

cobas[®] HCV

**Kvantitatīvs nukleīnskābju tests
lietošanai ar sistēmu cobas[®] 4800**

Paredzēts lietošanai *in vitro* diagnostikā

cobas[®] HCV	120 Tests	P/N: 06979602190
cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	10 Sets	P/N: 06979572190
cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 2	240 Tests	P/N: 06979513190
	960 Tests	P/N: 06979521190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 Tests	P/N: 05235863190
	960 Tests	P/N: 05235871190
cobas[®] 4800 System Specimen Diluent 2	240 Tests	P/N: 06979556190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 2	240 Tests	P/N: 06979530190
	960 Tests	P/N: 06979548190

SATURA RĀDĪTĀJS

Paredzētais lietojums

Testa kopsavilkums un skaidrojums

Pamatinformācija	4
HCV testēšanas pamatojums	4
Testa skaidrojums	5
Procedūras principi	5

Materiāli un reaģenti

Reaģenti	6
Prasības reaģentu glabāšanai un darbam ar tiem	12
Papildus nepieciešamie materiāli	12
Nepieciešamā aparatūra un programmatūra, kas netiek nodrošināta	12
Izmantojamie paraugu stobriņi	13

Piesardzības pasākumi un lietošanas prasības

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi	13
Laba laboratorijas prakse	14
Darbs ar reaģentiem	14
Piesārņošana	15
Integritāte	15
Izmešana	15
Izšķīstīšanās un tīrīšana	15
Paraugu ņemšana, transportēšana un glabāšana	15
Paraugu ņemšana	16
Paraugu glabāšana transportēšanas laikā un stabilitāte	16

Lietošanas pamācība

Testa veikšana	17
Parauga apstrādes tilpums	17
Izpildes apjoms	17
Darbplūsma	18

Rezultāti

Kvalitātes kontrole un rezultātu derīgums	20
Kontroles rezultātu interpretēšana	20
Rezultātu interpretācija	21
Rezultātu karodziņu saraksts	22
Procedūras ierobežojumi	23

Neklīniskās veiktspējas izvērtējums

Galvenie veiktspējas rādītāji	24
PVO starptautiskais standarts.....	24
Lineārais diapazons.....	25
Precizitāte laboratorijas ietvaros	28
Genotipa pārbaude	29
Matriču līdzvērtība — EDTA plazmas un seruma salīdzinājums	32
Visas sistēmas kļūda	33
Krusteniskā piesārņošana.....	33

Klīniskās veiktspējas izvērtējums

Metožu korelācija	34
Specifiskums	34

Papildinformācija

Galvenās testa funkcijas.....	35
Simboli.....	36
Ražotājs.....	37
Preču zīmes un patenti	37
Autortiesības	37
Izmantotā literatūra	38
Dokumenta pārskatītās versijas.....	40

Paredzētais lietojums

cobas® HCV:

cobas® HCV ir *in vitro* nukleīnskābju amplifikācijas tests C hepatīta vīrusa (HCV) RNS noteikšanai un kvantitatīvajai analīzei ar HCV inficētu cilvēku EDTA plazmā vai serumā. Noteikšanai un kvantitatīvajai analīzei testā ir piemēroti paraugi, kuri satur 1.–6. genotipa HCV.

Testu ir paredzēts izmantot kā palīg līdzekli HCV infekcijas diagnosticēšanai šādās populācijās: personām, kam antivielu analīzēs apstiprināta HCV klātbūtne un ir aknu slimības pazīmes, personām, kam ir aizdomas par akūtu infekciju un HCV antivielu analīzēs ir apstiprināta vīrusa klātbūtne, kā arī personām, kam pastāv risks inficēties ar HCV un kam atklātas HCV antivielas. Ja tiek noteikta HCV RNS, tas nozīmē, ka vīruss replicējas, tādējādi apstiprinot aktīvu infekciju.

Tests ir paredzēts lietošanai kā slimības gaitas kontroles līdzeklis tādiem ar HCV inficētiem pacientiem, kuriem tiek lietota pretvīrusu terapija. Tests mēra HCV RNS bāzes līmeni, kā arī līmeni ārstēšanas laikā, un to var izmantot, lai prognozētu noturīgo un nenoturīgo virusoloģisko atbildes reakciju uz HCV terapiju. Rezultāti ir jāinterpretē kontekstā ar visiem atbilstošajiem klīniskajiem un laboratoriskajiem izmeklējumiem.

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit:

Komplektu **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** ir paredzēts izmantot sistēmā **cobas® 4800** kā **cobas® HBV**, **cobas® HCV** un **cobas® HIV-1** testu izpilžu pozitīvo un negatīvo kontroli.

Testa kopsavilkums un skaidrojums

Pamatinformācija

HCV tiek uzskatīts par galveno infekcijas izraisītāju, kas atbildīgs par 90–95% hepatīta gadījumu pēc asins pārļiešanas.^{1–4} HCV ir viena pavediena (+) RNS vīruss, kura genomā aptuveni 9500 nukleotīdi kodē 3000 aminoskābes. HCV tiek pārnesti ar asinīm, t.i., tas var tikt nodots ar asinīm un asins produktiem. Plaši izplatītā skrīninga veikšana HCV noteikšanai asinīs ir būtiski samazinājusi risku inficēties ar hepatītu asins pārļiešanas ceļā. Visaugstākā HCV infekcijas sastopamība ir saistīta ar intravenozu narkotiku lietošanu un mazākā mērā — ar citām perkutānām darbībām.⁴

HCV RNS kvantitatīvā analīze bāzes līmeņa vīrusu slodzes mērīšanai un uzraudzībai ārstēšanas laikā ir vispārārstā metode, kas parāda, cik efektīva ir pretvīrusu atbildes reakcija uz pegilētā interferona un ribavirīna (pegIFN/RBV) kombinācijas terapiju.^{5–9} Vadlīnijās par HCV kontroli un ārstēšanu^{10,11} kvantitatīvu HCV RNS testēšanu ir ieteikts veikt pirms pretvīrusu terapijas uzsākšanas, noteiktos laika intervālos terapijas laikā (reakcijas virzīta terapija (*Response-Guided Therapy* — RGT)) un 12 vai vairāk nedēļas pēc ārstēšanas beigām.

Ārstēšanas mērķis ir panākt, lai 12 nedēļas pēc ārstēšanas beigām ar jutīgu testu tiktu noteikta HCV RNS neesamība, kas norāda, ka ir sasniegta noturīga virusoloģiskā atbildreakcija (NVR).¹⁰

Lai papildus personalizētu terapijas ilgumu ar jaunākajiem apstiprinātajiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļiem (TDPL) — proteāzes inhibitoriem telaprevīru un boceprevīru, tiek izmantota vīrusu kinētikas noteikšana terapijas laikā.^{12–15}

HCV testēšanas pamatojums

HCV antivielu klātbūtne norāda, ka persona ir inficēta ar HCV. Tomēr pozitīvs HCV antivielu statuss nenorāda, vai infekcija ir akūta, hroniska vai izārstēta. HCV RNS klātbūtnes noteikšana serumā vai plazmā norāda, ka notiek vīrusa replikācija, tāpēc to var izmantot, lai pacientam konstatētu pastāvīgu HCV infekciju.

Laikā, kad aizvien plašāk ir pieejami augsti efektīvi HCV pielāgoti tiešas darbības pretvīrusu (TDP) inhibitori, tostarp otrās paaudzes proteāzes inhibitori, polimerāzes inhibitori un NS5A inhibitori, un notiek dinamiska un plaša zāļu atklāšana HCV terapijai, vīrusu slodzes uzraudzība joprojām ir nozīmīgākais laboratorijas tests, kas apstiprina NVR sasniegšanu, izmantojot ārstēšanas režīmus ar TDPL.^{16–21}

Rezumējums: **cobas® HCV** ir kvantitatīvs tests HCV RNS noteikšanai, aktīvas infekcijas diagnostikai un vīrusu kinētikas noteikšanai, ko ir paredzēts lietot laboratorijās, kas veic klīniskos pētījumus un ikdienas klīnisko praksi, nodrošinot slimības gaitas kontroli HCV pacientiem.

Testa skaidrojums

cobas® HCV ir kvantitatīvs nukleīnskābju tests, ko veic ar sistēmu **cobas® 4800**. **cobas® HCV** dod iespēju noteikt HCV RNS inficētu pacientu EDTA plazmā vai serumā, kā arī veikt tās kvantitatīvo analīzi. Tiek izmantotas divas zondes, kas nosaka 1.–6. genotipa HCV un veic tā kvantitatīvo analīzi, bet neatšķir genotipus. Vīrusa slodzes kvantitāte tiek noteikta, salīdzinot to ar aizsargātas RNS, kas nav HCV RNS, kvantitatīvās analīzes standartu (RNA QS), kurš katrā paraugā tiek ievietots tā sagatavošanas laikā. RNA QS darbojas arī kā iekšējā kontrole, kas uzrauga visu parauga sagatavošanas un PĶR amplifikācijas procesu. Papildus šis tests izmanto trīs ārējas kontroles: augsta titra pozitīvo kontroli, zema titra pozitīvo kontroli un negatīvo kontroli. Augstā pozitīvā un zemā pozitīvā ārējā kontrole tiek ražotas, atšķaidot izejmateriālu, kura titrs ir balstīts uz PVO HCV 2. starptautisko standartu. Katra amplificēšanas un noteikšanas komplekta partija ir kalibrēta atbilstoši PVO HCV 2. starptautiskajam standartam (NIBSC kods: 96/798).

Procedūras principi

cobas® HCV testa pamatā ir pilnīgi automatizēta parauga sagatavošana (nukleīnskābju ekstrakcija un attīrīšana), kam seko PĶR amplifikācija un noteikšana. Sistēma **cobas® 4800** sastāv no aparāta **cobas® x 480** un analizatora **cobas® z 480**. Automatizēto datu pārvaldību veic **cobas® 4800** programmatūra, kas visiem testiem piešķir šādus testu rezultātus: mērķis nav noteikts, < KAApR (kvantitatīvās analīzes apakšējā robeža), > KAAuR (kvantitatīvās analīzes augšējā robeža) vai noteikta HCV RNS — vērtība lineārajā diapazonā $KAApR \leq x \leq KAAuR$. Rezultātus var apskatīt tieši sistēmas ekrānā, eksportēt vai izdrukāt kā atskaiti.

Nukleīnskābes no pacientu paraugiem, ārējām kontrolēm un pievienotajām aizsargātā RNA QS molekulām tiek ekstrahētas vienlaikus. Vīrusu nukleīnskābes tiek atbrīvotas, paraugam pievienojot proteīnāzi un līzes reaģentu. Atbrīvotās nukleīnskābes piesaistās pievienoto magnētisko stikla daļiņu silīcija virsmai. Atbrīvotās vielas un piemaisījumi, piemēram, denaturētas olbaltumvielas, šūnu atliekas un iespējamie PĶR inhibitori, tiek noņemti turpmākajās mazgāšanas darbībās ar buferšķīdumu, un attīrītās nukleīnskābes tiek eluētas no magnētiskajām stikla daļiņām ar eluēšanas buferšķīdumu paaugstinātā temperatūrā.

Pacienta parauga mērķa nukleīnskābju selektīvā amplifikācija tiek panākta, izmantojot mērķa vīrusam specifiskus tiešos un atgriezeniskos praimerus, kas tiek izvēlēti augsti konservatīvajā netranslētajā HCV genoma apgalā (5'-UTR). RNA QS selektīvā amplifikācija tiek panākta, izmantojot secībai specifiskus tiešos un atgriezeniskos praimerus, kas tiek izvēlēti tā, lai tiem nebūtu homologijas ar HCV genomu. Apgrieztajai transkripcijai un PĶR amplifikācijai tiek izmantots termostabila DNS polimerāze. Master Mix reaģenti satur dezoksiridīna trifosfātu (dUTP) (nevis dezoksitimidīna trifosfātu (dTTP)), kas tiek iekļauts no jauna sintezētajā DNS (amplikonā).^{22–24} Pirms pirmās PĶR denaturācijas darbības AmpErase, kas ir Master Mix reaģentu sastāvā, piesārņotos amplikonus no iepriekšējās PĶR izpildes inaktivē kā PĶR veidnes. AmpErase katalizē uracila izdalīšanu no DNS, bet neietekmē RNS vai dabiski veidotu DNS, kura nesatur uracilu. Turpmākajos PĶR ciklos izveidotie amplikoni netiek inaktivēti, jo AmpErase PĶR atkvēlināšanas un denaturācijas temperatūrā nav aktīvs.

cobas® HCV Master Mix reaģents satur divas noteikšanas zondes, kas ir specifiskas HCV mērķa secībām, un vienu RNA QS noteikšanas zondi. Zondes ir marķētas ar mērķim specifiskām fluorescējošām reportiera krāsvielām, kas ļauj vienlaikus noteikt HCV mērķi un RNA QS divos dažādos noteikšanas kanālos.^{25, 26} Ja nenotiek saistīšanās ar mērķa secību, neskarto zonžu fluorescējošo signālu slāpē slāpētāja krāsvielā. PĶR amplifikācijas laikā zonžu hibridizācija ar specifiskiem viena pavediena DNS šabloniem izraisa zondes šķelšanu ar DNS polimerāzes 5'→3' nukleāzes darbību, un tā rezultātā reportiera un slāpētāja krāsvielas tiek atdalītas, veidojot fluorescējošu signālu. Katrā PĶR ciklā veidojas

arvien vairāk sašķelto zonžu, un vienlaikus palielinās reportiera krāsvielas kopējais signāls. PQR produktu noteikšana un atšķiršana reālā laikā tiek veikta, izmērot vīrusu mērķa un RNA QS atbrīvoto reportiera krāsvielu fluorescenci.

Materiāli un reaģenti

Reaģenti

Visi neatvērtie reaģenti un kontroles ir jāglabā atbilstoši ieteikumiem tabulā “Prasības reaģentu glabāšanai un darbam ar tiem”.

Komplekts	Komponenti un reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums ^a
cobas® HCV 120 testi (P/N: 06979602190)	MMX R1 (cobas® Master Mix 1. reaģents) Mangāna acetāts, kālija hidroksīds, < 0,1% nātrija azīda	10×1,75 ml	Nav
	HCV MMX R2 (cobas® HCV Master Mix 2. reaģents) Tricīna buferšķīdums, kālija acetāts, 18% dimetilsulfoksīda, glicerīns, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01% HCV praimeru, < 0,01% kvantitatīvās analīzes standarta tiešo un atgriezenisko praimeru, < 0,01% oligonukleotīdu zonžu ar fluorescējošu marķējumu, kas specifiskas HCV un kvantitatīvās analīzes standartam, < 0,01% oligonukleotīdā aptamēra, < 0,01% Z05D DNS polimerāzes (mikrobu), < 0,01% AmpErase (uracil-N-glikozilāzes) enzīma (mikrobu), < 0,1% nātrija azīda	10×0,5 ml	Nav
	RNA QS (cobas® RNS kvantitatīvās analīzes standarts) Tris buferšķīdums, < 0,05% EDTA, < 0,001% ar HCV nesaistītas aizsargātas RNS konstrukcijas, kas satur praimeru un zondei specifiskus secības apgabalus (neinfekciozu RNS MS2 bakteriofāgā), < 0,1% nātrija azīda	10×1,75 ml	Nav

Komplekts	Komponenti un reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums ^a
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 10 komplekti (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+) C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 zemā pozitīvā kontrole) < 0,001% sintētiskas (aizsargātas) HIV-1 M grupas RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (plazmīdas) HBV DNS, kas iekapsulēta Lambda bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (aizsargātas) HCV RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, parasta cilvēka plazma, kurai ir veikti licencēti testi, kas apliecina, ka tā nesatur HIV 1/2 antivielas, HCV antivielas, HBsAg, HBc antivielas, kā arī HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS, ko nevar noteikt ar PQR metodēm 0,1% konservanta ProClin® 300 ^b	10×0,75 ml	  BRĪDINĀJUMS H317 Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. P261 Izvairīties ieelpot putekļus/tvaikus/gāzi/dūmus/izgarojumus/smīdinājumu. P272 Piesārņoto darba apģērbu neizņest ārpus darba telpām. P280 Izmantot aizsargcimdus. P333 + P313 Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet speciālista palīdzību. P362 + P364 Novilkt piesārņoto apģērbu un pirms atkārtotas lietošanas izmazgāt. P501 Saturu/konteineru izmest, nododot apstiprinātam atkritumu savākšanas uzņēmumam. 55965-84-9 Maisījums, kura sastāvā ir 5-hlor-2-metil-4-izotiazolīn-3-ons [EK nr. 247-500-7] un 2-metil-2H-izotiazol-3-ons [EK nr. 220-239-6] (3:1).
	HBV/HCV/HIV-1 H(+) C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 augstā pozitīvā kontrole) < 0,001% sintētiskas (aizsargātas) HIV-1 M grupas RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (plazmīdas) HBV DNS, kas iekapsulēta Lambda bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, < 0,001% sintētiskas (aizsargātas) HCV RNS, kas iekapsulēta MS2 bakteriofāga apvalka olbaltumvielā, parasta cilvēka plazma, kurai ir veikti licencēti testi, kas apliecina, ka tā nesatur HIV 1/2 antivielas, HCV antivielas, HBsAg, HBc antivielas, kā arī HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS, ko nevar noteikt ar PQR metodēm 0,1% konservanta ProClin® 300 ^b	10×0,75 ml	
	(-) C (cobas® negatīvā kontrole) Parasta cilvēka plazma, kurai ir veikti licencēti testi, kas apliecina, ka tā nesatur HIV 1/2 antivielas, HCV antivielas, HBsAg, HBc antivielas, kā arī HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS, ko nevar noteikt ar PQR metodēm < 0,1% konservanta ProClin® 300 ^b	10×0,75 ml	

^a Produkta drošības marķējumā galvenokārt ievērotas ES GHS pamatnostādnes.^b Bīstama viela.

Komplekts	Komponenti un reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 testi (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP 2. reaģents) Magnētiskas stikla daļiņas, Tris buferšķīdums, 0,1% metil- 4-hidroksibenzoāta, < 0,1% nātrija azīda	10×8 ml	Nav
	EB 2 (cobas® 4800 2. eluēšanas buferšķīdums) Tris buferšķīdums, 0,2% metil- 4-hidroksibenzoāta	10×17 ml	
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 testi (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP 2. reaģents) Magnētiskas stikla daļiņas, Tris buferšķīdums, 0,1% metil- 4-hidroksibenzoāta, < 0,1% nātrija azīda	10×16 ml	Nav
	EB 2 (cobas® 4800 2. eluēšanas buferšķīdums) Tris buferšķīdums, 0,2% metil- 4-hidroksibenzoāta	10×17 ml	

Komplekts	Komponenti un reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums ^a
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 testi (P/N: 05235863190)	WB Nātrija citrāta dihidrāts, 0,05% N-metil-izotiazolona HCl ^b	10×55 ml	 BRĪDINĀJUMS H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. P261: Izvairīties ieelpot dūmus vai izgarojumus. P272: Piesārņoto darba apģērbu neiznest ārpus darba telpām. P280: Izmantot aizsargcimdus. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet medicīnu palīdzību. P362 + P364: Novilkt piesārņoto apģērbu un izmazgāt pirms atkārtotas lietošanas. P501: Atbrīvoties no satura/tvertnes apstiprinātā atkritumu pārstrādes uzņēmumā. 26172-54-3 2-metil-2H-izotiazol-3-ona hidrohlorīds
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 testi (P/N: 05235871190)	WB Nātrija citrāta dihidrāts, 0,05% N-metil-izotiazolona HCl ^b	10×200 ml	 BRĪDINĀJUMS H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. P261: Izvairīties ieelpot dūmus vai izgarojumus. P272: Piesārņoto darba apģērbu neiznest ārpus darba telpām. P280: Izmantot aizsargcimdus. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet medicīnu palīdzību. P362 + P364: Novilkt piesārņoto apģērbu un izmazgāt pirms atkārtotas lietošanas. P501: Atbrīvoties no satura/tvertnes apstiprinātā atkritumu pārstrādes uzņēmumā. 26172-54-3 2-metil-2H-izotiazol-3-ona hidrohlorīds
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 240 testi (P/N: 06979556190)	SD 2 Tris buferšķīdums, 0,1% metil-4-hidroksibenzoāta, < 0,1% nātrija azīda	10×8 ml	Nav

Komplekts	Komponenti un reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 testi (P/N: 06979530190)	P 2 (cobas® 4800 2. proteāze) Tris buferšķīdums, < 0,05% EDTA, kalcija hlorīds, kalcija acetāts, 8% (masas koncentrācija) proteināzes ^b	10×1,0 ml	 BĪSTAMI H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. H334: Ja ieelpo, var izraisīt alerģiju vai astmas simptomus vai apgrūtināt elpošanu. P261: Izvairīties ieelpot dūmus vai izgarojumus. P280: Izmantot aizsargcimdus. P284: Lietot elpošanas orgānu aizsargierīces. P304 + P340: IEELPOŠANAS GADĪJUMĀ: nogādāt cietušo svaigā gaisā un nodrošināt netraucētu elpošanu. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet mediķu palīdzību. P342 + P311: Ja rodas elpošanas traucējumu simptomi: sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. 39450-01-6 Proteināze, <i>Tritirachium album</i> serīns
	LYS 2 (cobas® 4800 2. līzes buferšķīdums) 43% (masas daļa) guanidīna tiocianāta ^b , 5% (masas koncentrācija) polidokanola ^b , 2% (masas koncentrācija) ditiotreitolā ^b , nātrija citrāta dihidrāts	10×27 ml	 BĪSTAMI H302: Kaitīgs, ja norij. H314: Izraisa smagus ādas apdegumus un acu bojājumus. H411: Toksisks ūdens organismiem ar ilgstošām sekām. EUH032: Saskaroties ar skābēm, izdala ļoti toksiskas gāzes. EUH071: Kodīgs elpceļiem. P273: Izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P280: Izmantot aizsargcimdus/aizsargapģērbu/acu aizsargus/sejas aizsargus/dzirdes aizsarglīdzekļus. P303 + P361 + P353: SASKARĒ AR ĀDU (vai matiem): nekavējoties novilkt visu piesārņoto apģērbu. Noskalot ādu ar ūdeni. P304 + P340 + P310: IEELPOŠANAS GADĪJUMĀ: nogādāt cietušo svaigā gaisā un nodrošināt netraucētu elpošanu. Nekavējoties sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. P305 + P351 + P338 + P310: SASKARĒ AR ACĪM: uzmanīgi skalot ar ūdeni vairākas minūtes. Izņemt kontaktlēcas, ja tās ir ievietotas un ja to var vienkārši izdarīt. Turpināt skalot. Nekavējoties sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. P391: Savākt izšļakstīto šķidrumu. 593-84-0 Guanidīna tiocianāts 9002-92-0 Polidokanols 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutāna-2,3-diols

Komplekts	Komponenti un reaģentu sastāvdaļas	Daudzums komplektā	Drošības simbols un brīdinājums ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 testi (P/N: 06979548190)	P 2 (cobas® 4800 2. proteāze) Tris buferšķīdums, < 0,05% EDTA, kalcija hlorīds, kalcija acetāts, 8% (masas koncentrācija) proteināzes ^b	10×1,0 ml	 BĪSTAMI H317: Var izraisīt alerģisku ādas reakciju. H334: Ja ieelpo, var izraisīt alerģiju vai astmas simptomus vai apgrūtināt elpošanu. P261: Izvairīties ieelpot dūmus vai izgarojumus. P280: Izmantot aizsargcimdus. P284: Lietot elpošanas orgānu aizsargierīces. P304 + P340: IEELPOŠANAS GADĪJUMĀ: nogādāt cietušo svaigā gaisā un nodrošināt netraucētu elpošanu. P333 + P313: Ja rodas ādas iekaisums vai izsitumi: lūdziet medicīnisku palīdzību. P342 + P311: Ja rodas elpošanas traucējumu simptomi: sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. 39450-01-6 Proteināze, <i>Tritirachium album</i> serīns
	LYS 2 (cobas® 4800 2. līzes buferšķīdums) 43% (masas daļa) guanidīna tiocianāta ^b , 5% (masas koncentrācija) polidokanola ^b , 2% (masas koncentrācija) ditiotreitolā ^b , nātrija citrāta dihidrāts	10×84 ml	 BĪSTAMI H302: Kaitīgs, ja norij. H314: Izraisa smagus ādas apdegumus un acu bojājumus. H411: Toksisks ūdens organismiem ar ilgstošām sekām. EUH032: Saskaroties ar skābēm, izdala ļoti toksiskas gāzes. EUH071: Kodīgs elpceļiem. P273: Izvairīties no izplatīšanas apkārtējā vidē. P280: Izmantot aizsargcimdus/aizsargapģērbu/acu aizsargus/sejas aizsargus/dzirdes aizsarglīdzekļus. P303 + P361 + P353: SASKARĒ AR ĀDU (vai matiem): nekavējoties novilkt visu piesārņoto apģērbu. Noskalot ādu ar ūdeni. P304 + P340 + P310: IEELPOŠANAS GADĪJUMĀ: nogādāt cietušo svaigā gaisā un nodrošināt netraucētu elpošanu. Nekavējoties sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. P305 + P351 + P338 + P310: SASKARĒ AR ACĪM: uzmanīgi skalot ar ūdeni vairākas minūtes. Izņemt kontaktlēcas, ja tās ir ievietotas un ja to var vienkārši izdarīt. Turpināt skalot. Nekavējoties sazinieties ar SAINDĒŠANĀS INFORMĀCIJAS CENTRU/ārstu. P391: Savākt izšķīstīto šķidrumu. 593-84-0 Guanidīna tiocianāts 9002-92-0 Polidokanols 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimerkaptobutāna-2,3-diols

^a Produkta drošības marķējumā galvenokārt ievērotas ES GHS pamatnostādnes.

^b Bīstama viela.

Prasības reaģentu glabāšanai un darbam ar tiem

Reaģents	Glabāšanas temperatūra	Glabāšanas laiks
cobas® HCV	2–8 °C	Stabils līdz norādītajam derīguma termiņam
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C	Stabils līdz norādītajam derīguma termiņam
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2–8 °C	Stabils līdz norādītajam derīguma termiņam
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15-25 °C	Stabils līdz norādītajam derīguma termiņam
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2	2–8 °C	Stabils līdz norādītajam derīguma termiņam
cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2–8 °C	Stabils līdz norādītajam derīguma termiņam

Nesasaldējiet reaģentus.

Papildus nepieciešamie materiāli

Materiāli	P/N
Sistēmas cobas® 4800 ekstrakcijas (dziļo bedrīšu) plate 2,0 ml	06884008001
Sistēmas cobas® 4800 AD (mikrotitrēšanas) plate 0,3 ml	05232724001
Nosegšanas folijas aplikators	04900383001
CORE uzgaļi, 1000 µl, statīvs ar 96 gab.	04639642001
200 ml reaģentu tvertne	05232759001
50 ml reaģentu tvertne	05232732001
24 pozīciju turētājs	04639502001
32 pozīciju turētājs	04639529001
Cieto atkritumu maiss	05530873001 (mazs) vai 04691989001 (liels)
Hamilton STAR plastmasas tekne	04639669001
Laboratorijas cimdi bez pūdera	Ir pieņemami jebkādi vienreizējas lietošanas cimdi bez pūdera.
Vortekss (viena stobriņa)	Ir pieņemams jebkurš vorteksa maisītājs.
Centrifūga, kas aprīkota ar kustīga kausa rotoru un kuras minimālais relatīvais centrālās bēdzes spēks (RCF) ir 1500	Ir pieņemama jebkura atbilstoša centrifūga.

Lai iegūtu papildinformāciju par atsevišķi pārdotajiem materiāliem, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.

Nepieciešamā aparatūra un programmatūra, kas netiek nodrošināta

Nenodrošinātā nepieciešamā aparatūra un programmatūra
Sistēma cobas® 4800 Aparāts cobas® x 480 Analizators cobas® z 480 Vadības bloks
Sistēmas cobas® 4800 lietojumprogrammatūras (bāzes) versija 2.2.0 vai jaunāka
cobas® 4800 System cobas® HCV AP versija 1.1.0 vai jaunāka

Piezīme. Sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi, lai iegūtu detalizētu pasūtīšanas sarakstu ar aparātos lietojamajiem paraugu statīviem, uzgaļu statīviem, reaģentu statīviem un plašu turētājiem.

Izmantojamie paraugu stobriņi

Testam var izmantot plaši lietotos primāros un sekundāros stobriņus.

Ir piemēroti šādi paraugu stobriņi:

Primārie stobriņi

Nominālais diametrs (mm)	Parauga ievades tilpums — apstrādātas (centrifugētas) pilnasinis		Stobriņa piedeva	
	400 µl apstrādājamais tilpums	200 µl apstrādājamais tilpums	EDTA plazma	Serums
11–14	1800 µl vai vairāk	1000 µl vai vairāk	Ar gelu vai bez tā	Ar gelu
14,5–16	Vairāk nekā 4000 µl	Vairāk nekā 4000 µl	Ar gelu vai bez tā	Ar gelu

Lai saņemtu informāciju par noteiktu stobriņu pasūtīšanu, kā arī noskaidrotu konkrētu primāro stobriņu minimālo parauga ievades tilpumu, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.

Sekundārie stobriņi

Nominālais diametrs (mm)	Parauga ievades tilpums	
	400 µl apstrādājamais tilpums	200 µl apstrādājamais tilpums
11–16	1000 µl vai vairāk (atsevišķiem sekundārajiem stobriņiem minimālais ievades tilpums ir mazāks nekā 1000 µl)	750 µl vai vairāk (atsevišķiem sekundārajiem stobriņiem minimālais ievades tilpums ir mazāks nekā 750 µl)

Lai saņemtu informāciju par noteiktu stobriņu pasūtīšanu, kā arī noskaidrotu konkrētu sekundāro stobriņu minimālo parauga ievades tilpumu, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.

Piesardzības pasākumi un lietošanas prasības

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi

Līdzīgi kā veicot jebkuru testa procedūru, ir svarīgi ievērot labas laboratorijas prakses noteikumus, lai nodrošinātu atbilstošu testa veikspēju. Tā kā testam ir augsta analītiskā jutība, jāpievērš uzmanība, lai reaģenti, paraugi un amplifikācijas šķīdumi netiktu piesārņoti.

- Izmantošanai tikai *in vitro* diagnostikā.
- cobas® HCV** nav novērtēts lietošanai kā skrīninga tests, lai noteiktu HCV esamību asinīs vai asins produktos.
- Visi pacientu paraugi jāapstrādā tā, it kā tie būtu infekciozi, izmantojot labas laboratorijas prakses procedūras, kas norādītas dokumentā “Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories” un Klīnisko un laboratoriju standartu institūta (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) dokumentā M29-A4.^{27, 28} Šo procedūru drīkst veikt tikai personāls, kam ir prasmes strādāt ar bioloģiski bīstamiem materiāliem, kā arī izmantot **cobas® HCV** testu un sistēmu **cobas® 4800**.
- Visi cilvēku izcelsmes materiāli ir jāuzskata par iespējami infekcioziem un ar tiem jāstrādā, ievērojot vispārpieņemtos piesardzības pasākumus.
- Komplekts **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** satur plazmu, kas iegūta no cilvēku asinīm. Avota materiāls ir pārbaudīts ar licencētu antivielu testu, kas apliecina, ka tas nesatur HCV antivielas, HIV-1/2 antivielas, HBsAg, kā arī HBc antivielas. Testēšana ar PQR metodēm neparādīja nosakāmu HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS un HBV DNS. Neviena zināmā testēšanas metode nevar sniegt pilnīgu garantiju, ka no cilvēku asinīm iegūti produkti nepārnēsīs infekciju izraisītājus.

- Nepieļaujiet MGP pakļaušanu magnētiskā lauka avotu iedarbībai.
- **Pilnasinis un paraugs, kas tiek glabāti primārajos stobriņos, nedrīkst sasaldēt.**
- Lai nodrošinātu optimālu testa veikspēju, izmantojiet tikai pievienotos vai norādītos nepieciešamos palīgmateriālus.
- Drošības datu lapas (Safety Data Sheets, SDS) pēc pieprasījuma ir pieejamas pie vietējā Roche pārstāvja.
- Strikti ievērojiet procedūras un sniegtos norādījumus, lai nodrošinātu pareizu testa izpildi. Jebkādas novirzes no procedūrām un norādījumiem var ietekmēt optimālu testa veikspēju.
- Ja darbā ar paraugiem un to apstrādē netiek atbilstoši kontrolēta pārvešana, var iegūt kļūdaini pozitīvus rezultātus.
- Papildu brīdinājumus, kā arī informāciju par piesardzības pasākumiem un procedūrām, lai samazinātu aparāta **cobas® x 480** un analizatora **cobas® z 480** piesārņošanas risku, skatiet sistēmas **cobas® 4800** lietotāja pamācībā. Ja ir aizdomas par piesārņojumu, veiciet tīrīšanu un iknedēļas apkopi, kā aprakstīts sistēmas **cobas® 4800** lietotāja pamācībā.
- Ja, lietojot šo testu, rodas nopietni starpgadījumi, informējiet par to atbildīgo vietējo iestādi un ražotāju.

***Piezīme.** Precīzākus norādījumus skatiet sadaļā “Paraugu ņemšana, transportēšana un glabāšana”.*

Laba laboratorijas prakse

- Neievelciet šķīdumu pipetē ar muti.
- Neēdiet, nedzeriet un nesmēķējiet laboratorijas darba zonās.
- Pēc darba ar paraugiem un komplekta reaģentiem, kā arī pēc laboratorijas cimdu novilkšanas rūpīgi nomazgājiet rokas.
- Strādājot ar reaģentiem, lietojiet acu aizsarglīdzekļus, kā arī valkājiet laboratorijas halātu un laboratorijas cimdus. Izvairieties no šo materiālu saskares ar ādu, acīm vai gļotādām. Ja saskare ir notikusi, nekavējoties mazgājiet ar lielu ūdens daudzumu. Ja attiecīgā vieta netiek apstrādāta, var rasties apdegumi. Ja notiek izšļakstīšanās, atšķaidiet ar ūdeni un pēc tam noslaukiet sausu.
- Rūpīgi notīriet un dezinficējiet visas laboratorijas darba virsmas ar svaigi pagatavotu 0,5% nātrija hipohlorīta šķīdumu destilētā vai dejonizētā ūdenī (atšķaidiet mājāsaimniecības balinātāju attiecībā 1:10). Pēc tam noslaukiet virsmu ar 70% etilspirtu.
- Laboratorijā uzturiet vienmērīgu temperatūru, kas atbilst sistēmas **cobas® 4800** lietotāja pamācībā norādītajai vides specifikācijai.

Darbs ar reaģentiem

- Rīkojieties ar reaģentiem, kontrolēm un paraugiem saskaņā ar labu laboratorijas praksi, lai izvairītos no paraugu vai kontroļu pārvešanas.
- Pirms lietošanas vizuāli pārbaudiet katru reaģenta pudeli un flakonu, lai pārliecinātos, vai nav noplūdes pazīmju. Ja ir redzama noplūde, neizmantojiet šo materiālu testēšanai.
- **cobas® 4800 2.** līzes buferšķīdums satur guanidīna tiocianātu, kas ir potenciāli bīstama ķīmikālija. Izvairieties no reaģentu saskares ar ādu, acīm vai gļotādām. Ja saskare ir notikusi, nekavējoties mazgājiet ar lielu ūdens daudzumu; pretējā gadījumā var rasties apdegumi.
- **cobas® HCV**, paraugu sagatavošanas komplekts **cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2** un sistēmas **cobas® 4800 2.** paraugu atšķaidītājs satur nātrija azīdu, kas darbojas kā konservants. Izvairieties no reaģentu saskares ar ādu, acīm vai gļotādām. Ja saskare ir notikusi, nekavējoties mazgājiet ar lielu ūdens daudzumu; pretējā gadījumā var rasties apdegumi. Ja reaģenti izšļakstās, pirms to nosusināšanas atšķaidiet tos ar ūdeni.
- Nepieļaujiet guanidīna tiocianātu saturošā **cobas® 4800 2.** līzes buferšķīduma saskari ar nātrija hipohlorīta (balinātāja) šķīdumu. Šis maisījums var veidot ļoti toksisku gāzi.

Piesārņošana

- Valkājiet laboratorijas cimdus un pēc katra parauga un **cobas®** HCV reaģenta apstrādes nomainiet tos, lai izvairītos no piesārņojuma. Nepieļaujiet cimdu piesārņošanu, strādājot ar paraugiem un kontrolēm. Strādājot ar paraugiem un komplekta reaģentiem, aizsargājiet acis un valkājiet laboratorijas cimdus un laboratorijas halātu.
- Izvairieties no reaģentu mikrobioloģiskas un ribonukleāzes piesārņošanas.
- Ja, apstrādājot paraugus, neizvairās no to pārnesšanas, var iegūt kļūdaini pozitīvus rezultātus.

Integritāte

- Neizmantojiet komplektus pēc to derīguma termiņa beigām.
- Nemaisiet kopā reaģentus.
- Neizmantojiet vienreizējas lietošanas piederumus pēc to derīguma termiņa beigām.
- Visi vienreizējas lietošanas piederumi ir paredzēti vienai lietošanas reizei. Neizmantojiet tos atkārtoti.
- Viss aprīkojums ir pareizi jāuztur saskaņā ar ražotāja norādījumiem.

Izmešana

- **cobas®** HCV, paraugu sagatavošanas komplekts **cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit 2 un sistēmas **cobas®** 4800 2. paraugu atšķaidītājs satur nātrija azīdu (sk. nodaļu **Brīdinājumi un piesardzības pasākumi**). Nātrija azīds var reaģēt ar svina un vara santehniku, veidojot ļoti eksplozīvus metālu azīdus. Laboratorijas izlietnēs izlejot šķīdumus, kas satur nātrija azīdu, noskalojiet kanalizācijā lielu auksta ūdens daudzumu, lai izvairītos no azīda uzkrāšanās.
- Neizmantotos reaģentus un atkritumus izmetiet saskaņā ar valsts, federālajiem, rajona un vietējiem noteikumiem.

***Piezīme.** Informāciju par šķidro atkritumu izmešanu skatiet sistēmas **cobas®** 4800 lietotāja pamācībā.*

Izšķakstīšanās un tīrīšana

- **cobas®** 4800 2. līzes buferšķīdums satur guanidīna tiocianātu. Ja izšķakstās šķidrums, kas satur guanidīna tiocianātu, notīriet to ar piemērotu laboratorijas tīrīšanas līdzekli un ūdeni. Ja izšķakstītais šķīdums satur potenciāli infekciozas vielas, VISPIRMS notīriet ietekmēto zonu ar laboratorijas tīrīšanas līdzekli un ūdeni un pēc tam ar 0,5% nātrija hipohlorītu.
- Ja uz aparāta **cobas®** x 480 izšķakstās šķidrums, ievērojiet sistēmas **cobas®** 4800 lietotāja pamācībā sniegtos norādījumus par tīrīšanu.
- Nelietojiet nātrija hipohlorīta šķīdumu (balinātāju) aparāta **cobas®** x 480 un analizatora **cobas®** z 480 tīrīšanai. Tīriet aparātu **cobas®** x 480 un analizatoru **cobas®** z 480 atbilstoši sistēmas **cobas®** 4800 lietotāja pamācībā aprakstītajām procedūrām.

Paraugu ņemšana, transportēšana un glabāšana

***Piezīme.** Rīkojieties ar visiem paraugiem tā, it kā tie varētu pārnest infekciju izraisītājus.*

Visus paraugus glabājiet norādītajā temperatūrā.

Paraugu stabilitāti ietekmē paaugstināta temperatūra.

Ja tiek lietoti sasaldēti paraugi sekundārajos stobriņos, turiet paraugus istabas temperatūrā (15–30 °C), līdz tie pilnībā atkūst, un pēc tam īsi samaisiet (piemēram, ievietojot vorteksā uz 3–5 sekundēm) un centrifugējiet tos, lai viss parauga tilpums tiktu koncentrēts stobriņa apakšā.

Paraugu ņemšana

Nesadalītas asinis ir jāpaņem SST™ seruma atdalīšanas stobriņos, molekulārās diagnostikas testēšanas metodēm paredzētajos BD Vacutainer® PPT™ plazmas sagatavošanas stobriņos vai sterilos stobriņos, kuros kā antikoagulants izmantota EDTA.

Piezīme. Sagatavojot serumu/plazmu, lietotājam jāievēro stobriņu ražotāja sniegtie norādījumi.

Paraugu glabāšana transportēšanas laikā un stabilitāte

- Pilnasinis, kas paņemtas SST™ seruma atdalīšanas stobriņos, molekulārās diagnostikas testēšanas metodēm paredzētos BD Vacutainer® PPT™ plazmas sagatavošanas stobriņos vai sterilos stobriņos, kuros kā antikoagulants izmantota EDTA, var glabāt un/vai transportēt līdz 24 stundām 2–25 °C temperatūrā, pirms tiek veikta plazmas/seruma sagatavošana, kam seko testēšana.
- Plazmas/seruma paraugus sekundārajos stobriņos var glabāt līdz 24 stundām 2–25 °C temperatūrā, līdz 72 stundām 2–8 °C temperatūrā vai līdz 6 nedēļām ≤ -18 °C temperatūrā. Atdalītas plazmas/seruma paraugi sekundārajos stobriņos ir stabili ne vairāk kā trīs sasaldēšanas/atkausēšanas ciklus, ja tie tiek glabāti sasaldēti ≤ -18 °C temperatūrā.
- Ja paraugi jātransportē, tie jāiepako un jāmarķē saskaņā ar spēkā esošajiem valsts un/vai starptautiskajiem noteikumiem par paraugu un infekciju izraisītāju pārvadāšanu.

Lietošanas pamācība

Testa veikšana

Parauga apstrādes tilpums

cobas® HCV parauga apstrādes standarta tilpums ir 400 µl. Maza tilpuma paraugiem var izvēlēties parauga apstrādes tilpumu 200 µl. Tikai šādā gadījumā sistēmā kā papildu reaģents ir jāievieto sistēmas **cobas®** 4800 2. paraugu atšķaidītājs. Programmatūras vednis to pieprasa izdarīt, ja, veidojot darba uzdevumu, ir izvēlēts parauga tips “Diluted serum or plasma” (Atšķaidīts serums vai plazma).

1. att. **cobas®** HCV darbplūsma

1	Palaidiet sistēmu.
2	Veiciet aparatūras apkopi.
3	Izņemiet paraugus un reaģentus no glabātavas.
4	Sāciet testa izpildi.
5	Ieskenējiet parametru kartītes.
6	Ievietojiet paraugus.
7	Ar LIS — apstipriniet darba uzdevumu. Bez LIS — izveidojiet darba uzdevumu.
8	Ievietojiet palīgmateriālus (dziļo bedrīšu plati, mikrotitrēšanas plati, uzgaļu statīvus)
9	Ievietojiet reaģentus.
10	Sāciet paraugu sagatavošanas izpildi.
11	Izņemiet un noslēdziet mikrotitrēšanas plati.
12	Ievietojiet mikrotitrēšanas plati analizatorā.
13	Izņemiet paraugus, izmantotos reaģentus un dziļo bedrīšu plati.
14	Pārskatiet rezultātus.
15	Ar LIS: nosūtiet rezultātus uz LIS.
16	Izņemiet materiālus no analizatora.

Piezīme. Detalizētus darba norādījumus skatiet sistēmas **cobas®** 4800 lietotāja pamācībā.

Izpildes apjoms

Ir pieejami divu lielumu ģenērisko paraugu sagatavošanas reaģentu komplekti (**cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas®** 4800 System Lysis Kit 2 un **cobas®** 4800 System Wash Buffer Kit), un ar katru no tiem pietiek 10 testēšanas izpildes reizēm ar līdz 24 vai 96 paraugiem, ieskaitot testējamās kontroles un paraugus. **cobas®** HCV komplektam ir pieejams viens lielums, ar kuru pietiek līdz 120 (10×12) paraugu testēšanai, ieskaitot kontroles un paraugus. Kontrolu komplektam **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit ir pieejams viens lielums, kas ir piemērots visām testēšanas konfigurācijām. Katrā testēšanas izpildē ir jāizmanto viena HBV/HCV/HIV-1 zemā pozitīvā kontrole, viena HBV/HCV/HIV-1 augstā pozitīvā kontrole un viena negatīvā kontrole. Vienā testēšanas izpildes reizē atļautais maksimālais paraugu skaits ir 93 paraugi un 3 kontroles.

1. att. ir parādīts procedūras kopsavilkums.

Piezīme. Optimālai reaģentu izmantošanai ģenēriskos paraugu sagatavošanas reaģentus var izmantot kopumā 1–21 parauga (testēšanas komplekta lielums 10×24) vai 1–93 paraugu (testēšanas komplekta lielums 10×96) testēšanas izpildei. Tomēr dažādu lielumu komplektus cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 un cobas® 4800 System Lysis Kit 2 nedrīkst kombinēt. Piemēram, ja testēšanas izpildes sākumā tiek ieskenēta 96 testiem paredzēta mazgāšanas buferšķīduma pudele, arī pārējiem reaģentiem ir jāizmanto 96 testiem paredzētie paraugu sagatavošanas reaģentu komplekti.

Darbpļūsma

cobas® HCV tests tiek veikts, izmantojot cobas® 4800 programmatūras pilno darbpļūsma. Tā ietver parauga sagatavošanu aparātā cobas® x 480, kam seko amplifikācija/noteikšana analizatorā cobas® z 480. cobas® HCV testu var veikt atsevišķi vai jauktā režīmā kopā ar testiem, kuriem ir tāds pats automatizēts paraugu ekstrakcijas process, kā arī amplifikācijas un noteikšanas PQR profils. Testa izvēles solī programmatūra parāda testus, kuri ir saderīgi ar cobas® HCV izpildei jauktā režīmā. Papildinformāciju skatiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā.

1. Palaidiet sistēmu, kā norādīts sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā.
2. Veiciet apkopes darbības atbilstoši norādījumiem sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā.
3. Savāciet visus nepieciešamos reaģentus un palīgmateriālus. Visiem reaģentiem, izņemot HCV MMX R2 un MMX R1, pirms ievietošanas aparātā cobas® x 480 jābūt apkārtējās vides temperatūrā. Reaģentus HCV MMX R2 un MMX R1 var lietot uzreiz pēc izņemšanas no glabātavas, kurā temperatūra ir 2–8 °C, jo aparātā cobas® x 480 tie pielāgojas apkārtējās vides temperatūrai līdz brīdim, kad tiek izmantoti procesā.

Piezīme. Visi reaģenti un to tvertnes ir marķētas ar svītrkodiem un paredzētas vienai lietošanas reizei. cobas® 4800 programmatūra seko reaģentu un to tvertnu izmantojumam un noraida iepriekš izmantotus reaģentus un to tvertnes.

4. Sāciet jaunu testēšanas izpildi un kā darbpļūsma tipu izvēlieties “HCV”. Lai veiktu testēšanas izpildi jauktā režīmā, papildus HCV izvēlieties vēl citus piemērotus darbpļūsma tipus (t.i., HIV-1, CMV vai HCV GT).
5. Izpildiet programmatūras vedņa norādījumus un ieskenējiet kontroļu diapazonu un kalibrēšanas koeficientu parametru kartīšu svītrkodus.

Piezīme. Skenējiet tādu reaģentu parametru kartītes, kuriem nav beidzies derīguma termiņš. Programmatūra parametru kartītēs nepārbauda reaģentu derīguma termiņus. Pirms atbilstošā svītrkoda ID skenēšanas pārbaudiet parametru kartītē vai reaģentu komplektā nodrukāto derīguma termiņu.

6. Ievietojiet paraugus. Var ievietot primāros vai sekundāros paraugu stobriņus, un minimālais parauga tilpums ir atkarīgs no stobriņa veida un lieluma. Detalizētāku informāciju skatiet nodaļā “Izmantojamie paraugu stobriņi”.
7. Izveidojiet darba uzdevumu. Darba uzdevumu var izveidot trīs veidos:
 - Izmantojot paraugu redaktoru, pirms paraugu statīva ievietošanas aparātā cobas® x 480 (poga “Editor” pa labi no galvenās izvēlnes). Ja nepieciešams, darba uzdevumus var saglabāt, rediģēt un ielādēt atkārtoti. Izvēloties nepieciešamos rezultātus, atlasiet “HCV”.
 - Izpildot programmatūras vedņa norādījumus jaunai testēšanas izpildei un ievietojot paraugus aparātā cobas® x 480, kad tas tiek prasīts. Paraugu svītrkodi tiek skenēti automātiski, un katram paraugam ir jādefinē nepieciešamie rezultāti. Izvēloties nepieciešamos rezultātus, atlasiet “HCV”.
 - Izmantojot iestādes LIS sistēmu.

Detalizētāku informāciju skatiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā. Ievietojiet paraugus un pēc nepieciešamības definējiet/atlasiet darba uzdevumu vai arī izmantojiet LIS.

8. Ievietojiet palīgmateriālus atbilstoši programmatūras vedņa norādījumiem. Neievietojiet atsevišķus uzgaļus daļēji izmantotā uzgaļu statīvā un neizņemiet tos, jo programmatūra seko atlikušo uzgaļu skaitam. Ja statīvā nepietiek uzgaļu testēšanas izpildes turpināšanai, programmatūra par to brīdina lietotāju.

9. Ievietojiet reaģentus.

Ievietojiet paraugu sagatavošanas reaģentus tvertnēs ar svītrkodiem. Ir pieejamas divu lielumu reaģentu tvertnes: 200 ml un 50 ml. Izpildiet programmatūras vedņa norādījumus, lai atlasītu atbilstošo reaģentu tvertni lielumu. Reaģentu tvertni svītrkodiem jābūt vēršot pret turētāja labo pusi. Lai ievietotu paraugu sagatavošanas reaģentus, izmantojiet metodi “skenēt–skenēt–ieliet–ievietot”:

- Ieskenējiet reaģenta pudeles svītrkodu.
- Ieskenējiet reaģenta tvertnes svītrkodu.
- Ielejiet reaģentu tvertnē.
- Ievietojiet papildīto reaģenta tvertni tai paredzētajā reaģentu turētāja pozīcijā.

Piezīme. Sistēmai cobas® 4800 ir iekšējs pulkstenis, kas uzrauga, cik ilgi reaģenti atrodas sistēmā. Pēc LYS 2 vai WB ieskenēšanas ir dota 1 stunda laika, lai pabeigtu ievietošanas procesu un noklikšķinātu uz pogas “Start”. Atpakaļskaitīšanas taimeris tiek rādīts cilnē “Workplace”. Ja sistēmas taimera laiks ir beidzies, sistēma neļauj sākt testēšanas izpildi.

Piezīme. Lai nodrošinātu pareizu MGP pārņemšanu, ievietojiet MGP flakonu vorteksā vai enerģiski sakratiet to tieši pirms satura pārvietošanas uz reaģenta tvertni.

10. Ievietojiet amplifikācijas/noteikšanas reaģentu flakonus (HCV MMX R2, MMX R1 un RNA QS), kontroļu flakonus (HBV/HCV/HIV-1 L(+)/C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)/C un (–) C) un ģenētisko reaģentu flakonus (pēc nepieciešamības P2 un SD2) tieši reaģentu turētājā.

Piezīme. Lai nepieļautu nevajadzīgu izpildes priekšlaicīgu pārtraukšanu un piesārņojumu, viegli uzsitiet pa reaģentu flakoniem, lai tajos neveidotos burbuļi/šķidruma plēvītes. Kontroles ir jāatver, sākot ar tām, kas atrodas jums tuvāk (no 24. pozīcijas līdz 1. pozīcijai). Pēc darbībām ar pozitīvajām kontrolēm nomainiet laboratorijas cimdus.

11. Sāciet paraugu sagatavošanas izpildi. Pēc sekmīgas paraugu sagatavošanas izpildes kļūst pieejamas pogas “Sample Preparation results” un “Unload”. Ja nepieciešams, nospiediet pogu “Sample Preparation results”, lai pārskatītu rezultātus, un pēc tam nospiediet pogu “Unload”, lai izņemtu plašu turētājus. Varat arī uzreiz nospiegt pogu “Unload”, lai izņemtu plašu turētāju, nepārskatot rezultātus. Skatiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācību.
12. Pēc mikrotitrēšanas plates izņemšanas izpildiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā sniegtos norādījumus par plates izolāciju un pārvietošanu uz analizatoru cobas® z 480.
13. Ievietojiet mikrotitrēšanas plati analizatorā un sāciet amplifikācijas un noteikšanas izpildi, kā norādīts sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā.

Piezīme. Sistēmai cobas® 4800 ir iekšējs pulkstenis, kas uzrauga, cik ilgs laiks pagājis kopš sagatavoto paraugu pievienošanas aktivizētajam Master Mix reaģentam. Amplificēšana un noteikšana ir jāpabeidz, cik drīz vien iespējams, un ne vēlāk kā 40 minūtes pēc izpildes pabeigšanas aparātā cobas® x 480. Atpakaļskaitīšanas taimeris tiek rādīts cilnē “Workplace”. Ja taimera laiks ir pagājis, sistēma priekšlaikus pārtrauc izpildi.

14. Izņemiet paraugus, izmantotos reaģentus un dziļo bedrīšu plati, kā norādīts sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā.
15. Kad amplifikācijas un noteikšanas izpilde ir pabeigta, izpildiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā sniegtos norādījumus par rezultātu pārskatīšanu un akceptēšanu.
16. Ja strādājat ar LIS, nosūtiet rezultātus uz LIS.
17. Lai izņemtu mikrotitrēšanas plati no analizatora cobas® z 480, izpildiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja pamācībā sniegtos norādījumus.

Rezultāti

Sistēma **cobas**® 4800 automātiski nosaka HCV RNS koncentrāciju paraugos un kontrolēs. HCV RNS koncentrācija tiek izteikta starptautiskajās vienībās vienā mililitrā (IU/ml).

Kvalitātes kontrole un rezultātu derīgums

- Katrā testēšanas izpildē tiek apstrādāta viena negatīvā kontrole (–) C un divas pozitīvās kontroles — zemā pozitīvā kontrole HBV/HCV/HIV-1 L(+)C un augstā pozitīvā kontrole HBV/HCV/HIV-1 H(+)C.
- Pārbaudiet testēšanas izpildes derīgumu **cobas**® 4800 programmatūrā un/vai atskaitē.
- cobas**® 4800 programmatūra rezultātus automātiski apzīmē kā nederīgus, pamatojoties uz negatīvo un pozitīvo kontroļu kļūdām.

Kontroles rezultātu interpretēšana

1. tab. Kontroles rezultātu interpretēšana negatīvajām un pozitīvajām kontrolēm

Negatīvā kontrole	Rezultāts	Interpretācija
(–) C	Target Not Detected	Kontrole ir derīga. HCV RNS nav noteikta.
	Invalid	Nederīgs rezultāts vai arī aprēķinātais negatīvās kontroles titrs nav negatīvs.
Pozitīvā kontrole	Rezultāts	Interpretācija
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	Titer	Kontrole ir derīga. Aprēķinātais titrs ietilpst kontroles diapazonā.
	Invalid	Nederīgs rezultāts vai arī aprēķinātais zemās pozitīvās kontroles titrs neietilpst norādītajā diapazonā.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	Titer	Kontrole ir derīga. Aprēķinātais titrs ietilpst kontroles diapazonā.
	Invalid	Nederīgs rezultāts vai arī aprēķinātais augstās pozitīvās kontroles titrs neietilpst norādītajā diapazonā.

Rezultātu interpretācija

Piezīme. Visu testu un testēšanas izpildes derīgumu nosaka cobas® 4800 programmatūra.

Piezīme. Derīgā testēšanas izpildē var būt gan derīgi, gan nederīgi paraugu rezultāti.

Derīgas testēšanas izpildes testu rezultāti tiek interpretēti atbilstoši 2. tab. sniegtajam aprakstam.

2. tab. Mērķa rezultāti atsevišķu mērķa rezultātu interpretēšanai

cobas® HCV	Rezultātu atskaite un interpretēšana
Target Not Detected	HCV RNS nav noteikta. Rezultāts atskaitē: "HCV not detected" (HCV nav konstatēts).
< Titer Min	Aprēķinātais titrs ir zem testa kvantitatīvās analīzes apakšējās robežas (KAApR). Rezultāts atskaitē: "HCV detected, less than (Titer Min)" (HCV ir konstatēts mazāk par [minimālais titrs]). Minimālais titrs = 1,50E+01 IU/ml (400 µl) Minimālais titrs = 2,50E+01 IU/ml (200 µl)
Titer	Aprēķinātais titrs ietilpst testa lineārajā diapazonā — lielāks vai vienāds ar minimālo titru un mazāks vai vienāds ar maksimālo titru. Rezultāts atskaitē: "(Titer) of HCV detected" (Konstatēts HCV: [titrs]).
> Titer Max ^a	Aprēķinātais titrs ir virs testa kvantitatīvās analīzes augšējās robežas (KAAuR). Rezultāts atskaitē: "HCV detected, greater than (Titer Max)" (HCV ir konstatēts vairāk par [maksimālais titrs]). Maksimālais titrs = 1,00E+08 IU/ml (400 µl un 200 µl)

^a Parauga rezultāts "> Titer Max" attiecas uz HCV pozitīviem paraugiem, kas noteikti ar titriem, kuri pārsniedz kvantitatīvās analīzes augšējo robežu (KAAuR). Ja nepieciešams iegūt kvantitatīvu rezultātu, sākotnējais paraugs ir jāatšķaida ar HCV negatīvu EDTA plazmu vai serumu (atkarībā no sākotnējā parauga veida) un tests ir jāatkārto. Reiziniet iegūto rezultātu ar atšķaidīšanas koeficientu.

Ja HCV infekcijas diagnosticēšanai tiek izmantotas tādas kvalitatīvas reālā laika PQR analīzes ar augstu jutību kā cobas® HCV tests, neaktīvas un aktīvas HCV infekcijas atšķiršanai ir jāizmanto 15 IU/ml robežvērtība. Ja tiek apsvērta pretvīrusu terapija, ir jāizvērtē HCV RNS robežvērtība kopā ar citiem marķieriem, kas norāda uz aktīvu aknu slimību (piemēram, ALT) (izmantotās literatūra: *EASL treatment guidelines*).

Rezultātu karodziņu saraksts

Šajā tabulā ir uzskaitīti visi karodziņi, kas attiecas uz rezultātu interpretāciju.

3. tab. Karodziņu saraksts

Karodziņa kods	Apraksts	Ieteicamā darbība
R4800	Mērķis nav derīgs aprēķinu kļūdas dēļ.	Mērķis nav derīgs aprēķinu kļūdas dēļ. 1. Atkārtojiet parauga testa izpildi. 2. Ja problēma netiek novērsta, sazinieties ar Roche klientu apkalpošanas dienestu.
R4801	Kvantitatīvās analīzes standarts nav derīgs.	Parauga kvantitatīvās analīzes standarts nav derīgs. 1. Atkārtojiet parauga testa izpildi. 2. Ja problēma netiek novērsta, sazinieties ar Roche klientu apkalpošanas dienestu.
R4802	Ārējā kontrole nav derīga.	Ārējā kontrole nav derīga. ^a 1. Atkārtojiet visu testēšanas izpildi ar jauniem reaģentiem. 2. Ja problēma netiek novērsta, sazinieties ar Roche klientu apkalpošanas dienestu.
R4803	Kvantitatīvās analīzes standarts nav derīgs.	Ārējās kontroles kvantitatīvās analīzes standarts nav derīgs. 1. Atkārtojiet visu testēšanas izpildi ar jauniem reaģentiem. 2. Ja problēma netiek novērsta, sazinieties ar Roche klientu apkalpošanas dienestu.
R4804	Ārējā kontrole ir ārpus diapazona.	Ārējā kontrole ir ārpus diapazona. ^b 1. Atkārtojiet visu testēšanas izpildi ar jauniem reaģentiem. 2. Ja problēma netiek novērsta, sazinieties ar Roche klientu apkalpošanas dienestu.
X3	Kļūda. Konstatēts sabiezējums. Paraugs netika apstrādāts.	Pārliedzinieties, vai paraugi tika sagatavoti, kā norādīts darbplūsmas aprakstā. 1. Pārbaudiet, vai paraugā nav sabiezējumu. 2. Atkārtojiet parauga testa izpildi.
X4	Kļūda. Radās pipetēšanas kļūda. Paraugs netika apstrādāts.	Visticamākais iemesls ir nepietiekams parauga apjoms vai mehāniska kļūda pipetēšanas laikā. 1. Pārliedzinieties, vai parauga apjoms ir pietiekams. 2. Pārbaudiet, vai uzgaļu izbīdīšanas plate ir novietota pareizi. 3. Atkārtojiet parauga testa izpildi.

^a Šis ir parauga karodziņš, un tas tiek rādīts, ja testēšanas izpildes ārējā kontrole tiek apzīmēta kā nederīga.

^b Šis karodziņš attiecas uz visiem scenārijiem, kuros ārējā kontrole ir nederīga (mērķa konstatēšana vai titrs).

Piezīme. Informāciju par visiem sistēmas karodziņiem skatiet sistēmas cobas® 4800 lietotāja rokasgrāmatā.

Procedūras ierobežojumi

1. **cobas®** HCV tests ir novērtēti lietošanai tikai kopā ar **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas®** 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas®** 4800 System Lysis Kit 2, **cobas®** 4800 System Wash Buffer Kit un **cobas®** 4800 System Specimen Diluent 2.
2. Rezultātu ticamība ir atkarīga no pareizas paraugu paņemšanas, transportēšanas, glabāšanas un apstrādes. Ievērojiet šajā lietošanas pamācības dokumentā (saukts arī par iepakojumam ieliktni) un sistēmas **cobas®** 4800 lietotāja pamācībā aprakstītās procedūras.
3. Šis tests ir apstiprināts lietošanai tikai ar EDTA plazmu un serumu. Testējot citu veidu paraugus, var tikt iegūti neprecīzi rezultāti.
4. HCV RNS kvantitatīvā analīze ir atkarīga no paraugos esošo vīrusu daļiņu skaita, un to var ietekmēt paraugu ņemšanas metodes, ar pacientiem saistīti faktori (t.i., vecums, simptomu esamība) un/vai infekcijas stadija.
5. Lai gan reti, tomēr mutācijas augsti konservatīvajos vīrusa genoma apgabalos, ko pārbauda **cobas®** HCV tests, var ietekmēt praimeru un/vai zonžu saistīšanos, kā rezultātā tiek noteikta pārāk zema vīrusa kvantitāte vai arī vīrusa esamība netiek noteikta.
6. Testa prognozētā vērtība ir atkarīga no slimības izplatības attiecīgajā populācijā.
7. Enzīma AmpErase pievienošana **cobas®** HCV Master Mix nodrošina mērķa nukleīnskābes selektīvo amplifikāciju. Tomēr, lai izvairītos no reaģentu un amplifikācijas maisījumu piesārņošanas, jāievēro labas laboratorijas prakses noteikumi, kā arī rūpīgi jāizpilda šajā lietošanas pamācības dokumentā aprakstītās procedūras.
8. Šo produktu drīkst izmantot tikai personāls, kas apmācīts lietot PQR metodes un sistēmu **cobas®** 4800.
9. Lietošanai ar šo produktu ir apstiprināts tikai aparāts **cobas®** x 480 un analizators **cobas®** z 480. Kopā ar šo produktu nedrīkst izmantot nekādus citus paraugu sagatavošanas aparātus vai PQR sistēmas.
10. Tā kā tehnoloģijām ir raksturīgas atšķirības, lietotājiem laboratorijā ieteicams veikt metožu korelācijas izpēti pirms pārejas no vienas tehnoloģijas uz citu, lai noteiktu tehnoloģiju atšķirības. Lietotājiem jāievēro viņu specifiskās politikas/procedūras.
11. Krusteniskais piesārņojums var izraisīt kļūdaini pozitīvus rezultātus. Neklīniskā pētījumā noteiktais **cobas®** HCV testa paraugu savstarpējā krusteniskā piesārņojuma rādītājs ir 0,0%. Testēšanas izpilžu savstarpējs krusteniskais piesārņojums nav novērots.
12. **cobas®** HCV testu nav paredzēts lietot kā skrīninga testu, lai noteiktu HCV esamību asinīs vai asins produktos.

Neklīniskās veiktspējas izvērtējums

Galvenie veiktspējas rādītāji

Noteikšanas robeža (LoD)

PVO starptautiskais standarts

cobas® HCV testa noteikšanas robeža (*Limit of Detection*) tika noskaidrota, analizējot B hepatīta vīrusa DNS nukleīnskābju amplifikācijas tehnoloģijas A genotipa testu PVO starptautiskā standarta (PVO 2. starptautiskais standarts), kas iegūts no NIBSC, sērijveida atšķaidījumus HBV negatīvā cilvēka EDTA plazmā vai serumā, izmantojot 400 µl un 200 µl paraugu apstrādes apjomu. Tika testēti 6 koncentrācijas līmeņu paneļi, kā arī negatīvā kontrole, vairākiem lietotājiem vairākas dienas veicot vairākas testēšanas izpildes ar trim **cobas® HCV** testa reaģentu partijām un vairākām iekārtām.

4. tab. – 7. tab. parāda rezultātus EDTA plazmai un serumam abiem paraugu apstrādes tilpumiem. Pētījums parāda, ka **cobas® HCV** tests noteica HCV RNS pie koncentrācijas 9,2 IU/ml EDTA plazmā un 7,6 IU/ml serumā ar sakritības pakāpi $\geq 95\%$, salīdzinot ar PROBIT analīzi, 400 µl paraugu apstrādes tilpumam un pie koncentrācijas 15,2 IU/ml EDTA plazmā un 15,3 IU/ml serumā ar sakritības pakāpi $\geq 95\%$, salīdzinot ar PROBIT analīzi, 200 µl paraugu apstrādes tilpumam.

4. tab. Noteikšanas robeža EDTA plazmā (400 µl)

Ievades titra koncentrācija (HCV RNS IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe
42,0	125	125	100,0%
21,0	124	124	100,0%
15,0	125	123	98,4%
9,0	124	117	94,4%
5,0	126	103	81,8%
3,0	125	80	64,0%
0,0	36	0	0,0%
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	9,2 IU/ml 95% ticamības diapazons: 7,8–11,5 IU/ml		

5. tab. Noteikšanas robeža serumā (400 µl)

Ievades titra koncentrācija (HCV RNS IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe
42,0	125	125	100,0%
21,0	126	126	100,0%
15,0	126	126	100,0%
9,0	126	120	95,2%
5,0	126	110	87,3%
3,0	126	86	68,3%
0,0	36	0	0,0%
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	7,6 IU/ml 95% ticamības diapazons: 6,5–9,5 IU/ml		

6. tab. Noteikšanas robeža EDTA plazmā (200 µl)

levades titra koncentrācija (HCV RNS IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe
60,0	126	126	100,0%
45,0	125	125	100,0%
25,0	125	125	100,0%
18,0	124	119	96,0%
10,0	126	106	84,1%
5,0	124	69	55,7%
0,0	36	0	0,0%
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	15,2 IU/ml 95% ticamības diapazons: 13,1–18,5 IU/ml		

7. tab. Noteikšanas robeža serumā (200 µl)

levades titra koncentrācija (HCV RNS IU/ml)	Derīgo atkārtojumu skaits	Pozitīvo rezultātu skaits	Sakritības pakāpe
60,0	126	126	100,0%
45,0	126	126	100,0%
25,0	126	123	97,6%
18,0	126	125	99,2%
10,0	126	106	84,1%
5,0	125	73	58,4%
0,0	36	0	0,0%
PROBIT LoD ar 95% sakritības pakāpi	15,3 IU/ml 95% ticamības diapazons: 13,1–18,7 IU/ml		

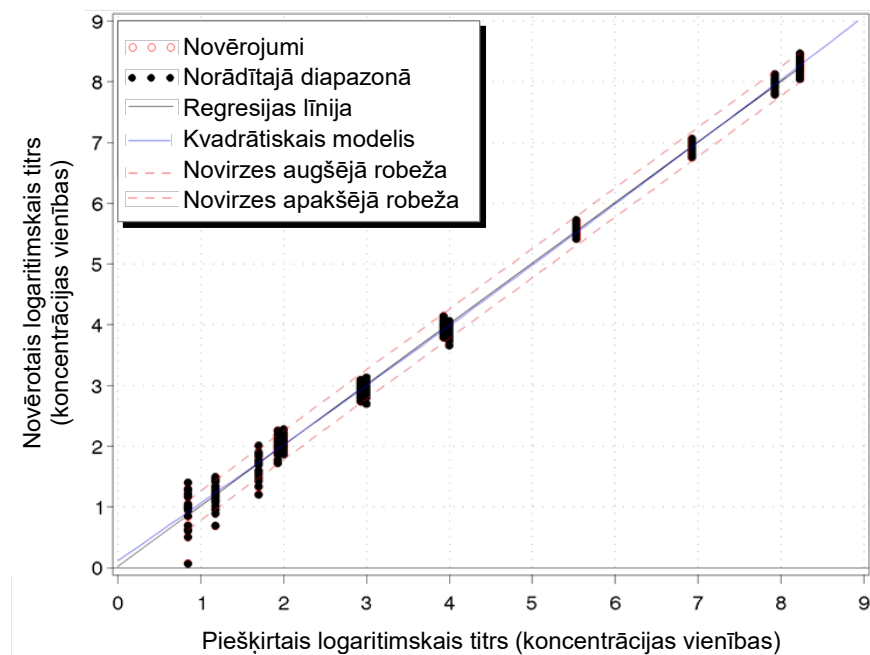
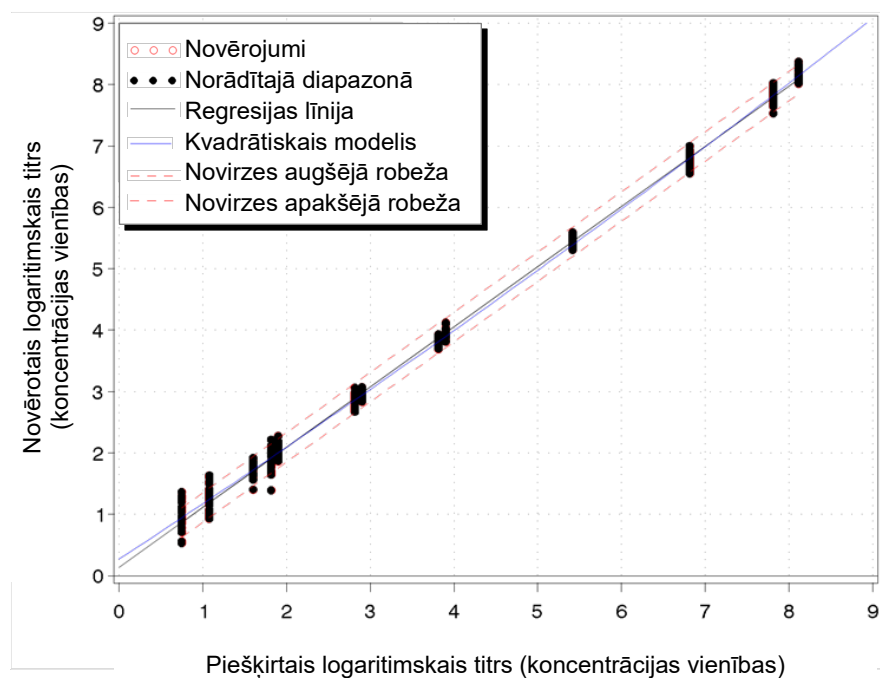
Lineārais diapazons

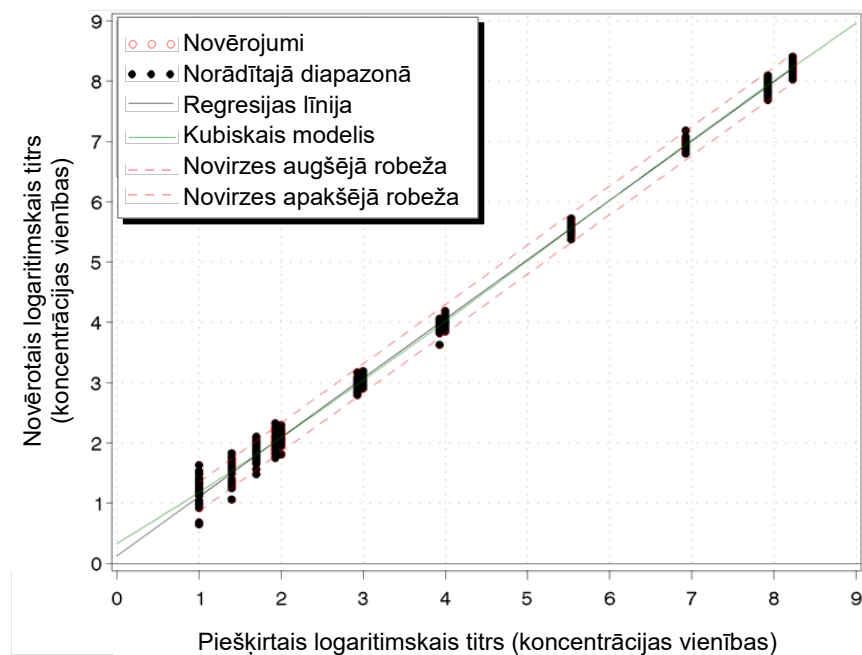
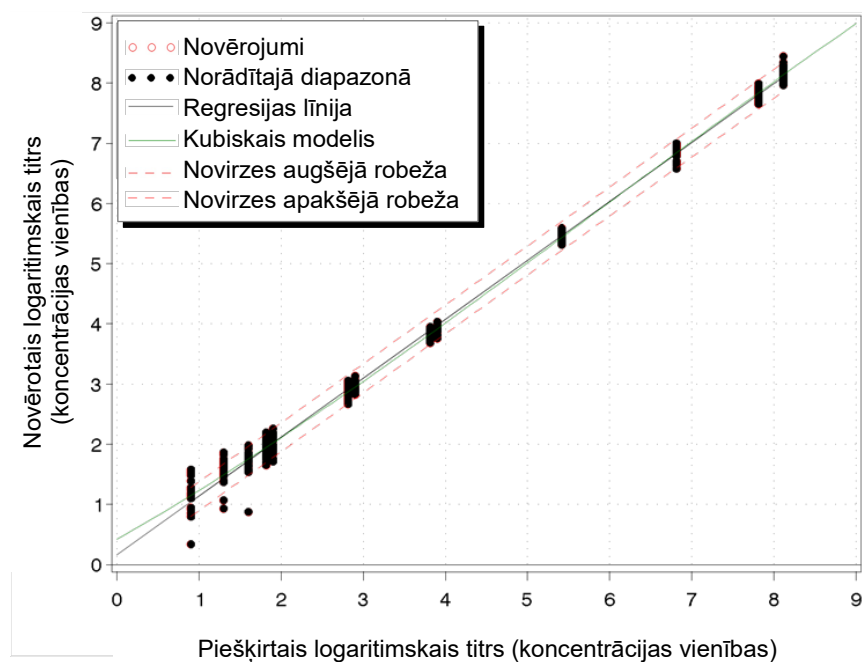
cobas® HCV linearitāte tika noteikta, analizējot atšķaidījumu sēriju, kas sastāvēja no 13 paneļa elementiem ar dominējošu HCV genotipu (GT 1a), aptverot testa lineāro diapazonu. Paneļa elementi ar augstu titru tika sagatavoti no augsta titra aizsargātas RNS (arRNS) rezerves standartšķīduma, bet paneļa elementi ar zemu titru tika sagatavoti no klīniskā parauga (KP). Linearitātes panelis tika veidots tā, lai abiem materiālu avotiem būtu aptuveni 2 log₁₀ titru sakritība.

Izmantojot 400 µl paraugu apstrādes tilpumu, **cobas® HCV** tests EDTA plazmai un serumam ir lineārs no 15,0 IU/ml līdz 1,0E+08 IU/ml, un maksimālā novirze no atbilstošākās nelineārās regresijas ir mazāka par ±0,08 log₁₀. Visā lineārajā diapazonā testa precizitāte iekļāvās ±0,20 log₁₀ EDTA plazmai un ±0,23 log₁₀ serumam.

Izmantojot 200 µl paraugu apstrādes tilpumu, **cobas® HCV** tests EDTA plazmai un serumam ir lineārs no 25 IU/ml līdz 1,0E+08 IU/ml, un maksimālā novirze no atbilstošākās nelineārās regresijas ir mazāka par ±0,09 log₁₀. Visā lineārajā diapazonā testa precizitāte iekļāvās ±0,20 log₁₀ EDTA plazmai un ±0,25 log₁₀ serumam.

Iegūtie rezultāti ir sniegti 2. att. – 5. att.

2. att. Linearitāte EDTA plazmā (400 µl)**3. att.** Linearitāte serumā (400 µl)

4. att. Linearitāte EDTA plazmā (200 µl)**5. att.** Linearitāte serumā (200 µl)

Precizitāte laboratorijas ietvaros

cobas® HCV testa precizitāte tika noteikta, analizējot klīnisko HCV (genotipa 1a) paraugu (KP) un aizsargātas RNS HCV (arRNS) HCV negatīvā EDTA plazmā un serumā seriālos atšķaidījumus. 5 atšķaidījuma līmeņiem katram līmenim, matricai un paraugu apstrādes tilpumam tika testēti 72 atkārtējumi, 3 lietotājiem 12 dienu laikā veicot analīzes ar 3 **cobas® HCV** reaģentu partijām un 2 aparātiem. Katram paraugam tika veikta visa **cobas® HCV** testa procedūra sistēmā **cobas® 4800**. Tāpēc šeit norādītā precizitāte atspoguļo visus testēšanas procedūras aspektus. Rezultāti ir parādīti 8. tab. – 11. tab.

cobas® HCV tests uzrādīja augstu precizitāti trim reaģentu partijām, kas tika testētas koncentrācijas diapazonā no $1,0\text{E}+03$ IU/ml līdz $1,0\text{E}+08$ IU/ml gan 200 µl, gan 400 µl paraugu apstrādes tilpumam.

8. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (EDTA plazmas paraugi, paraugu apstrādes tilpums 400 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Norādītā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	EDTA plazma			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
$1,0\text{E}+08$	$8,5\text{E}+07$	arRNS	0,05	0,06	0,05	0,06
$1,0\text{E}+07$	$8,5\text{E}+06$	arRNS	0,06	0,06	0,06	0,06
$4,0\text{E}+05$	$3,4\text{E}+05$	arRNS	0,06	0,05	0,06	0,06
$1,0\text{E}+04$	$9,9\text{E}+03$	KP	0,10	0,10	0,10	0,10
$1,0\text{E}+03$	$9,9\text{E}+02$	KP	0,09	0,08	0,07	0,08

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot $\log_{10}$ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

9. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (seruma paraugi, paraugu apstrādes tilpums 400 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Norādītā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	Serums			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
$1,0\text{E}+08$	$6,5\text{E}+07$	arRNS	0,07	0,12	0,14	0,12
$1,0\text{E}+07$	$6,5\text{E}+06$	arRNS	0,07	0,07	0,09	0,08
$4,0\text{E}+05$	$2,6\text{E}+05$	arRNS	0,07	0,06	0,07	0,07
$1,0\text{E}+04$	$7,9\text{E}+03$	KP	0,07	0,05	0,08	0,07
$1,0\text{E}+03$	$7,9\text{E}+02$	KP	0,07	0,05	0,06	0,06

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot $\log_{10}$ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

10. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (EDTA plazma, paraugu apstrādes tilpums 200 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Norādītā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	EDTA plazma			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
1,0E+08	8,5E+07	arRNS	0,07	0,09	0,06	0,07
1,0E+07	8,5E+06	arRNS	0,05	0,05	0,05	0,05
4,0E+05	3,4E+05	arRNS	0,04	0,05	0,07	0,05
1,0E+04	9,9E+03	KP	0,06	0,06	0,07	0,06
1,0E+03	9,9E+02	KP	0,06	0,07	0,05	0,06

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot log₁₀ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

11. tab. cobas® HCV testa precizitāte laboratorijas ietvaros (serums, paraugu apstrādes tilpums 200 µl)*

Nominālā koncentrācija (IU/ml)	Norādītā koncentrācija (IU/ml)	Avota materiāls	Serums			
			1. partija	2. partija	3. partija	Visas partijas
			SN	SN	SN	Kopējā SN
1,0E+08	6,5E+07	arRNS	0,05	0,06	0,06	0,06
1,0E+07	6,5E+06	arRNS	0,07	0,07	0,05	0,06
4,0E+05	2,6E+05	arRNS	0,08	0,05	0,07	0,07
1,0E+04	7,9E+03	KP	0,04	0,04	0,04	0,04
1,0E+03	7,9E+02	KP	0,04	0,06	0,05	0,05

* Titra dati tiek uzskatīti par logaritmiskajam normālajam sadalījumam atbilstošiem un ir analizēti, ievērojot log₁₀ transformāciju. Standartnovirzes (SN) kolonnās norādīta logaritmiski transformētā titra kopsumma katrai no trim reaģentu partijām.

Genotipa pārbaude

cobas® HCV testa veikspēja HCV genotipiem tika novērtēta, izmantojot šādas metodes:

- Noteikšanas robežas pārbaude genotipiem no 1b līdz 6.
- Linearitātes pārbaude genotipiem no 1b līdz 6.

Noteikšanas robežas pārbaude genotipiem no 1b līdz 6

Sešu dažādu genotipu (1b, 2, 3, 4, 5, 6) HCV RNS klīniskie paraugi tika atšķaidīti EDTA plazmā un serumā līdz EDTA plazmas LoD koncentrācijai, kas atbilst dominējošajam genotipam (HCV GT 1a), pamatojoties uz 95% sakritības pakāpes LoD analīzi (15,0 IU/ml). Sakritības pakāpes analīze tika veikta ar 42 katra genotipa un parauga matricas atkārtojumiem. Šie rezultāti apliecina, ka **cobas®** HCV tests noteica HCV ar HCV genotipiem 1b, 2, 3, 4, 5 un 6 un koncentrāciju 15 IU/ml, un augšējā vienaspusējā 95% ticamības līmeņa intervāls ir lielāks par sagaidāmo 95% sakritības pakāpi.

12. tab. HCV genotipu 1b–6 LoD pārbaude 400 µl EDTA plazmas

Genotips	Sakritības pakāpe	Augšējais vienaspusējais 95% ticamības intervāls
GT 1b	95,2%	99,1%
GT 2	100,0%	100,0%
GT 3	100,0%	100,0%
GT 4	100,0%	100,0%
GT 5	100,0%	100,0%
GT 6	97,6%	99,9%

13. tab. HCV genotipu 1b–6 LoD pārbaude 400 µl seruma

Genotips	Sakritības pakāpe	Augšējais vienaspusējais 95% ticamības intervāls
GT 1b	100,0%	100,0%
GT 2	100,0%	100,0%
GT 3	100,0%	100,0%
GT 4	100,0%	100,0%
GT 5	100,0%	100,0%
GT 6	100,0%	100,0%

Lineārā diapazona pārbaude genotipiem 1b–6

Atšķaidījumu sērija, kas tika izmantota **cobas®** HCV genotipu linearitātes pētījuma pārbaudei, sastāvēja no 9 paneļa elementiem, kuri aptvēra paredzēto lineāro diapazonu. Paneļa elementi ar augstu titru tika sagatavoti no augsta titra ar RNS rezerves standartšķīduma, bet paneļa elementi ar zemu titru tika sagatavoti no augsta titra klīniskā parauga (KP). Linearitātes panelis tika veidots tā, lai abiem materiālu avotiem būtu vismaz 2 log₁₀ titru sakritība. **cobas®** HCV lineārais diapazons ir no KAApR (15,0 IU/ml paraugu apstrādes tilpumam 400 µl) līdz KAAuR (1,0E+08 IU/ml), un tajā ietilpst vismaz divi medicīnisku lēmumu pieņemšanas punkti. EDTA plazmā katram līmenim tika testēti 12 atkārtojumi.

cobas® HCV lineārais diapazons tika pārbaudīts visiem sešiem genotipiem (1b, 2, 3, 4, 5 un 6). Maksimālā novirze starp lineāro regresiju un atbilstošāko nelineāro regresiju bija vienāda ar vai mazāka par 0,14 log₁₀.

Analītiskais specifiskums

cobas® HCV analītiskais specifiskums tika novērtēts, atšķaidot patogēnu paneli (14. tab.) ar HCV RNS pozitīvu un HCV RNS negatīvu EDTA plazmu. Patogēni tika pievienoti negatīvai EDTA plazmai un testēti ar HCV RNS un bez tās. Ar **cobas®** HCV tika iegūti negatīvi rezultāti visiem patogēnu paraugiem bez HCV mērķa un pozitīvi rezultāti — visiem patogēnu paraugiem ar HCV mērķi. Turklāt visu HCV pozitīvo paraugu, kuri saturēja potenciāli krusteniski reaģējošus organismus, vidējais log₁₀ titrs bija ±0,09 log₁₀ robežās no attiecīgās kontroles ar pozitīvu piedevu vidējā log₁₀ titra.

14. tab. Patogēni, kuriem pārbaudīta krusteniskā reakcija

Vīrusi		Baktērijas	Raugs
Adenovīrusa 5. tips	Herpes Simplex vīrusa 1. un 2. tips	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovīruss	Cilvēka papilomas vīruss	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Denges vīrusa 1., 2., 3. un 4. tips	A tipa gripas vīruss		
Epšteina–Barra vīruss	Austrālijas (Murray Valley) encefalīta vīruss		
Ērču encefalīta (FSME) vīruss (HYPR celms)	Sentluisas encefalīta vīruss		
A hepatīta vīruss	Varicella zoster vīruss		
B hepatīta vīruss	Rietumnīlas vīruss		
Cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tips	Dzeltenā drudža vīruss		
Cilvēka T šūnu limfotropā vīrusa 1. un 2. tips	Zikas vīruss		
Cilvēka herpes vīrusa 6. tips	Usutu vīruss		

Analītiskais specifiskums — traucējošas vielas

Tika testēti paraugi ar paaugstinātu triglicerīdu (27,9–29,0 g/l), konjugētā bilirubīna (0,18–0,22 g/l), nekonjugētā bilirubīna (0,19–0,2 g/l), albumīna (57,8–60,6 g/l), hemoglobīna (1,8–2,3 g/l) un cilvēka DNS (2 mg/l) līmeni gan HCV RNS klātbūtnē, gan bez tās. Tika konstatēts, ka pārbaudītās vielas netraucē **cobas®** HCV testa veikspējai. Tika testēta arī autoimūno slimību sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SLE), reimatoidālā artrīta (RA) un antinukleāro antivielu (ANA) marķieru klātbūtne.

Papildus tika testētas 15. tab. norādītās zāļu kombinācijas ar trīskāršu C_{max} koncentrāciju HCV RNS klātbūtnē un bez tās.

Neviena no iespējami traucējošajām vielām neietekmēja testa veikspēju. Ar **cobas®** HCV testu visiem paraugiem bez HCV mērķa tika iegūti negatīvi rezultāti un visiem paraugiem ar HCV mērķi — pozitīvi rezultāti. Turklāt visu HCV pozitīvo paraugu, kuri saturēja iespējami traucējošas vielas, vidējais $\log_{10}$ titrs bija $\pm 0,04 \log_{10}$ robežās no attiecīgās kontroles ar pozitīvu piedevu vidējā $\log_{10}$ titra.

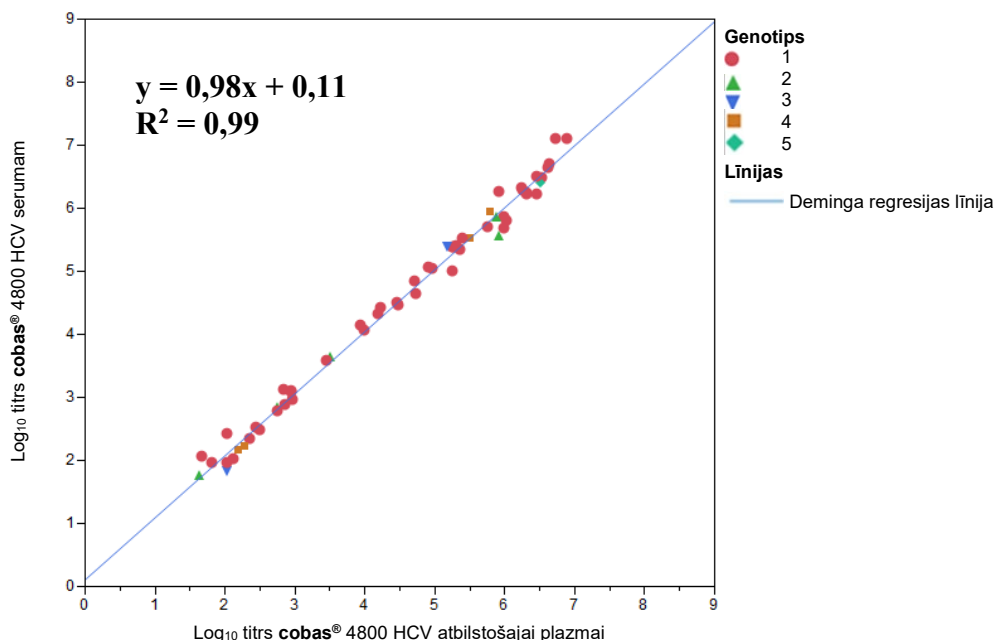
15. tab. Zāļu kombinācijas, kurām pārbaudīta traucējoša ietekme uz HCV RNS kvantitatīvo analīzi ar **cobas® HCV** testu

Zāļu klase	Ģenēriskais zāļu nosaukums	
Imūnmodulatori	Peginterferons α-2a	Ribavīrīns
	Peginterferons α-2b	
HIV iekļuves inhibitori	Maravīroks	
HIV integrāzes inhibitori	Elvitegravīrs/kobicistats	Raltegravīrs
Nenuklozīdie HIV apgrieztās transkriptāzes inhibitori	Efavīrenzs	Nevirapīns
	Etravīrīns	Rilpivirīns
HIV proteāzes inhibitori	Atazanavīrs	Nelfinavīrs
	Darunavīrs	Ritonavīrs
	Fosamprenavīrs	Sakvinavīrs
	Lopinavīrs	Tipranavīrs
HCV proteāzes inhibitori	Boceprevīrs	Telaprevīrs
	Simeprevīrs	
Apgrieztās transkriptāzes vai DNS polimerāzes inhibitori	Abakavīrs	Ganciklovīrs
	Aciklovīrs	Lamivudīns
	Adefovīra dipivoksils	Sofosbuvīrs
	Cidofovīrs	Telbivudīns
	Emtricitabīns	Tenofovīrs
	Entekavīrs	Valganciklovīrs
	Foskarnets	Zidovudīns
Kombinācijas oportūnistisko infekciju ārstēšanai	Azitromicīns	Pirazinamīds
	Klaritromicīns	Rifabutīns
	Etambutols	Rifampicīns
	Flukonazols	Sulfametoksazols
	Izoniazīds	Trimetoprimis

Matriču līdzvērtība — EDTA plazmas un seruma salīdzinājums

Lai noteiktu matriču līdzvērtību, tika analizēti 114 EDTA plazmas un seruma paraugu pāri. 59 no šiem paraugu pāriem bija HCV pozitīvi paraugi. HCV pozitīvie paraugi saturēja 1.–5. genotipu visā lineārajā diapazonā.

Atbilstošajiem EDTA plazmas un seruma paraugiem izmērītā vidējā titra novirze bija 0,04 log₁₀ (95% ticamības intervāls: 0,00; 0,08) (6. att.).

6. att. Matriču līdzvērtības veikspēja EDTA plazmai un serumam**Visas sistēmas kļūda**

Visas sistēmas kļūdas rādītājs **cobas®** HCV testam ir noteikts, testējot 100 atkārtojumus EDTA plazmai, kurai pievienots HCV mērķis. Šie paraugi tika testēti ar aptuveni $3 \times \text{KAApR}$ (45,0 IU/ml) mērķa koncentrāciju.

Šī pētījuma rezultāti parāda, ka visi atkārtojumi bija derīgi un pozitīvi HCV mērķim. Līdz ar to visas sistēmas kļūdu daudzuma rādītājs ir 0,0%. Divpusējais 95% precīzās ticamības intervāls bija 0,0% apakšējai robežai un 3,6% augšējai robežai (0,0%: 3,6%).

Krusteniskā piesārņošana

cobas® HCV testa krusteniskās piesārņošanas rādītājs tika noteikts, testējot 230 HCV negatīvus EDTA plazmas paraugu atkārtojumus un 235 augsta titra ($1,8\text{E}+08$ IU/ml) HCV paraugu atkārtojumus. Kopā tika veiktas 5 testēšanas izpildes ar pozitīviem un negatīviem paraugiem, izmantojot šaha galdiņa konfigurāciju.

229 no 230 negatīvo paraugu atkārtojumiem bija derīgi un tika noteikti kā negatīvi, kas parāda, ka krusteniskās piesārņošanas rādītājs ir 0,0% ar vienpusējo 95% ticamības intervālu 1,3%.

Klīniskās veikspējas izvērtējums

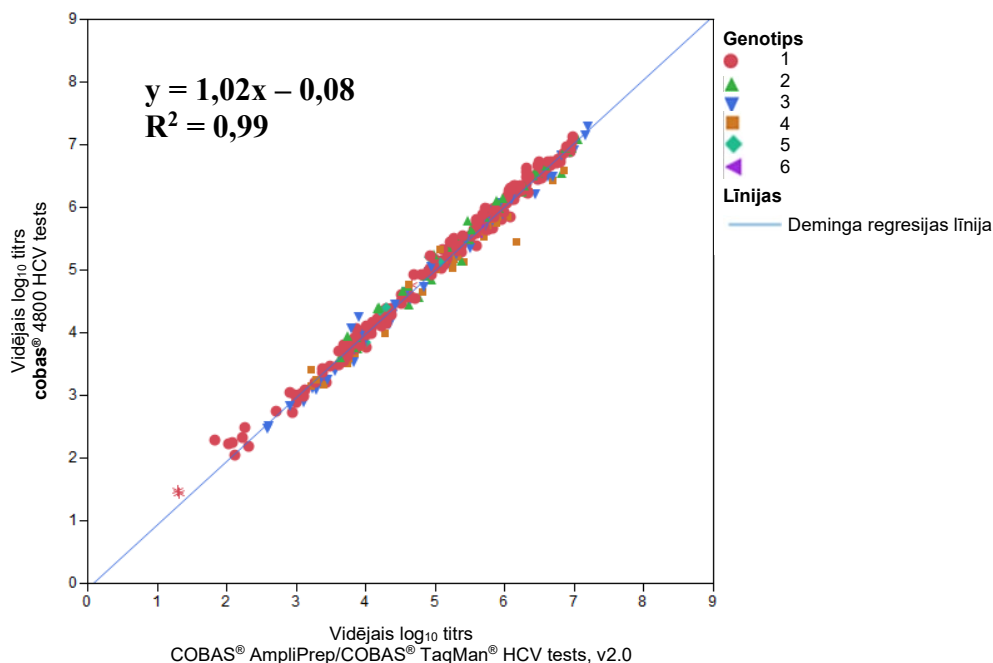
Metožu korelācija

cobas® HCV veikspējas novērtējums salīdzinājumā ar COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV kvantitatīvo testu, v2.0

cobas® HCV un **COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV** kvantitatīvā testa versijas 2.0 (**TaqMan® HCV tests, v2.0**) veikspēja tika salīdzināta, veicot ar HCV inficētu pacientu seruma un EDTA plazmas paraugu analīzes. Pēc divkārtējām analīzēm kopā bija derīgi un atradās abu testu kvantifikācijas diapazonā 176 EDTA plazmas un 176 seruma paraugi no visiem HCV genotipiem. Tika veikta Deminga regresijas analīze. Titra vidējā novirze ar abiem testiem pārbaudītajiem paraugiem bija $0,0 \log_{10}$ (95% ticamības intervāls: -0,01; 0,01).

Deminga regresijas rezultāti ir parādīti 7. att. Simbols * attēlos parāda vienu noteikšanu. Krāsa norāda genotipu.

7. att. **cobas® HCV** testa un **TaqMan® HCV** testa (v2.0) regresijas analīze EDTA plazmas un seruma paraugiem



Specifiskums

cobas® HCV specifiskums tika noteikts, analizējot HCV negatīvus EDTA plazmas un seruma paraugus no atsevišķiem donoriem. 612 atsevišķi EDTA plazmas un 613 atsevišķi seruma paraugi (kopā 1225 rezultāti) tika testēti ar trim **cobas® HCV** reaģentu partijām. 609 EDTA plazmas paraugi un 613 seruma paraugi testā bija negatīvi uz HCV RNS. Testēšanas panelī **cobas® HCV** specifiskums bija 99,5% plazmā (95% ticamības robeža: $\geq 98,7\%$) un 100,0% serumā (95% ticamības robeža: $\geq 99,5\%$).

Papildinformācija

Galvenās testa funkcijas

Parauga veids	EDTA plazma, serums
Parauga apstrādes tilpums	400 µl vai 200 µl
Analītiskā jutība	9,2 IU/ml (400 µl) 15,3 IU/ml (200 µl)
Lineārais diapazons	400 µl: 15,0 IU/ml – 1,0E+08 IU/ml 200 µl: 25,0 IU/ml – 1,0E+08 IU/ml
Specifiskums	99,5% (vienpusējais 95% ticamības intervāls: 98,7%)
Nosakāmie genotipi	HCV 1.–6. genotips

Simboli

Šie simboli tiek izmantoti Roche PQR diagnostikas produktu marķēšanai.

16. tab. Simboli, kas tiek izmantoti Roche PQR diagnostikas produktu marķēšanai

Age/DOB	Vecums vai dzimšanas datums		Ierīce nav paredzēta testēšanai pacienta tuvumā	QS IU/PCR	QS IU PQR reakcijā. Rezultātu aprēķinam izmantojiet mērvienību "kvantitatīvās analīzes standarta starptautiskās vienības PQR reakcijā".
	Papildu programmatūra		Ierīce nav paredzēta paštestēšanai	SN	Sērijas numurs
Assigned Range [copies/mL]	Piešķirtais diapazons (kopijas/mL)		Izplatītājs (Piezīme. Zērn simbola var tikt norādīta valsts/reģions.)	Site	Vieta
Assigned Range [IU/mL]	Piešķirtais diapazons (IU/mL)		Nelietot atkārtoti	Procedure Standard	Standarta procedūra
EC REP	Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā		Sieviete	STERILE EO	Sterilizēts, lietojot etilēnoksidu
	Svītrkoda datu lapa		Tikai IVD veikspējas novērtēšanai		Glabāt tumšā vietā
LOT	Partijas kods	GTIN	Globālais tirdzniecības identifikācijas numurs		Temperatūras ierobežojums
	Bioloģiskie riski		Importētājs		Testa definīcijas fails TDF
REF	Numurs katalogā	IVD	In vitro diagnostikas medicīnas ierīce		Ar šo malu uz augšu
	CE atbilstības marķējums: šī ierīce atbilst spēkā esošajām in vitro diagnostikas medicīnas ierīču CE marķējuma prasībām.	LLR	Piešķirtā diapazona apakšējā robeža	Procedure UltraSensitive	Īpaši jutīga procedūra
Collect Date	Parauga paņemšanas datums		Vīrietis	UDI	Ierīces unikālais identifikators
	Skatiet lietošanas pamācību		Ražotājs	ULR	Piešķirtā diapazona augšējā robeža
	Saturs pietiek <n> testiem	CONTROL -	Negatīvā kontrole	Urine Fill Line	Urīna uzpildīšanas robežlīnija
CONTENT	Komplekta saturs		Nav sterils	Rx Only Tikai ASV: saskaņā ar federālajiem tiesību aktiem šī ierīce tiek pārdota tikai ārstiem vai ar viņu norīkojumu.	
CONTROL	Kontrole		Pacienta vārds, uzvārds		
	Ražošanas datums		Pacienta numurs		Derīguma termiņš
	Ierīce testēšanai pacienta tuvumā		Jāatver šeit		
	Paštestēšanas ierīce	CONTROL +	Pozitīvā kontrole		
		QS copies / PCR	QS kopijas PQR reakcijā. Rezultātu aprēķinam izmantojiet mērvienību "kvantitatīvās analīzes standarta kopijas PQR reakcijā".		

Tehniskais atbalsts

Lai saņemtu tehnisko atbalstu (palīdzību), lūdzu, sazinieties ar savu vietējo filiāli:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Ražotājs

17. tab. Ražotājs



Ražots Amerikas Savienotajās Valstīs

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Ražots ASV

Preču zīmes un patenti

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

Autortiesības

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Izmantotā literatūra

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):705-714.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007;42(7):513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-1492.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1493-1499.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-965.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-355.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-1444.
12. Poordad F, McCone J, Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1195-1206.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364(13):1207-1217.
15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-2428.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878-1887.
17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877.
18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1907-1917.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):118-123.
20. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. Available at: http://www.easl.eu/_newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014.

21. Pawlotsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis.* 2003; 7:127–137.
22. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
23. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
24. 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;80:869-878.
25. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
26. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-994.
27. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumenta pārskatītās versijas

Dokumenta pārskatīšanas vēsture	
Doc Rev. 7.0 02/2024	Atjaunināta informācija par 2. līzes komplekta bīstamību. Atjaunināta saskaņoto simbolu lappuse. Pievienota nodaļa Tehniskais atbalsts. Atjaunināta nodaļa Preču zīmes un patenti (t.sk. interneta saite). Atjaunināta informācija par pašreizējiem uzņēmējiem. Pievienota informācija par ražotājvalsti. Atjaunināts cobas® preču zīmes lietojums. Pievienots simbols "Rx Only". Ja jums ir jautājumi, lūdzu, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.
Doc Rev. 8.0 08/2024	No titullapas izdzēsts simbols "Rx Only". Atjaunināta informācija par Wash Buffer Kit. Atjaunināta saskaņoto simbolu lappuse. Ja jums ir jautājumi, lūdzu, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.
Doc Rev. 9.0 10/2024	Dokuments pārstrādāts atbilstoši IVDR prasībām. Pievienota nodaļa Klīniskās veikspējas izvērtējums. Pievienota informācija par komplekta cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit paredzēto lietojumu. 14. tabulā pievienots Usutu vīruss. Ja jums ir jautājumi, lūdzu, sazinieties ar vietējo Roche pārstāvi.

Kopsavilkuma atskaiti par drošību un veikspēju var atrast, izmantojot šo saiti:
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>