τυπικές αποκλίσεις συνολικής ακρίβειας (SD) και τον λογαριθμοκανονικό συντελεστή μεταβλητότητας (CV) κατά γονότυπο και την αναμενόμενη συγκέντρωση $\log_{10}$ HBV-DNA για το σύστημα **cobas® 6800**.

Πίνακας 27 Αποδοτέο ποσοστό συνολικής διακύμανσης, τυπική απόκλιση συνολικής ακρίβειας και λογαριθμοκανονικός συντελεστής CV (%) συγκέντρωσης HBV-DNA ($\log_{10}$ IU/mL) κατά γονότυπο και θετικό δείγμα ποιοτικού ελέγχου (μεταξύ παρτίδων) στο σύστημα **cobas® 6800** (αναπαραγωγιμότητα)

Γονό- τυπος	Συγκέντρωση HBV-DNA ($\log_{10}$ IU/mL)		Αρ. εξετάσεων ^β	Ποσοστιαία συνεισφορά στη συνολική διακύμανση [Λογαριθμοκανονικός CV (%)]					Συνολική ακρίβεια	
	Αναμε- νόμενη	Παρατη- ρούμενη μέση τιμή ^α		Παρτίδα	Χειριστής	Ημέρα	Ανάλυση	Εντός ανάλυσης	SD ^γ	Λογαριθμο- κανονικός CV (%) ^δ
A	1,48	1,50	107	13% (12,90)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	87% (34,68)	0,157	37,27
	2,70	2,72	108	52% (11,96)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	48% (11,56)	0,072	16,69
	3,70	3,64	108	60% (14,29)	0% (0,00)	4% (3,55)	1% (1,57)	36% (11,01)	0,080	18,53
	4,70	4,65	107	47% (13,05)	0% (0,00)	3% (3,22)	1% (2,32)	49% (13,29)	0,082	19,14
	5,70	5,67	107	53% (13,66)	2% (2,59)	0% (0,00)	0% (0,00)	45% (12,54)	0,081	18,80
	6,70	6,71	105	50% (11,66)	0% (0,00)	0% (0,00)	5% (3,82)	44% (10,92)	0,071	16,48
	7,70	7,41	108	55% (13,08)	0% (0,00)	0% (0,00)	4% (3,59)	40% (11,18)	0,076	17,65
	8,70	8,41	107	51% (12,52)	0% (0,00)	0% (0,00)	10% (5,61)	38% (10,75)	0,075	17,51

	Συγκέντρωση HBV-DNA (log ₁₀ IU/mL)			Ποσοστιαία συνεισφορά στη συνολική διακύμανση [Λογαριθμοκανονικός CV (%)]					Συνολική ακρίβεια	
Γονό- τυπος	Αναμε- νόμενη	Παρατη- ρούμενη μέση τιμή ^α	Αρ. εξετάσεων ^β	Παρτίδα	Χειριστής	Ημέρα	Ανάλυση	Εντός ανάλυσης	SD ^γ	Λογαριθμο- κανονικός CV (%) ^δ
C	1,48	1,49	107	23% (13,62)	1% (2,83)	0% (0,00)	0% (0,00)	76% (25,26)	0,124	29,05
	2,70	2,71	105	53% (13,92)	2% (2,63)	3% (3,48)	0% (0,00)	41% (12,27)	0,082	19,16
	3,70	3,64	107	61% (11,67)	0% (0,00)	0% (0,80)	0% (0,00)	39% (9,37)	0,065	15,02
	4,70	4,65	106	47% (11,44)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	53% (12,25)	0,073	16,82
	5,70	5,69	107	60% (14,76)	0% (0,00)	1% (1,51)	0% (0,00)	39% (11,86)	0,082	19,08
	6,70	6,69	107	48% (11,79)	0% (0,00)	2% (2,31)	0% (0,00)	50% (12,13)	0,074	17,14
	7,70	7,38	107	51% (11,22)	0% (0,00)	0% (0,00)	1% (1,57)	48% (10,94)	0,068	15,80
	8,70	8,42	106	56% (13,92)	0% (0,00)	0% (0,00)	4% (3,54)	40% (11,72)	0,080	18,62

Σημείωση: Αυτός ο πίνακας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Το εύρος της ανάλυσης περιλαμβάνει αποτελέσματα από 1,0E+01 IU/mL έως 1,0E+09 IU/mL.

^α Υπολογίστηκε με χρήση διαδικασίας SAS MIXED.

^β Αριθμός έγκυρων εξετάσεων με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο.

^γ Υπολογίστηκε με χρήση της συνολικής διακύμανσης από τη διαδικασία SAS MIXED.

^δ Λογαριθμοκανονικός CV (%) = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

CV (%) = ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, HBV = ιός ηπατίτιδας B, Αρ. = αριθμός, SD = τυπική απόκλιση, sqrt = τετραγωνική ρίζα.

Στον Πίνακα 28 παρακάτω, η ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών αποτελεσμάτων (NPA) για το σύστημα cobas® 6800 με χρήση εξετάσεων αρνητικών δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου ήταν 100%.

Πίνακας 28 Ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών αποτελεσμάτων με χρήση του αρνητικού δείγματος ποιοτικού ελέγχου (μεταξύ παρτίδων)

Αναμενόμενη συγκέντρωση DNA του HBV	Αρ. έγκυρων εξετάσεων	Θετικά αποτελέσματα	Αρνητικό αποτελέσματα	Συμφωνία αρνητικού ποσοστού ^α	95% CI ^β
Αρνητικό	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

^α NPA = (αριθμός αρνητικών αποτελεσμάτων ÷ συνολικός αριθμός έγκυρων εξετάσεων σε αρνητικό δείγμα ποιοτικού ελέγχου) × 100.

^β Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου ακριβούς διωνυμικού διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, HBV = ιός ηπατίτιδας B, Αρ. = αριθμός,

NPA = ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών αποτελεσμάτων.

Αναπαραγωγικότητα

Η εξέταση αναπαραγωγικότητας πραγματοποιήθηκε σε τρία κέντρα για τους γονότυπους Α και C, με χρήση μίας παρτίδας αντιδραστηρίων. Δύο χειριστές σε κάθε κέντρο πραγματοποιούσαν εξέταση επί 6 ημέρες. Διενεργούνταν δύο αναλύσεις καθημερινά.

Πίνακας 29 παρακάτω παρουσιάζει τα αποδοτέα ποσοστά της συνολικής διακύμανσης, τις τυπικές αποκλίσεις συνολικής ακρίβειας (SD) και τον λογαριθμοκανονικό συντελεστή CV κατά γονότυπο και την αναμενόμενη συγκέντρωση $\log_{10}$ HBV-DNA στο σύστημα cobas® 6800.

Πίνακας 29 Αποδοτέο ποσοστό συνολικής διακύμανσης, τυπική απόκλιση συνολικής ακρίβειας και λογαριθμοκανονικός CV (%) συγκέντρωσης HBV-DNA ($\log_{10}$ IU/mL) κατά γονότυπο και θετικό δείγμα ποιοτικού ελέγχου (αναπαραγωγικότητα)

Γονό- τυπος	Συγκέντρωση HBV-DNA ($\log_{10}$ IU/mL)		Αρ. εξετάσεων ^β	Ποσοστιαία συνεισφορά στη συνολική διακύμανση [λογαριθμοκανονικός CV (%)]					Συνολική ακρίβεια	
	Αναμε- νόμενη	Παρατη- ρούμενη μέση τιμή ^α		Τοποθεσία	Χειριστής	Ημέρα	Ανάλυση	Εντός ανάλυσης	SD ^γ	Λογαριθμο- κανονικός CV (%) ^δ
Α	1,48	1,48	107	1% (4,21)	0% (0,00)	5% (7,75)	1% (3,56)	93% (34,98)	0,153	36,41
	2,70	2,66	108	34% (9,53)	0% (0,00)	0% (0,00)	16% (6,40)	50% (11,52)	0,070	16,33
	3,70	3,60	108	34% (7,49)	2% (1,90)	7% (3,42)	0% (0,00)	56% (9,58)	0,055	12,80
	4,70	4,62	107	13% (5,40)	0% (0,00)	0% (0,00)	12% (5,28)	75% (13,05)	0,065	15,12
	5,70	5,63	107	37% (7,82)	1% (1,26)	0% (0,00)	0% (0,00)	62% (10,04)	0,055	12,81
	6,70	6,67	106	20% (5,99)	3% (2,16)	4% (2,57)	15% (5,16)	60% (10,48)	0,059	13,59
	7,70	7,37	108	3% (2,70)	2% (2,06)	0% (0,00)	0% (0,00)	95% (15,12)	0,067	15,50
	8,70	8,36	107	12% (4,32)	0% (0,00)	0% (0,00)	2% (1,53)	86% (11,46)	0,053	12,36

	Συγκέντρωση HBV-DNA (log ₁₀ IU/mL)			Ποσοστιαία συνεισφορά στη συνολική διακύμανση [Λογαριθμοκανονικός CV (%)]					Συνολική ακρίβεια	
Γονό- τυπος	Αναμε- νόμενη	Παρατη- ρούμενη μέση τιμή ^α	Αρ. εξετάσεων ^β	Τοποθεσία	Χειριστής	Ημέρα	Ανάλυση	Εντός ανάλυσης	SD ^γ	Λογαριθμο- κανονικός CV (%) ^δ
C	1,48	1,48	107	2% (11,79)	1% (7,06)	0% (0,00)	0% (0,00)	97% (84,30)	0,324	86,20
	2,70	2,67	105	19% (5,94)	3% (2,22)	0% (0,00)	0% (0,00)	79% (12,27)	0,060	13,84
	3,70	3,61	107	14% (4,49)	0% (0,00)	7% (3,15)	0% (0,00)	78% (10,48)	0,051	11,84
	4,70	4,62	106	24% (6,45)	0% (0,00)	0% (0,00)	0% (0,00)	76% (11,59)	0,057	13,29
	5,70	5,65	107	18% (5,96)	0% (0,00)	3% (2,29)	0% (0,00)	80% (12,68)	0,061	14,22
	6,70	6,65	107	23% (6,35)	6% (3,26)	0% (0,00)	1% (1,33)	70% (11,10)	0,057	13,29
	7,70	7,34	106	0% (0,00)	3% (2,38)	0% (0,00)	13% (5,12)	84% (13,11)	0,062	14,30
	8,70	8,36	107	4% (2,24)	0% (0,00)	16% (4,35)	10% (3,46)	70% (9,09)	0,047	10,91

Σημείωση: Αυτός ο πίνακας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο. Το εύρος της ανάλυσης περιλαμβάνει αποτελέσματα από 1,0E+01 IU/mL έως 1,0E+09 IU/mL.

^α Υπολογίστηκε με χρήση διαδικασίας SAS MIXED.

^β Αριθμός έγκυρων εξετάσεων με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο.

^γ Υπολογίστηκε με χρήση της συνολικής διακύμανσης από τη διαδικασία SAS MIXED.

^δ Λογαριθμοκανονικός CV (%) = $\sqrt{10^{[SD^2 \times \ln(10)]} - 1} \times 100$.

CV (%) = ποσοστιαίος συντελεστής μεταβλητότητας, HBV = ιός ηπατίτιδας B, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, Αρ. = αριθμός,

SD = τυπική απόκλιση, sqrt = τετραγωνική ρίζα.

Η NPA ήταν 100% (106/106, 95% CI: 96,58% έως 100%) με τη χρήση εξετάσεων αρνητικών δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου στο σύστημα **cobas® 6800** όπως παρουσιάζει ο Πίνακας 30 παρακάτω.

Πίνακας 30 Ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών αποτελεσμάτων με τη χρήση αρνητικών δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου (αναπαραγωγιμότητα) στο σύστημα **cobas® 6800**

Αναμενόμενη συγκέντρωση DNA του HBV	Αρ. εξετάσεων	Θετικά αποτελέσματα	Αρνητικό αποτελέσματα	Συμφωνία αρνητικού ποσοστού ^α	95% CI ^β
Αρνητικό	106	0	106	100,00	(96,58, 100,00)

^α NPA = (αριθμός αρνητικών αποτελεσμάτων ÷ συνολικός αριθμός έγκυρων εξετάσεων σε αρνητικό δείγμα ποιοτικού ελέγχου) × 100.

^β Υπολογίστηκε με χρήση της μεθόδου ακριβούς διωνυμικού διαστήματος εμπιστοσύνης Clopper-Pearson.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, HBV = ιός ηπατίτιδας B, Αρ. = αριθμός,

NPA = ποσοστιαία συμφωνία αρνητικών αποτελεσμάτων.

Κλινική χρησιμότητα

Η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να αξιολογήσει την ικανότητα της ανάλυσης να προβλέψει ένα κλινικό αποτέλεσμα.

Εξετάστηκαν υπολειπόμενα δείγματα από περίπου 300 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη θεραπείας για 100 εβδομάδες με εντεκαβίρη και τενοφοβίρη ή μονοθεραπεία με εντεκαβίρη κατά τη διάρκεια φαρμακευτικής κλινικής δοκιμής. Επιπλέον, εξετάστηκαν δείγματα περίπου 70 αρνητικών για HBeAg ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη από κέντρα συνήθους κλινικής πρακτικής, οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με τενοφοβίρη (Πίνακας 31).

Πίνακας 31 Ομάδες θεραπείας

Κλινική μελέτη	Κατάσταση HBeAg	Θεραπεία	Σκέλος θεραπείας
Φαρμακευτική κλινική δοκιμή ²¹	HBeAg (+)	Μονοθεραπεία με εντεκαβίρη	Σκέλος I
		Εντεκαβίρη + τενοφοβίρη	Σκέλος II
	HBeAg (-)	Μονοθεραπεία με εντεκαβίρη	Σκέλος III (περιλαμβάνει έως 17 ασθενείς από την κλινική πρακτική)
		Εντεκαβίρη + τενοφοβίρη	Σκέλος IV
Κλινική πρακτική	HBeAg (-)	Μονοθεραπεία με τενοφοβίρη	Σκέλος V

HBeAg = αντιγόνο ηπατίτιδας Β e.

Διενεργήθηκε εξέταση με το **cobas® HBV** σε τρία κέντρα. Κάθε κέντρο είχε στη διάθεσή του ένα σύστημα **cobas® 6800**.

Χρησιμοποιήθηκαν τρεις παρτίδες κιτ αντιδραστηρίων στη μελέτη. Κάθε δείγμα εξετάστηκε με μία παρτίδα κιτ.

Πίνακας 32 παρακάτω παρουσιάζει τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης των ασθενών των οποίων τα δείγματα εξετάστηκαν με το σύστημα **cobas® 6800**. Σε αυτήν τη μελέτη, εντάχθηκαν ασθενείς θετικοί για HBeAg, καθώς και ασθενείς αρνητικοί για HBeAg, και τα δεδομένα για κάθε πληθυσμό αναλύθηκαν ξεχωριστά.

Πίνακας 32 Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά αρχικής αξιολόγησης ασθενών

Χαρακτηριστικά	Στατιστικά στοιχεία
Σύνολο, N	396
Ηλικιακή κατηγορία (έτη), n (%)	
< 40	186 (47,0%)
≥ 40	210 (53,0%)
Ηλικία (έτη)	
Μέση τιμή ± SD	42 ± 15,2
Διάμεση τιμή	42
Εύρος	17–81
Φύλο, n (%)	
Άνδρες	276 (69,7%)
Γυναίκες	120 (30,3%)
Φυλή, n (%)	
Ασιάτες	204 (51,5%)
Νέγροι/Αφροαμερικανοί	14 (3,5%)
Λευκοί/Κauκάσιοι	169 (42,7%)
Άλλο	9 (2,3%)

Γονότυπος, n (%)	
A	64 (16,2%)
A και G	1 (0,3%)
B	62 (15,7%)
C	74 (18,7%)
D	105 (26,5%)
E	4 (1,0%)
F	10 (2,5%)
Συνδυασμός	1 (0,3%)
Άγνωστη	75 (18,9%)
Φυσιολογική ALT κατά την αρχική αξιολόγηση, n (%)	
Ναι	23 (5,8%)
Όχι	361 (91,2%)
Άγνωστη	12 (3,0%)
ALT κατά την αρχική αξιολόγηση (IU/L)	
Μέση τιμή ± SD	140 ± 169,9
Διάμεση τιμή	96
Εύρος	14–1.583
HBV-DNA (log₁₀ IU/mL) κατά την αρχική αξιολόγηση	
Μέση τιμή ± SD	6,6 ± 2,38
Διάμεση τιμή	7,4
Εύρος	-0,0–10,1
Κατηγορία HBV-DNA, n (%)	
< 2,0 × 10 ³ IU/mL	41 (10,4%)
2,0 × 10 ³ έως 2,0 × 10 ⁴ IU/mL	13 (3,3%)
> 2,0 × 10 ⁴ IU/mL	330 (83,3%)
Άγνωστη	12 (3,0%)

ALT = τρανσφεράση της αλανίνης, HBV = ιός ηπατίτιδας Β, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, SD = τυπική απόκλιση.

Πρόβλεψη ανταπόκρισης στην αντι-ιική θεραπεία

Ορισμοί:

- Ιολογική ανταπόκριση (VR) εβδομάδας 12 = μείωση HBV-DNA 2 log₁₀ από την αρχική αξιολόγηση
- VR εβδομάδας 24 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)) ή < 50 IU/mL (HBeAg (-))
- VR εβδομάδας 48 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)) ή < 50 IU/mL (HBeAg (-))
- VR εβδομάδας 96 = HBV-DNA < 50 IU/mL (τελικό σημείο VR)
- Τελικό σημείο χωρίς VR = HBV-DNA > 50 IU/mL την εβδομάδα 96
- Βιοχημική ανταπόκριση (BR) = κανονικοποίηση ALT συγκριτικά με την αρχική αξιολόγηση, ALT ανδρών < 30 IU/L και ALT γυναικών < 19 IU/L
- Απώλεια HBeAg = μετατροπή κατάστασης HBeAg από θετική (+) σε αρνητική (-) κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Πρόβλεψη ιολογικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 96

Σε αυτήν τη μελέτη, η συγκέντρωση HBV-DNA κατά την αρχική αξιολόγηση και οι VR τις εβδομάδες 12, 24 και 48 της θεραπείας χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης αποτελέσματος (VR, BR ή απώλεια HBeAg) την εβδομάδα 96. Η VR96 (HBV-DNA < 50 IU/mL) αξιολογήθηκε με τη χρήση αποτελεσμάτων HBV-DNA από μια εγκεκριμένη εξέταση.

Στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιήθηκε το **cobas® HBV** για τη μέτρηση του HBV-DNA, διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση HBV-DNA < 10⁸ IU/mL και οι VR τις εβδομάδες 12, 24 και 48 είχαν υψηλή ικανότητα πρόγνωσης της VR96 σε όλα τα σκέλη θεραπείας αυτής της μελέτης (PPV 79,6% έως 100%) (Πίνακας 33 και Πίνακας 34 παρακάτω).

Πίνακας 33 Πιθανότητα επίτευξης ιολογικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 96 με δεδομένη τη συγκέντρωση HBV-DNA < 10⁸ IU/mL στην αρχική αξιολόγηση, κατά σκέλος θεραπείας

Επίσκεψη υπό θεραπεία	Σκέλος θεραπείας	Αξιολογήσιμοι ασθενείς	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)
Αρχικό επίπεδο	Σκέλος I	103	93,5 (82,5, 97,8)	43 / 46	31,6 (21,0, 44,5)	18 / 57	6,62 (1,81, 24,20)
	Σκέλος II	102	96,2 (87,0, 98,9)	50 / 52	4,0 (1,1, 13,5)	2 / 50	1,04 (0,14, 7,69)
	Σκέλος III	49	100,0 (92,1, 100,0)	45 / 45	25,0 (4,6, 69,9)	1 / 4	30,00 (0,83, 1.087,42)
	Σκέλος IV	48	97,9 (88,9, 99,6)	46 / 47	100,0 (20,7, 100,0)	1 / 1	92,00 (1,81, 4.686,43)
	Σκέλος V	30	90,0 (74,4, 96,5)	27 / 30	NC	0	9,00 (0,15, 541,69)

Σημειώσεις: Θετική προγνωστική αξία (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ ή η πιθανότητα παρουσίας VR96 δεδομένου ότι ο ασθενής παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Αρνητική προγνωστική αξία (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ ή η πιθανότητα απουσίας VR96 δεδομένου ότι ο ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Λόγος πιθανοτήτων (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

Τα 95% CI για PPV και NPV υπολογίζονται βάσει της μεθόδου βαθμολόγησης Wilson.

Στα κενά κελιά (TP, TN, FP ή FN = 0), προστέθηκε η τιμή 0,5 πριν από τον υπολογισμό του OR και του αντίστοιχου 95% CI.

VR εβδομάδας 96 = HBV-DNA < 50 IU/mL (τελικό σημείο VR) από το COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HBV Test, έκδοση 2

Συγκέντρωση HBV-DNA κατά την αρχική αξιολόγηση < 1E8 IU/mL, όπως προσδιορίστηκε στο σύστημα **cobas® 6800**.

Σκέλος I: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος II: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος III: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (-)).

Σκέλος IV: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (-)).

Σκέλος V: μονοθεραπεία με τενοφοβίρη (HBeAg (-)).

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, FN = ψευδώς αρνητικό, FP = ψευδώς θετικό, HBeAg = αντιγόνο ηπατίτιδας Β e, HBV = ιός ηπατίτιδας Β, NC = μη υπολογίσιμο (διότι δεν υπήρχαν ασθενείς με ιολογική μη ανταπόκριση σε εκείνη την επίσκεψη),

TN = αληθώς αρνητικό, TP = αληθώς θετικό, VR = ιολογική ανταπόκριση, VR96 = ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 96.

Πίνακας 34 Πιθανότητα επίτευξης ιολογικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 96 με δεδομένη την ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη υπό θεραπεία, κατά σκέλος θεραπείας

Επίσκεψη υπό θεραπεία	Σκέλος θεραπείας	Κατάλληλοι ασθενείς	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)
Εβδομάδα 12	Σκέλος I	103	79,6 (70,8, 86,3)	82 / 103	NC	0	3,90 (0,08, 202,63)
	Σκέλος II	100	97,0 (91,5, 99,0)	97 / 100	NC	0	32,33 (0,54, 1.921,79)
	Σκέλος III	48	97,8 (88,7, 99,6)	45 / 46	0,0 (0,0, 65,8)	0 / 2	11,25 (0,28, 445,33)
	Σκέλος IV	48	95,8 (86,0, 98,8)	46 / 48	NC	0	23,00 (0,36, 1.485,21)
	Σκέλος V	21	85,7 (48,7, 97,4)	6 / 7	7,1 (1,3, 31,5)	1 / 14	0,46 (0,02, 8,69)
Εβδομάδα 24	Σκέλος I	103	96,1 (89,2, 98,7)	74 / 77	69,2 (50,0, 83,5)	18 / 26	55,50 (13,37, 230,39)
	Σκέλος II	102	96,7 (90,8, 98,9)	89 / 92	10,0 (1,8, 40,4)	1 / 10	3,30 (0,31, 35,08)
	Σκέλος III	47	100,0 (89,8, 100,0)	34 / 34	7,7 (1,4, 33,3)	1 / 13	5,67 (0,18, 179,94)
	Σκέλος IV	49	97,7 (87,9, 99,6)	42 / 43	16,7 (3,0, 56,4)	1 / 6	8,40 (0,45, 156,19)
	Σκέλος V	20	94,1 (73,0, 99,0)	16 / 17	33,3 (6,1, 79,2)	1 / 3	8,00 (0,35, 184,38)
Εβδομάδα 48	Σκέλος I	101	89,9 (81,9, 94,6)	80 / 89	91,7 (64,6, 98,5)	11 / 12	97,78 (11,28, 847,86)
	Σκέλος II	97	95,9 (89,9, 98,4)	93 / 97	NC	0	23,25 (0,41, 1.328,83)
	Σκέλος III	46	100,0 (91,6, 100,0)	42 / 42	25,0 (4,6, 69,9)	1 / 4	28,00 (0,77, 1.015,78)
	Σκέλος IV	48	97,8 (88,4, 99,6)	44 / 45	33,3 (6,1, 79,2)	1 / 3	22,00 (0,98, 494,79)
	Σκέλος V	28	92,3 (75,9, 97,9)	24 / 26	50,0 (9,5, 90,5)	1 / 2	12,00 (0,53, 273,05)

Σημειώσεις: Θετική προγνωστική αξία (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ ή η πιθανότητα παρουσίας VR96 δεδομένου ότι ο ασθενής παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Αρνητική προγνωστική αξία (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ ή η πιθανότητα απουσίας VR96 δεδομένου ότι ο ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Λόγος πιθανοτήτων (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

Τα 95% CI για PPV και NPV υπολογίζονται βάσει της μεθόδου βαθμολόγησης Wilson.

Στα κενά κελιά (TP, TN, FP ή FN = 0), προστέθηκε η τιμή 0,5 πριν από τον υπολογισμό του OR και του αντίστοιχου 95% CI.

Η VR96 επιτυγχάνεται εάν ο ασθενής έχει HBV DNA < 50 IU/mL βάσει του COBAS® TaqMan® HBV Test για χρήση με το σύστημα High Pure την εβδομάδα 96.

VR εβδομάδας 12 = μείωση HBV-DNA > 2 log₁₀ από την αρχική αξιολόγηση, VR εβδομάδας 24 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)) ή < 50 IU/mL (HBeAg (-)), VR εβδομάδας 48 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)) ή < 50 IU/mL (HBeAg (-)).

Σκέλος I: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος II: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος III: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (-)).

Σκέλος IV: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (-)).

Σκέλος V: μονοθεραπεία με τενοφοβίρη (HBeAg (-)).

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, FN = ψευδώς αρνητικό, FP = ψευδώς θετικό, HBeAg = αντιγόνο ηπατίτιδας Β e, HBV = ιός ηπατίτιδας Β, NC = μη υπολογίσιμο (διότι δεν υπήρχαν ασθενείς με ιολογική μη ανταπόκριση σε εκείνη την επίσκεψη),

TN = αληθώς αρνητικό, TP = αληθώς θετικό, VR = ιολογική ανταπόκριση, VR96 = ιολογική ανταπόκριση την εβδομάδα 96.

09198946001-01EL

Πρόβλεψη βιοχημικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 96

Η πιθανότητα επίτευξης βιοχημικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 96 με δεδομένη τη VR κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και συγκεκριμένα την εβδομάδα 12, 24 ή 48, συνοψίζεται στον Πίνακα.

Η τιμή της VR την εβδομάδα 12, 24 ή 48 ως προγνωστικός δείκτης της BR96 διέφερε ανάλογα με την εβδομάδα VR και το σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 35 Πιθανότητα επίτευξης βιοχημικής ανταπόκρισης την εβδομάδα 96 με δεδομένη την ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη υπό θεραπεία, κατά σκέλος θεραπείας

Επίσκεψη υπό θεραπεία	Σκέλος θεραπείας	Κατάλληλοι ασθενείς	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)
Εβδομάδα 12	Σκέλος I	101	62,4 (52,6, 71,2)	63 / 101	NC	0	1,66 (0,03, 85,30)
	Σκέλος II	100	43,0 (33,7, 52,8)	43 / 100	NC	0	0,75 (0,01, 38,79)
	Σκέλος III	49	50,0 (36,1, 63,9)	23 / 46	66,7 (20,8, 93,9)	2 / 3	2,00 (0,17, 23,62)
	Σκέλος IV	49	32,7 (21,2, 46,6)	16 / 49	NC	0	0,48 (0,01, 25,57)
	Σκέλος V	21	40,0 (16,8, 68,7)	4 / 10	90,9 (62,3, 98,4)	10 / 11	6,67 (0,60, 74,51)
Εβδομάδα 24	Σκέλος I	102	66,2 (55,1, 75,8)	51 / 77	60,0 (40,7, 76,6)	15 / 25	2,94 (1,16, 7,45)
	Σκέλος II	103	44,6 (34,8, 54,7)	41 / 92	81,8 (52,3, 94,9)	9 / 11	3,62 (0,74, 17,68)
	Σκέλος III	51	47,2 (32,0, 63,0)	17 / 36	33,3 (15,2, 58,3)	5 / 15	0,45 (0,13, 1,57)
	Σκέλος IV	50	38,6 (25,7, 53,4)	17 / 44	100,0 (61,0, 100,0)	6 / 6	7,56 (0,40, 144,09)
	Σκέλος V	24	42,1 (23,1, 63,7)	8 / 19	80,0 (37,6, 96,4)	4 / 5	2,91 (0,27, 31,22)
Εβδομάδα 48	Σκέλος I	100	65,2 (54,8, 74,3)	58 / 89	81,8 (52,3, 94,9)	9 / 11	8,42 (1,71, 41,41)
	Σκέλος II	97	43,3 (33,9, 53,2)	42 / 97	NC	0	0,76 (0,01, 39,29)
	Σκέλος III	49	52,3 (37,9, 66,2)	23 / 44	40,0 (11,8, 76,9)	2 / 5	0,73 (0,11, 4,81)
	Σκέλος IV	49	37,0 (24,5, 51,4)	17 / 46	100,0 (43,9, 100,0)	3 / 3	3,52 (0,17, 74,51)
	Σκέλος V	28	33,3 (18,0, 53,3)	8 / 24	75,0 (30,1, 95,4)	3 / 4	1,50 (0,13, 16,82)

Σημειώσεις: Θετική προγνωστική αξία (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ ή η πιθανότητα παρουσίας BR96 δεδομένου ότι ο ασθενής παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Αρνητική προγνωστική αξία (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ ή η πιθανότητα απουσίας BR96 δεδομένου ότι ο ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Λόγος πιθανοτήτων (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

Τα 95% CI για PPV και NPV υπολογίζονται βάσει της μεθόδου βαθμολόγησης Wilson.

Στα κενά κελιά (TP, TN, FP ή FN = 0), προστέθηκε η τιμή 0,5 πριν από τον υπολογισμό του OR και του αντίστοιχου 95% CI.

Σκέλος I: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος II: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος III: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (-)).

Σκέλος IV: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (-)).

Σκέλος V: μονοθεραπεία με τενοφοβίρη (HBeAg (-)).

Ως βιοχημική ανταπόκριση ορίζεται η κανονικοποίηση της ALT (ALT < 30 IU/L για άνδρες και ALT < 19 IU/L για γυναίκες) την εβδομάδα 96 συγκριτικά με την αρχική αξιολόγηση για ασθενείς με αυξημένη ALT κατά την αρχική αξιολόγηση.

VR εβδομάδας 12 = μείωση HBV-DNA > 2 log₁₀ από την αρχική αξιολόγηση. VR εβδομάδας 24 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+))

ή < 50 IU/mL (HBeAg (-)). VR εβδομάδας 48 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)) ή < 50 IU/mL (HBeAg (-)).

ALT = τρανσφεράση της αλανίνης, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, FN = ψευδώς αρνητικό, FP = ψευδώς θετικό, HBeAg = αντιγόνο ηπατίτιδας Β e, HBV = ιός ηπατίτιδας Β, NC = μη υπολογίσιμο (διότι δεν υπήρχαν ασθενείς με ιολογική μη ανταπόκριση σε εκείνη την επίσκεψη), TN = αληθώς αρνητικό, TP = αληθώς θετικό, VR = ιολογική ανταπόκριση, BR96 = βιοχημική ανταπόκριση την εβδομάδα 96.

Πρόβλεψη απώλειας HBeAg

Η απώλεια HBeAg μπορεί να αξιολογηθεί μόνο σε ασθενείς με κατάσταση HBeAg (+) κατά την αρχική αξιολόγηση.

Η απουσία VR την εβδομάδα 24 προέβλεψε σε μεγάλο βαθμό την εμμένουσα παρουσία του HBeAg (οι NPV ήταν $\geq 80,0\%$ για τα Σκέλη I και II) και η παρουσία VR την εβδομάδα 48 προέβλεψε επίσης την εμμένουσα παρουσία του HBeAg στο Σκέλος I (η NPV ήταν 100%) (Πίνακας 36). Όλοι οι ασθενείς στο σκέλος του συνδυαστικού σχήματος (Σκέλος II) κατόρθωσαν να επιδείξουν VR μέχρι την εβδομάδα 48, συνεπώς δεν ήταν δυνατός ο υπολογισμός της NPV σε εκείνο το χρονικό σημείο για τη συγκεκριμένη ομάδα.

Πίνακας 36 Πιθανότητα απώλειας HBeAg την εβδομάδα 96 με δεδομένη την ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη υπό θεραπεία, κατά σκέλος θεραπείας

Επίσκεψη υπό θεραπεία	Σκέλος θεραπείας	Κατάλληλοι ασθενείς	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)	n / N	Εκτίμηση (95% CI)
Εβδομάδα 12	Σκέλος I	102	46,1 (36,7, 55,7)	47 / 102	NC	0	0,85 (0,02, 43,91)
	Σκέλος II	101	41,6 (32,5, 51,3)	42 / 101	NC	0	0,71 (0,01, 36,60)
Εβδομάδα 24	Σκέλος I	103	52,6 (41,6, 63,3)	41 / 78	80,0 (60,9, 91,1)	20 / 25	4,43 (1,51, 13,00)
	Σκέλος II	104	44,1 (34,4, 54,2)	41 / 93	81,8 (52,3, 94,9)	9 / 11	3,55 (0,73, 17,33)
Εβδομάδα 48	Σκέλος I	101	51,1 (41,0, 61,2)	46 / 90	100,0 (74,1, 100,0)	11 / 11	23,00 (1,31, 403,28)
	Σκέλος II	98	40,8 (31,6, 50,7)	40 / 98	NC	0	0,69 (0,01, 35,48)

Σημείωση: Θετική προγνωστική αξία (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ ή η πιθανότητα απώλειας HBeAg την εβδομάδα 96 δεδομένου ότι ο ασθενής παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Αρνητική προγνωστική αξία (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ ή η πιθανότητα απώλειας HBeAg την εβδομάδα 96 δεδομένου ότι ο ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική ανταπόκριση σε μια συγκεκριμένη επίσκεψη.

Λόγος πιθανοτήτων (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

Τα 95% CI για PPV και NPV υπολογίζονται βάσει της μεθόδου βαθμολόγησης Wilson.

Στα κενά κελιά (TP, TN, FP ή FN = 0), προστέθηκε η τιμή 0,5 πριν από τον υπολογισμό του OR και του αντίστοιχου 95% CI.

Σκέλος I: μονοθεραπεία με εντεκαβίρη (HBeAg (+)).

Σκέλος II: εντεκαβίρη + τενοφοβίρη (HBeAg (+)).

Η απώλεια HBeAg θεωρείται ότι επιτυγχάνεται εάν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

VR εβδομάδας 12 = μείωση HBV-DNA $> 2 \log_{10}$ από την αρχική αξιολόγηση, VR εβδομάδας 24 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)),

VR εβδομάδας 48 = HBV-DNA < 2.000 IU/mL (HBeAg (+)).

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, DNA = δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, FN = ψευδώς αρνητικό, FP = ψευδώς θετικό, HBeAg = αντιγόνο ηπατίτιδας Β e, HBV = ιός ηπατίτιδας Β, NC = μη υπολογίσιμο (διότι δεν υπήρχαν ασθενείς με ιολογική μη ανταπόκριση σε εκείνη την επίσκεψη),

TN = αληθώς αρνητικό, TP = αληθώς θετικό, VR = ιολογική ανταπόκριση, BR96 = βιοχημική ανταπόκριση την εβδομάδα 96.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το **cobas**® HBV είναι χρήσιμο για την παρακολούθηση ιικού φορτίου σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη στην αρχή και κατά τη διάρκεια της αντι-ϊκής θεραπείας. Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι η μέτρηση της συγκέντρωσης HBV-DNA στην αρχική αξιολόγηση, η μείωση στη συγκέντρωση HBV-DNA την εβδομάδα 12 ή οι συγκεντρώσεις HBV-DNA κάτω από συγκεκριμένα κατώφλια τις εβδομάδες 24 ή 48 κατά τη διάρκεια της θεραπείας προέβλεψαν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η μελέτη ταυτοποίησε τους ασθενείς που κατόρθωσαν να επιδείξουν ιολογική ανταπόκριση, βιοχημική ανταπόκριση ή απώλεια HBeAg την εβδομάδα 96 της θεραπείας.

Συμπέρασμα

Το **cobas**® HBV μπορεί να ποσοτικοποιήσει το επίπεδο HBV-DNA για την παρακολούθηση και πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε αντι-ϊκή θεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καταδεικνύουν την κλινική χρησιμότητα αυτής της εξέτασης για τον προσδιορισμό της πρώιμης ανταπόκρισης στη θεραπεία κατά τη διαχείριση ασθενών με χρόνια λοίμωξη HBV.

Ισοδυναμία συστήματος/σύγκριση συστήματος

Η ισοδυναμία συστήματος των συστημάτων **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 και **cobas**® 8800 διαπιστώθηκε μέσω μελετών απόδοσης.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στις Οδηγίες Χρήσης υποστηρίζουν την ισοδύναμη απόδοση για όλα τα συστήματα.

Πρόσθετες πληροφορίες

Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης

Τύπος δείγματος	Πλάσμα με EDTA, ορός		
Ελάχιστη απαιτούμενη ποσότητα δείγματος	650 µL και 350 µL		
Όγκος επεξεργασίας δειγμάτων	500 µL και 200 µL		
Αναλυτική ευαισθησία		<u>500 µL</u>	<u>200 µL</u>
	Πλάσμα EDTA	2,7 IU/mL	15,5 IU/mL
	Ορός	2,4 IU/mL	12,5 IU/mL
Εύρος γραμμικότητας	500 µL: 10 IU/mL – 1,0E+09 IU/mL		
	200 µL: 25 IU/mL – 1,0E+09 IU/mL		
Ειδικότητα	100% (μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 99,5%)		
Γονότυποι που ανιχνεύονται	Γονότυπος Α–Η του HBV και επικρατών γονότυπος με προπυρηνική μετάλλαξη		

Σύμβολα

Τα παρακάτω σύμβολα χρησιμοποιούνται για την επισήμανση των διαγνωστικών προϊόντων PCR της Roche.

Πίνακας 37 Σύμβολα που χρησιμοποιούνται για την επισήμανση των διαγνωστικών προϊόντων PCR της Roche

Age/DOB	Ηλικία ή ημερομηνία γέννησης		Ιατροτεχνολογικό προϊόν για εξέταση εκτός του χώρου παροχής φροντίδας	QS IU/PCR	IU του QS ανά αντίδραση PCR. Χρησιμοποιήστε τις διεθνείς μονάδες (IU) του QS ανά αντίδραση PCR κατά τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων.
	Βοηθητικό λογισμικό		Μη αυτοδιαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν	SN	Σειριακός αριθμός
Assigned Range [copies/mL]	Αποδιδόμενο εύρος (αντίγραφα/mL)		Διανομέας <i>(Σημείωση: Η χώρα/περιοχή για την οποία ισχύει μπορεί να καθορίζεται κάτω από το σύμβολο.)</i>	Site	Τοποθεσία
Assigned Range [IU/mL]	Αποδιδόμενο εύρος (IU/mL)		Μην επαναχρησιμοποιείτε	Procedure Standard	Πρότυπη Διαδικασία
EC REP	Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα		Γυναίκες	STERILE EO	Αποστειρωμένο με αιθυλενοξειδίο
BARCODE	Δελτίο Δεδομένων Γραμωτού Κώδικα		Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD		Αποθηκεύστε σε σκοτεινό χώρο
LOT	Κωδικός παρτίδας	GTIN	Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας		Περιορισμός θερμοκρασίας
	Βιολογικοί κίνδυνοι		Εισαγωγέας		Αρχείο Ορισμού Εξέτασης
REF	Αριθμός καταλόγου	IVD	In vitro Διαγνωστικό Ιατροτεχνολογικό προϊόν		Επάνω πλευρά
	Σήμανση συμμόρφωσης CE. Αυτό το ιατροτεχνολογικό προϊόν συμμορφώνεται με τις ισχύουσες απαιτήσεις σήμανσης CE των in vitro διαγνωστικών ιατροτεχνολογικών προϊόντων	LLR	Κατώτατο Όριο Αποδιδόμενου Εύρους	Procedure UltraSensitive	Διαδικασία UltraSensitive
Collect Date	Ημερομηνία συλλογής		Άνδρες	UDI	Αποκλειστική ταυτοποίηση ιατροτεχνολογικού προϊόντος
	Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης		Κατασκευαστής	ULR	Ανώτατο Όριο Αποδιδόμενου Εύρους
	Περιεχόμενο επαρκές για <v> εξετάσεις	CONTROL -	Αρνητικός ορός ελέγχου	Urine Fill Line	Γραμμή πλήρωσης ούρων
CONTENT	Περιεχόμενο του κιτ		Μη αποστειρωμένο	Rx Only	Μόνο για ΗΠΑ.: Η ομοσπονδιακή νομοθεσία των ΗΠΑ περιορίζει την πώληση αυτής της συσκευής μόνο από γιατρό ή κατόπιν εντολής γιατρού.
CONTROL	Ορός ελέγχου		Όνομα Ασθενή		Ημερομηνία χρήσης έως
	Ημερομηνία κατασκευής		Αριθμός ασθενούς		
	Ιατροτεχνολογικό προϊόν για εξέταση στον χώρο παροχής φροντίδας		Ανοιξτε εδώ		
	Αυτοδιαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν	CONTROL +	Θετικός ορός ελέγχου		
		QS copies / PCR	Αντίγραφα του QS ανά αντίδραση PCR. Χρησιμοποιήστε τα αντίγραφα του QS ανά αντίδραση PCR κατά τον υπολογισμό των αποτελεσμάτων.		

Τεχνική υποστήριξη

Για τεχνική υποστήριξη (βοήθεια) επικοινωνήστε με τον τοπικό σας αντιπρόσωπο:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Κατασκευαστής και εισαγωγέας

Πίνακας 38 Κατασκευαστής και εισαγωγέας



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

Κατασκευάζεται στις ΗΠΑ



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας

Επισκεφθείτε τη διεύθυνση <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Βιβλιογραφία

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S158-68. PMID: 15602165.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20. PMID: 18802412.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1824-33. PMID: 18479498.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500. PMID: 18832247.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:100-7. PMID: 19207972.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*. 2008;48:335-52. PMID: 18096267.
7. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1652-6. PMID: 18350595.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:553-62. PMID: 19072403.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;135:1192-9. PMID: 18722377.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1337-46. PMID: 19242792.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150:104-10. PMID: 19124811.
12. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
13. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
14. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
15. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*. 2008;134:405-15. PMID: 18242209.

16. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80:63-71. PMID: 11339072.
17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.
21. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2012;143:619-28.e1. PMID: 22643350.

Αναθεώρηση εγγράφου

Πληροφορίες αναθεώρησης εγγράφου	
Doc Rev. 3.0 9/2022	Ενημερώθηκε το εμπροσθόφυλλο, καθώς και ο Πίνακας 2 και ο Πίνακας 3, με επιπρόσθετα P/N για τα κιτ ορών ελέγχου. Ενημερώθηκε η ενότητα Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδέσμου. Σε περίπτωση αποριών, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.