

cobas[®] HBV

Kvantitatív nukleinsavteszt a cobas[®] 5800/6800/8800 rendszereken való használatra

In vitro diagnosztikai célra

cobas[®] HBV

P/N: 09040820190

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

P/N: 09040773190

cobas[®] NHP Negative Control Kit

P/N: 09051554190

Tartalomjegyzék

Rendeltetésszerű használat	4
A teszt összegzése és ismertetése	4
Reagensek és anyagok.....	6
cobas® HBV reagensek és kontrollok	6
cobas omni reagensek minta-előkészítéshez	9
A készlet tárolási követelményei	10
További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez	11
További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez	12
A szükséges eszközök és szoftverek	12
Óvintézkedések és kezelési követelmények	13
Figyelmeztetések és óvintézkedések	13
Reagensek kezelése	13
Helyes laboratóriumi gyakorlat	14
Minta levétele, szállítása és tárolása	14
Minták	14
Használati utasítás	15
Megjegyzések az eljárással kapcsolatban.....	15
A cobas® HBV futtatása a cobas® 5800 rendszeren	16
A cobas® HBV futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken.....	17
Eredmények.....	18
Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas® 5800 rendszeren	18
Kontrollok eredménye a cobas® 5800 rendszeren.....	18
Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a cobas® 6800/8800 rendszereken	18
Kontrollok jelzői a cobas® 6800/8800 rendszereken.....	19
Eredmények értelmezése	19
Eredmények értelmezése a cobas® 5800 rendszeren.....	20
Eredmények értelmezése a cobas® 6800/8800 rendszereken.....	20
Az eljárással kapcsolatos korlátozások.....	20

A nem klinikai teljesítmény értékelése	21
A cobas® 6800/8800 rendszereken történő feldolgozás legfontosabb teljesítményjellemzői	21
Kimutatási határ (LoD).....	21
Lineáris tartomány	23
Pontosság – laboratóriumon belül	25
Genotípus-meghatározás és -ellenőrzés.....	28
Specifititás.....	31
Analitikai specifititás	31
Analitikai specifititás – zavaró anyagok	32
Módszerkorreláció	33
Mátrixekvivalencia – EDTA-s plazma kontra szérum	34
Teljes rendszerhiba	34
Keresztszennyeződés	34
Klinikai teljesítmény értékelése	35
Reprodukálhatósági vizsgálat.....	35
Gyártási tételek közötti változékonyság	35
Reprodukálhatóság	37
Klinikai haszon.....	39
A vírusellenes kezelés következményének előrejelzése.....	41
Következtetés	45
Rendszerek ekvivalenciája/összehasonlítása	45
További információk	46
A teszt legfontosabb tulajdonságai	46
Szimbólumok.....	47
Technikai segítségnyújtás.....	48
Gyártó és importőr.....	48
Védjegyek és szabadalmak.....	48
Szerzői jogok	48
Hivatkozások	49
Dokumentumverzió	51

Rendeltetésszerű használat

A **cobas**® HBV egy *in vitro* nukleinsav-amplifikációs teszt a hepatitis B vírus (HBV) DNS-ének mennyiségi meghatározására HBV-vel fertőzött személyek humán EDTA-s plazmájában vagy szérumában.

A vizsgálat célja, hogy segítséget nyújtson antivirális kezelésben részt vevő, krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegek kezelésében. A teszt segítségével mind kiinduláskor, mind kezelés közben mérhetők a HBV DNS-szintjei. Ez segítséget nyújt a kezelésre adott válasz felmérésében. A **cobas**® HBV eredményeit az összes vonatkozó klinikai és laboratóriumi eredménnyel együtt kell értelmezni.

A teszt összegzése és ismertetése

Háttér

HBV a vírusos hepatitist okozó számos ismert vírus egyike. Több mint 2 milliárd HBV-fertőzésnek kitett ember van a világon, és közülük több mint 350 millió krónikusan fertőzött hordozó.¹ A HBV a májbetegségek egyik fő kórokozója az Egyesült Államokban (USA), bár az akut fertőzések száma az oltások és az egyetemes túhasználati óvintézkedések miatt csökkenően van.² Az USA-ban a HBV-fertőzés teljes előfordulási arányát 0,3–0,5%-ra becsülik, és az esetek 47–70%-a az országon kívül születetteket érinti.² Célzott szűrőprogramok viszont 15%-nál is magasabb előfordulási arányt mutattak bizonyos magas kockázatú bevándorlópopulációkban.³ A krónikus HBV-fertőzöttek esetében magas az olyan fertőzések hosszú távú szövődményeinek kockázata, mint például krónikus hepatitis, cirrózis vagy hepatocelluláris karcinóma.^{4–7} Az akut és krónikus HBV-fertőzés diagnosztikus és/vagy prognosztikus indikátoraiként gyakran szerológiai markereket használnak.⁸ A CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) amerikai járványügyi központ a magas kockázatú egyének rendszeres szűrésére vonatkozó ajánlásait kiegészítette, és ma már az olyan populációk szűrése is beletartozik, ahol a HBV felületi antigén (HBsAg) előfordulási aránya nagyobb 2%-nál, beleértve a világ endémiás területeiről (például Ázsiából vagy Afrikából) származókat, a férfiakkal szexuális kapcsolatban lévő férfiakat és az intravénás drogok használóit.²

A HBV-fertőzés leggyakoribb markere a HBsAg jelenléte.⁸ Bár a hordozókban eltűnhet a HBsAg, és HBsAg-ellenes ellenanyag jöhet létre, úgy tűnik, hogy továbbra is magas annak a kockázata, hogy a későbbiekben súlyos májszövődmények jelentkeznek.^{9,10} A HBe-antigén (HBeAg) általánosan használatos másodlagos markerként a progresszív májbetegséggel összefüggő aktív HBV-replikáció kimutatására. Úgy tűnik, hogy a HBeAg eltűnésének elmaradása növeli a végstádiumú májbetegség kockázatát.^{9,10} A HBV pre-core mutánsok különböző törzsei akkor is elveszthetik HBeAg-termelő képességüket, amikor aktív fertőzés van jelen. Ez csökkenti a marker használatának hatékonyságát a betegség progressziójának monitorozása során.⁷

A HBV-teszt elméleti alapjai

A HBV DNS mennyiségi meghatározása EDTA-s plazmában és szérumban olyan nukleinsav-amplifikációs technológiákkal történhet, mint a PCR.^{11–14} Több fontos irányelv ajánlja a valós idejű PCR-módszerek használatát a HBV DNS mennyiségi meghatározására, elsősorban ezen módszerek nagyobb érzékenysége és lineáris tartománya miatt.^{15,16}

A vizsgálat háttere

A **cobas**® HBV a **cobas**® 5800 rendszeren, és a **cobas**® 6800 rendszeren vagy a **cobas**® 8800 rendszeren végzett kvantitatív teszt. A **cobas**® HBV lehetővé teszi a HBV DNS kimutatását és mennyiségi meghatározását fertőzött betegek EDTA-s plazmájában vagy szérumában. Olyan laboratóriumokban használható, amelyek támogatják a klinikai vizsgálatokat és a rutin klinikai gyakorlatot a HBV-fertőzöttek kezelésében. Egyetlen próba végzi a kimutatást és a mennyiségi meghatározást, de nem különbözteti meg az A–H genotípusokat. A víruskoncentrációt a teszt egy nem HBV DNS mennyiségi standard (DNA-QS) szerint határozza meg, amit a felhasználó az egyes mintákhoz ad a minta-előkészítés során. A DNA-QS egyben monitorozza a teljes minta-előkészítést és PCR-amplifikálást is. Ezen felül a teszt három külső kontrollt használ: egy magas titerű pozitívot, egy alacsony titerű pozitívot és egy negatívot. A magas pozitív és alacsony pozitív külső kontrollokat hígítással állítják elő olyan törzsanyagból, amelynek a titere visszavezethető

09198946001-02HU

Doc Rev. 2.0

a WHO HBV-re vonatkozó nemzetközi standardjára. Az amplifikáló-/kimutatókészletek minden gyártási tételének kalibrálása visszavezethető a WHO HBV-re vonatkozó nemzetközi standardjára.

Az eljárás alapelvei

A cobas® HBV teljesen automatizált minta-előkészítésen (nukleinsav-extrahálás és -tisztítás) alapul, amelyet PCR-amplifikálás és -kimutatás követ. A cobas® 5800 rendszert egyetlen integrált készülékként alakítottuk ki.

A cobas® 6800/8800 rendszerek ugyanazon mintaadagoló, szállító-, feldolgozó- és elemzőmodulokból állnak. Az automatizált adatkezelést a cobas® 5800 vagy cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverei végzik, és az összes teszthez a következő eredmények egyikét rendelik: „Target not detected” (Nem kimutatható target), „< LLoQ” (alsó mennyiségi kvantifikációs határ), „> ULoQ” (felső mennyiségi kvantifikációs határ) vagy „HBV DNA detected” (HBV DNS kimutatható), egy érték a LLoQ < x < ULoQ lineáris tartományban. Az eredményeket át lehet tekinteni közvetlenül a rendszer képernyőjén, de exportálhatók vagy jelentésként nyomtathatók is.

A rendszer a betegek mintáiból származó nukleinsavakat, a külső kontrollokat és a hozzáadott lambda DNS (DNA-QS) molekulákat egyszerre extrahálja.

A mintába proteináz és lízisreagens kerül, és ennek hatására a vírus nukleinsava felszabadul. A felszabadult nukleinsav a hozzáadott mágneses üvegpartikulumok szilikonfelületéhez köt. A kötetlen anyagokat és szennyeződések, például a denaturált fehérjét, sejttörmeléket és lehetséges PCR-inhibitorokat az ezt követő mosóreagens-lépések eltávolítják, és egy eluáló puffer magasabb hőmérsékleten eluálja a tisztított nukleinsavat a mágneses üvegpartikulumokról.

A teszt a mintában a célnukleinsav szelektív amplifikálását a célvírusra specifikus forward és reverz primerekkel éri el, amelyeket a HBV nagy fokban konzervált régióiból választ. A DNA-QS szelektív amplifikálását a teszt szekvencia-specifikus forward és reverz primerekkel éri el, amelyeket úgy választ, hogy ne legyenek homológok a HBV genomjával. Az amplifikálás hőstabil DNS-polimeráz enzim segítségével történik. A master mix dezoxitimidin-trifoszfát (dTTP) helyett dezoxiuridin-trifoszfátot (dUTP) tartalmaz, amely beépül az újonnan szintetizált DNS-be (amplikon).^{14, 17, 18} A PCR első hevítési lépése során a PCR reagensben lévő AmpErase enzim az előző PCR-futtatásokból származó minden szennyező amplikont inaktivál. Az újonnan kialakuló amplikonokat viszont nem semmisíti meg, mert az 55 °C-ot meghaladó hőmérséklet miatt az AmpErase enzim maga is inaktív lesz.

A cobas® HBV Master Mix a HBV targetszekvenciákra és a QS nukleinsavra specifikus kimutatási próbákat tartalmaz. A HBV és DNA-QS kimutatási próbák mindegyikét kétféle, jelzőfestékként viselkedő egyedi fluoreszcens festék egyikével jelölik. A próbák másik festékkel is rendelkeznek, ami a blokkolást végzi. A két jelzőfestéket a teszt meghatározott hullámhosszokon méri, és így az amplifikált HBV targetet és a DNA-QS-t egyszerre tudja észlelni és megkülönböztetni.^{12, 13} Amikor nem köt a targetszekvenciához, az érintetlen próba fluoreszcens jelét blokkolófesték fedi el. A PCR-amplifikálás minden egyes lépése során a próbák a specifikus, egyszálú DNS-templáthoz hibridizálnak. Ennek eredményeként a próbát a DNS-polimeráz 5'-3'-exonukleáz-aktivitása hasítja, így a jelzőfesték és a blokkolófesték elválik, és fluoreszcens jel keletkezik. Minden PCR-ciklus során megnő a hasított próbák mennyisége, és így növekszik a jelzőfestékből származó összesített jel is. Mivel a két jelzőfestéket a teszt meghatározott hullámhosszokon méri, az amplifikált HBV targetet és a DNA-QS-t egyszerre tudja észlelni és megkülönböztetni.

Reagensek és anyagok

cobas® HBV reagensek és kontrollok

Minden felbontatlan reagenst és kontrollt az 1. táblázat – 4. táblázat ajánlásai szerint tároljon.





1. táblázat cobas® HBV

cobas® HBV Tárolás: 2–8 °C 192 tesztkazetta (P/N 09040820190)		
A készlet összetevői	Reagensösszetevők	Készletenkénti mennyiség 192 teszt
Proteinázoldat (PASE)	Trisz puffer, < 0,05% EDTA, kalcium-klorid, kalcium-acetát, 8% proteináz EUH210: Kérésre biztonsági adatlap kapható. EUH208: Allergiás reakciót válthat ki. Tartalmaz: szubtilizin, 9014-01-1	22,3 ml
DNS mennyiségi standard (DNA-QS)	Trisz puffer, < 0,05% EDTA, < 0,001% nem HBV DNS primerkötő- és egyedi próbarégiót tartalmazó nem HBV-konstrukció (nem fertőző DNS), 0,002% poli-rA RNS (szintetikus), < 0,1% nátrium-azid	21,2 ml
Eluáló puffer (EB)	Tris puffer, 0,2% metil-4-hidroxi-benzoát	21,2 ml
Master Mix reagens 1 (MMX-R1)	Mangán-acetát, kálium-hidroxid, < 0,1% nátrium-azid	7,5 ml
HBV Master Mix reagens 2 (HBV MMX-R2)	Tricin puffer, kálium-acetát, 18% dimetil-szulfoxid, glicerin, < 0,1% Tween 20, EDTA, < 0,12% dATP, dCTP, dGTP, dUTP-k, < 0,01% upstream és downstream HBV-primerek, < 0,01% mennyiségi standard forward és reverz primer, < 0,01% fluoreszcensen jelölt, a HBV-re és a HBV mennyiségi standardra specifikus oligonukleotid-próbák, < 0,01% oligonukleotid aptamer, < 0,10% Z05D DNS-polimeráz (mikrobiális), < 0,01% AmpErase (uracil-N-glikoziláz) enzim (mikrobiális), < 0,1% nátrium-azid	9,7 ml

* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

** Veszélyes anyag.



2. táblázat cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 09040773190)			
A készlet összetevői	Reagensösszetevők	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés*
HBV/HCV/HIV-1 Low Positive Control (alacsony pozitív kontroll) (HBV/HCV/HIV-1 L(+))	< 0,001% HIV-1 M csoport RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva (Armored), < 0,001% szintetikus (plazmid) HBV DNS Lambda bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, < 0,001% szintetikus (Armored) HCV RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, normál humán plazma, engedélyezett vizsgálatok alapján nem-reaktív HCV-antitestre, HIV-1/2-antitestre, HBsAg-re, valamint HBc-antitestre; a HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS nem mutatható ki PCR-eljárásokkal 0,1% ProClin® 300 tartósítószer**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p>FIGYELEM</p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki. H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P280: Védőkesztyű használata kötelező. P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni. P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni. P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben. 55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazolin-3-on [EC 247-500-7] és 2-metil-2H-izotiazol-3-on [EC 220-239-6] (3:1).</p>
HBV/HCV/HIV-1 High Positive Control (magas pozitív kontroll) (HBV/HCV/HIV-1 H(+))	< 0,001% magas titerű szintetikus (Armored) HIV-1 M csoport RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, < 0,001% szintetikus (plazmid) HBV DNS Lambda bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, < 0,001% szintetikus (Armored) HCV RNS MS2 bakteriofág burokfehérjébe csomagolva, normál humán plazma, engedélyezett vizsgálatok alapján nem-reaktív HCV-antitestre, HIV-1/2-antitestre, HBsAg-re, valamint HBc-antitestre; a HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS nem mutatható ki PCR-eljárásokkal 0,1% ProClin® 300 tartósítószer**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p>FIGYELEM</p> <p>H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P272: Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről. P280: Védőkesztyű használata kötelező. P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni. P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni. P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben. 55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazolin-3-on [EC 247-500-7] és 2-metil-2H-izotiazol-3-on [EC 220-239-6] (3:1).</p>

* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

** Veszélyes anyag.

3. táblázat cobas® NHP negatívkontroll-készlet


cobas® NHP Negative Control Kit 2–8 °C-on tárolandó (P/N 09051554190)			
A készlet összetevői	Reagensösszetevők	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés*
Normál humán plazma negatív kontroll (NHP-NC)	Normál humán plazma, engedélyezett tesztek alapján nem-reaktív HCV-antitestre, HIV-1/2-antitestre, HBsAg-re, valamint HBc-antitestre; HIV-1 RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS PCR-eljárásokkal nem mutatható ki < 0,1% ProClin® 300 tartósítószer**	16 ml (16 × 1 ml)	  FIGYELEM H317: Allergiás bőrreakciót válthat ki. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P272: Szennyezett munkaruhát tilos kivinni a munkahely területéről. P280: Védőkesztyű használata kötelező. P333 + P313: Bőrirritáció vagy kiütések megjelenése esetén: orvosi ellátást kell kérni. P362 + P364: A szennyezett ruhadarabot le kell vetni és újbóli használat előtt ki kell mosni. P501: A tartalom/edény elhelyezése hulladékként: jóváhagyott hulladékkezelési üzemben. 55965-84-9 Reagálótömeg: 5-klór-2-metil-4-izotiazolin-3-on [EC 247-500-7] és 2-metil-2H-izotiazol-3-on [EC 220-239-6] (3:1).

* A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

** Veszélyes anyag.

cobas omni reagensek minta-előkészítéshez

4. táblázat cobas omni reagensek minta-előkészítéshez*

Reagensek	Reagensösszetevők	Készletenkénti mennyiség	Biztonsági jelzés és figyelmeztetés**
cobas omni MGP Reagent (MGP) 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 06997546190)	Mágneses üvegpartikulumok, trisz puffer, 0,1% metil-4-hidroxi-benzoát, < 0,1% nátrium-azid	480 teszt	Nincs
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 06997511190)	Tris puffer, 0,1% metil-4-hidroxi-benzoát, < 0,1% nátrium-azid	4 × 875 ml	Nincs
cobas omni Lysis Reagent (LYS) 2–8 °C-on tárolandó. (P/N 06997538190)	43% (m/m) guanidin-tiocianát***, 5% (m/V) polidokanol***, 2% (m/V) ditiotreitól, nátrium-citrát-dihidrát	4 × 875 ml	 <p>VESZÉLY</p> <p>H302 + H332: Lenyelve vagy belélegezve ártalmas. H314: Súlyos égési sérülést és szemkárosodást okoz. H412: Ártalmas a vízi élővilágra, hosszan tartó károsodást okoz. EUH032: Savval érintkezve nagyon mérgező gázok képződnek. P261: Kerülje a por/füst/gáz/köd/gőzök/permet belélegzését. P273: Kerülni kell az anyagnak a környezetbe való kijutását. P280: Védőkesztyű/védőruha/szemvédő/arcvédő használata kötelező. P303 + P361 + P353: HA BŐRRE (vagy hajra) KERÜL: Az összes szennyezett ruhadarabot azonnal le kell vetni. A bőrt le kell öblíteni vízzel. P304 + P340 + P310: BELÉLEGZÉS ESETÉN: Az érintett személyt friss levegőre kell vinni, és olyan nyugalmi testhelyzetbe kell helyezni, hogy könnyen tudjon lélegezni. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. P305 + P351 + P338 + P310: SZEMBE KERÜLÉS ESETÉN: Több percig tartó óvatos öblítés vízzel. Adott esetben a kontaktlencsék eltávolítása, ha könnyen megoldható. Az öblítés folytatása. Azonnal forduljon TOXIKOLÓGIAI KÖZPONTHOZ/orvoshoz. 593-84-0 Guanidin-tiocianát 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercapto-bután-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) 15–30 °C-on tárolandó. (P/N 06997503190)	Nátrium-citrát-dihidrát, 0,1% metil-4-hidroxi-benzoát	4,2 l	Nincs

* Ezeket a reagenseket a cobas® HBV tesztkészlet nem tartalmazza. Lásd a további szükséges anyagok felsorolását (9. táblázat).

** A termék biztonsági címkéi megfelelnek az EU GHS előírásainak.

*** Veszélyes anyag.

A készlet tárolási követelményei

A reagenseket az 5. táblázatban, a 6. táblázatban és a 7. táblázatban szerint kell tárolni és kezelni.

Amikor a reagentek nincsenek a cobas® 5800/6800/8800 rendszerekben, tárolja őket az 5. táblázatban szerinti hőmérsékleten.

5. táblázat Reagentek tárolása (amikor a reagent ninc a rendszerben)

Reagens	Tárolási hőmérséklet
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 (lízisreagens)	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent (MGP reagens)	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent (mintahígító)	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent (mosóreagens)	15–30 °C

Reagentek kezelési követelményei a cobas® 5800 rendszeren

A cobas® 5800 rendszerre töltött reagenteket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A rendszer csak akkor engedi a reagentek használatát, ha a 7. táblázat minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagentek használatát. Az 6. táblázat a cobas® 5800 rendszer által alkalmazott reagentkezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

6. táblázat A reagentek cobas® 5800 rendszerhez kapcsolódó lejárat feltételei

Reagens	Készlet lejárat ideje	A bontott készlet stabilitása	Hány futtatásra használható ez a készlet	Stabilitás a rendszerben
cobas® HBV	Nem érte el a dátumot	90 nap az első használatától	Max. 40 futtatás	Max. 36 nap*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Nem érte el a dátumot	Nincs ¹	Nincs	Max. 36 nap*
cobas® NHP Negative Control Kit	Nem érte el a dátumot	Nincs ¹	Nincs	Max. 36 nap*
cobas omni Lysis Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs
cobas omni MGP Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs
cobas omni Specimen Diluent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs
cobas omni Wash Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs

¹ Egyszer használatos reagentek

* Az azóta eltelt idő, hogy a reagentet először betöltötték a cobas® 5800 rendszerbe.

Reagensek kezelési követelményei a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® 6800/8800 rendszerekbe töltött reagenseket a rendszer megfelelő hőmérsékleten tárolja, és figyeli a lejárat idejüket. A cobas® 6800/8800 rendszerek csak akkor engedik a reagensek használatát, ha a 7. táblázatban minden feltétele teljesül. A rendszer automatikusan megakadályozza a lejárt reagensek használatát. A 7. táblázatban a cobas® 6800/8800 rendszerek által alkalmazott reagenskezelési szabályok felhasználói leírását tartalmazza.

7. táblázat A reagensek cobas® 6800/8800 rendszerekhez kapcsolódó lejárat feltételei

Reagens	Készlet lejárat ideje	A bontott készlet stabilitása	Hány futtatásra használható ez a készlet	Stabilitás a rendszerben (összes hűtőn kívül töltött idő)
cobas® HBV	Nem érte el a dátumot	90 nap az első használatától	Max. 40 futtatás	Max. 40 óra
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Nem érte el a dátumot	Nincs ^a	Nincs	Max. 8 óra
cobas® NHP Negative Control Kit	Nem érte el a dátumot	Nincs ^a	Nincs	Max. 10 óra
cobas omni Lysis Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs
cobas omni MGP Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs
cobas omni Specimen Diluent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs
cobas omni Wash Reagent	Nem érte el a dátumot	30 nap a betöltéstől*	Nincs	Nincs

^a Egyszer használatos reagensek.

* Az azóta eltelt idő, hogy a reagenst először betöltötték a cobas® 6800/8800 rendszerekbe.

További szükséges anyagok a cobas® 5800 rendszerhez

8. táblázat A cobas® 5800 rendszeren használt anyagok és fogyóeszközök

Anyag	P/N
cobas omni Processing Plate 24 (feldolgozólemez)	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24 (amplifikálólemez)	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24 (folyékonyhulladék-lemez)	08413983001
Tip CORE TIPS with Filter, 1 ml (hegyek)	04639642001
Tip CORE TIPS with Filter, 300 µl (hegyek)	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container (folyékonyhulladék-tároló)	07094388001
cobas omni Lysis Reagent (lízisreagens)	06997538190
cobas omni MGP Reagent (MGP reagens)	06997546190
cobas omni Specimen Diluent (mintahígító)	06997511190
cobas omni Wash Reagent (mosóreagens)	06997503190
Szilárdhulladék-zacskó vagy Szilárdhulladék-zsák béléssel	07435967001 vagy 08030073001

További szükséges anyagok a cobas® 6800/8800 rendszerekhez

9. táblázat A cobas® 6800/8800 rendszerekben használt anyagok és fogyóeszközök

Anyag	P/N
cobas omni Processing Plate (feldolgozólemez)	05534917001
cobas omni Amplification Plate (amplifikálólemez)	05534941001
cobas omni Pipette Tips (pipettahegyek)	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container (folyékonyhulladék-tároló)	07094388001
cobas omni Lysis Reagent (lízisreagens)	06997538190
cobas omni MGP Reagent (MGP reagens)	06997546190
cobas omni Specimen Diluent (mintahígító)	06997511190
cobas omni Wash Reagent (mosóreagens)	06997503190
Szilárdhulladék-zsák és szilárdhulladék-tartály vagy Szilárdhulladék-zsák béléssel és készletfiókkal	07435967001 és 07094361001 vagy 08030073001 és 08387281001

A szükséges eszközök és szoftverek

A cobas® 5800 rendszer szoftvere és a cobas® 5800 rendszerhez tartozó cobas® HBV elemzőcsomag legyen telepítve a cobas® 5800 készüléken. A cobas® 5800 rendszerhez szükséges x800 Data Manager szoftvert és számítógépet a rendszer részeként biztosítjuk.

A cobas® 6800/8800 rendszer szoftvere és a cobas® 6800/8800 rendszerekhez tartozó cobas® HBV elemzőcsomag legyen telepítve a készülék(ek)en. Az Instrument Gateway (IG) szerver a rendszer része.

10. táblázat Készülékek

Berendezés	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (mozgatható platform)	05524245001 és 06379672001
cobas® 6800 System (rögzített platform)	05524245001 és 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Mintaadagoló modul	06301037001

A cobas® 5800 rendszer vagy a cobas® 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában további információkat talál.

Megjegyzés: A készülékekkel használható mintaállványok, eltömődött hegyek tárolására való állványok és állványtálcák részletes megrendelőlistájáért forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.

Óvintézkedések és kezelési követelmények

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mint minden teszteljárásnál, a helyes laboratóriumi gyakorlat alapvető a teszt megfelelő kivitelezéséhez. A vizsgálat nagy érzékenysége miatt ügyeljen arra, hogy a reagensek és amplifikálási keverékek szennyeződéstől mentesek maradjanak.

- Csak *in vitro* diagnosztikai célra.
- A **cobas®** HBV tesztet nem értékelték ki vér és vérkészítmények HBV-fertőzöttségének szűrésére vagy diagnosztikus vizsgálatként való használatra a HBV-fertőzés jelenlétének megerősítésére.
- Minden betegről származó mintát fertőzőként, megfelelő biztonságos laboratóriumi eljárásokat alkalmazva kell kezelni. Ilyeneket ír le a Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories és a CLSI Document M29-A4.^{19, 20} Ezt a vizsgálatot csak a fertőző anyagok kezelésében és a **cobas®** HBV és a **cobas®** 5800, illetve **cobas®** 6800/8800 rendszerek használatában jártas személy végezheti.
- Minden humán eredetű anyagot potenciálisan fertőzőnek kell tekinteni, és az általános óvintézkedések szerint kell kezelni. Kiömlés esetén azonnal fertőtlenítsen desztillált vagy ioncserélt vízzel frissen hígított, 0,5%-os koncentrációjú nátrium-hipoklorit oldattal (a háztartási fehérítőszer 1:10 oldatával), illetve kövesse a megfelelő helyszíni eljárásokat.
- A **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 kontrollkészlet és a **cobas®** NHP negatívkontroll-készlet emberi vérből származó plazmát tartalmaz. Az alapanyagot engedélyezett antitest-vizsgálattal tesztelték, és nem bizonyult reaktívnek HCV-, HIV-1/2- és HBc-antitest, valamint HBsAg jelenlétére. A normál humán plazma PCR-technikákkal történő vizsgálata során HIV-1 (M és O csoport) RNS, HIV-2 RNS, HCV RNS és HBV DNS nem volt kimutatható. Egyetlen ismert vizsgálati módszer sem nyújthat teljes garanciát arra, hogy a humán vérkészítményekben nincs jelen fertőző anyag.
- **Ne fagyassza a teljes vért és az elsődleges csövekben tárolt mintákat.**
- Az optimális vizsgálati feltételek biztosítása érdekében csak a mellékelt vagy a megadott szükséges fogyóeszközöket alkalmazza.
- A biztonsági adatlapok (SDS) igény esetén hozzáférhetőek a Roche helyi irodájában.
- A vizsgálat helyes kivitelezésének biztosítása végett szigorúan tartsa be a megadott eljárásokat és irányelveket. A megadott eljárásoktól és irányelvektől való bármilyen eltérés befolyásolhatja a vizsgálat teljesítményét.
- Álpozitív eredmények fordulhatnak elő, ha a minták átvitelét a mintakezelés és -feldolgozás során nem kontrollálják megfelelően.
- Ha a vizsgálat használatakor súlyos nem várt esemény történik, tájékoztassa róla a helyi illetékes hatóságot.

Reagensek kezelése

- A mintákkal vagy kontrollokkal történő kontamináció elkerülése érdekében minden reagenst, kontrollt és mintát a helyes laboratóriumi gyakorlat szerint kezeljen.
- Felhasználás előtt szemrevételezzen minden reagenskazettát, oldószert, lízisreagenst és mosóreagenst, hogy nem tapasztal-e szivárgásra utaló jeleket. Szivárgás esetén azt az anyagot ne használja fel a vizsgálatához.
- A lízisreagens **cobas omni** Lysis Reagent guanidin-tiocianátot tartalmaz, ami potenciálisan veszélyes vegyület. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet.
- A **cobas®** HBV tesztkészlet, **cobas omni** MGP reagens és a **cobas omni** mintaoldószer tartósítószerként nátrium-azidot tartalmaz. Kerülje a reagensek bőrrel, szemmel vagy nyálkahártyával való érintkezését. Ha mégis előfordul érintkezés, azonnal mossa le bő vízzel, mert ellenkező esetben égési sérülés történhet. Ha a reagensek kiömlenek, szárazra törlés előtt hígítsa őket vízzel.
- Ügyeljen rá, hogy a guanidin-tiocianát tartalmú lízisreagens **cobas omni** Lysis Reagent ne lépjen érintkezésbe nátrium-hipoklorit-oldattal (fehérítő). Az ilyen keverékből erősen mérgező gáz fejlődhet.
- Az országos, állami és helyi szabályozások szerint végezze el minden olyan anyag hulladékkezelését, amely mintákkal vagy reagensekkel kapcsolatba került.

Helyes laboratóriumi gyakorlat

- Ne pipetázzon szájjal.
- Ne egyen, igyon vagy dohányozzon a kijelölt munkaterületeken.
- A minták és reagensek kezelése közben viseljen laboratóriumi kesztyűt, köpenyt és szemvédőt. A minták, a **cobas**® HBV tesztkészletek és a **cobas** **omni** reagensek kezelése között a szennyeződés megelőzése érdekében váltson kesztyűt. A minták és kontrollok kezelése során ügyeljen a kesztyűk szennyezésének elkerülésére.
- Alaposan mosson kezet a minták és a készlet reagenseinek kezelése és kesztyűlevétel után.
- Gondosan tisztítsa meg, és desztillált vagy ioncserélt vízből frissen készített 0,5%-os nátrium-hipoklorit oldattal (1:10 arányban hígított háztartási fehérítőszer) fertőtlenítsen minden laboratóriumi munkafelületet. Utána törölje át a felületet 70%-os etanollal.
- Ha a **cobas**® 5800 készülékre folyadék ömlik, a **cobas**® 5800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában leírtak szerint tisztítsa és fertőtlenítsen a készülék(ek) felületét.
- Ha a **cobas**® 6800/8800 készülékre folyadék ömlik, a **cobas**® 6800/8800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában leírtak szerint tisztítsa és fertőtlenítsen a készülék(ek) felületét.

Minta levétele, szállítása és tárolása

Megjegyzés: Valamennyi mintát és kontrollt fertőzések átvitelére alkalmasként kell kezelni.

Az összes mintát az előírt hőmérséklettartományban tárolja.

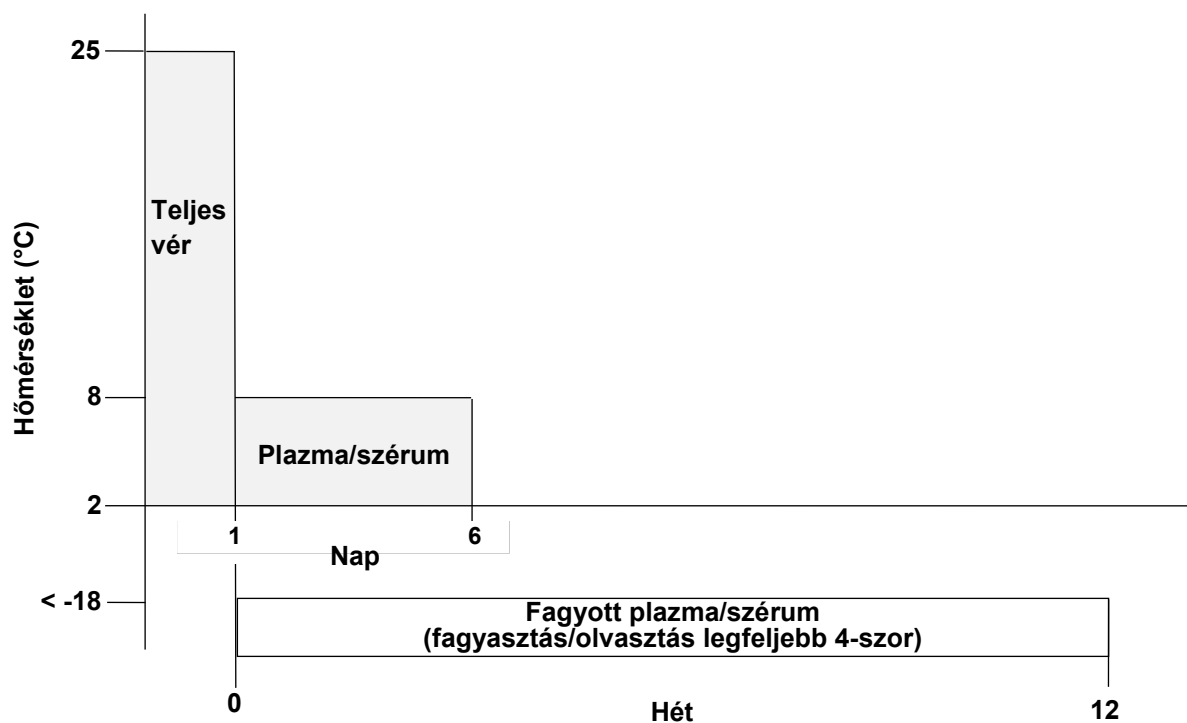
A minták stabilitását a magasabb hőmérséklet befolyásolja.

Ha a másodlagos csövekben fagyasztott mintákat használ, tartsa őket szobahőmérsékleten (15–30 °C), amíg teljesen ki nem olvadnak, majd rövid ideig keverje (pl. 3–5 másodpercig vortexelje) és utána centrifugálja, hogy a minta teljes térfogata a cső aljára kerüljön.

Minták

- A teljes vért SST™ szérumbételező csövekbe, molekulárdiagnosztikai tesztmódszerekhez való BD Vacutainer® PPT™ plazma-előkészítő csövekbe vagy EDTA véralvadásgátlót tartalmazó steril csövekbe vegye le. Kövesse a mintavételi cső gyártójának utasításait. Lásd 1. ábra.
- Az SST™ szérumbételező csövekbe, molekulárdiagnosztikai tesztmódszerekhez való BD Vacutainer® PPT™ plazma-előkészítő csövekbe vagy EDTA véralvadásgátlót tartalmazó steril csövekbe vett teljes vért 24 órán belül 2 °C és 25 °C között lehet tárolni és/vagy szállítani a plazma- vagy szérumbételezés. A centrifugálást a gyártó utasításai szerint kell végezni.
- A plazma- vagy szérumbételező csövek elválasztásuk után a másodlagos csövekben legfeljebb 6 napon át 2 °C és 8 °C között vagy legfeljebb 12 héten át ≤ –18 °C hőmérsékleten lehet tárolni.
- Hosszú távú, legfeljebb 6 hónapos tárolás esetén ≤ –60 °C-os hőmérséklet ajánlott.
- A plazma- vagy szérumbételező csövek ≤ –18 °C hőmérsékleten legfeljebb négy fagyasztás–olvasztás ciklusban maradnak stabilak fagyasztva.

1. ábra A minták tárolási feltételei



- Ha a mintákat szállítani kell, a minták és kórokozó anyagok szállítására vonatkozó országos és/vagy nemzetközi előírásoknak megfelelően kell csomagolni és címkézni.

Használati utasítás

Megjegyzések az eljárással kapcsolatban

- Lejárati idejük után ne használja a **cobas®** HBV tesztreagenseket, a **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 kontrollkészletet, a **cobas®** NHP negatívkontroll-készlet vagy a **cobas omni** reagenseket.
- A fogyóeszközöket ne használja újra. Csak egyszeri használatra készültek.
- A készülékek megfelelő karbantartásának leírását a **cobas®** 5800 rendszer vagy a **cobas®** 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja.

A cobas® HBV futtatása a cobas® 5800 rendszeren

A cobas® HBV kétféle mintatérfigattal futtatható: 350 µl-rel 200 µl-es minta-munkafolyamatnál és 650 µl-rel 500 µl-es minta-munkafolyamatnál. A teszteljárás részletes leírását a cobas® 5800 rendszer felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja. Az alábbi 2. ábra összegzi az eljárást.

2. ábra cobas® HBV teszteljárás a cobas® 5800 rendszeren

1	Jelentkezzen be a rendszerbe
2	<p>Töltse be a mintákat a rendszerbe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a mintaállványokat a rendszerbe • A rendszer automatikusan elvégzi az előkészítést • Rendelje meg a vizsgálatokat
3	<p>Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t • Töltse be a kontrollok miniállványait • Töltse be a feldolgozóhegyeket • Töltse be az eluálóhegyeket • Töltse be a feldolgozólemezeket • Töltse be a folyékonyhulladék-lemezeket • Töltse be az amplifikálólemezeket • Töltse be az MGP-kazettát • Töltse fel a mintaoldószert • Töltse fel a lízisreagenst • Töltse fel a mosóreagenst
4	<p>Indítsa a futtatást a felhasználói felület „Start processing” gombjával. Minden későbbi futtatás is automatikusan el fog indulni, hacsak manuálisan nem halasztják őket későbbre.</p>
5	Tekintse át és fogadja el az eredményeket
6	<p>Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek</p> <p>Tisztítsa meg a készüléket:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vegye ki az üres kontrollok miniállványait • Vegye ki az üres vizsgálatspecifikus reagenskazettá(ka)t • Űrítse ki az amplifikálólemez fiókját • Távolítsa el a folyékony hulladékot • Távolítsa el a szilárd hulladékot

A cobas® HBV futtatása a cobas® 6800/8800 rendszereken

A cobas® HBV két minimálisan szükséges mintatérfogattal (350 µl 200 µl-es minta-munkafolyamatnál és 650 µl 500 µl-es minta-munkafolyamatnál) futtatható. A teszteljárás részletes leírását a cobas® 6800/8800 rendszerek felhasználói segédletében és/vagy használati útmutatójában találja. Az alábbi 3. ábra összegzi az eljárást.

3. ábra cobas® HBV teszteljárás a cobas® 6800/8800 rendszereken

1	Jelentkezzen be a rendszerbe A rendszer előkészítéséhez nyomja meg a Start gombot Rendelje meg a vizsgálatokat
2	Töltse be a reagenseket és fogyóeszközöket a rendszer utasításai szerint: <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a vizsgálat-specifikus reagenskazettát • Töltse be a kontrollkazettákat • Töltse be a pipettahegyeket • Töltse be a feldolgozólemezeket • Töltse be az MGP-reagenst • Töltse be az amplifikálólemezeket • Töltse fel a mintaoldószert • Töltse fel a lízisreagenst • Töltse fel a mosóreagenst
3	Töltse be a mintákat a rendszerbe: <ul style="list-style-type: none"> • Töltse be a mintaállványokat és a szeparátorhegyes állványokat a mintaadagoló modulba • Ellenőrizze, hogy a mintákat elfogadta-e a szállítómodul
4	Indítsa a futtatást: válassza a „Start manually” (Kézi indítás) gombot a felhasználói felületen, vagy hagyja, hogy a készülék automatikusan induljon 120 perc elteltével vagy amikor a mintacsoport betelik
5	Tekintse át és fogadja el az eredményeket
6	Ha a jövőben szükség lehet még egyes mintacsövekre, vegye ki ezeket, és zárja őket a kupakjukkal, ha megfelelnek a minimális térfogatra vonatkozó követelményeknek Tisztítsa meg a készüléket: <ul style="list-style-type: none"> • Távolítsa el az üres kontrollkazettákat • Ürítse ki az amplifikálólemez fiókját • Távolítsa el a folyékony hulladékot • Távolítsa el a szilárd hulladékot

Eredmények

A **cobas**® 5800 és **cobas**® 6800/8800 rendszerek automatikusan meghatározzák a minták és kontrollok HBV-DNS-koncentrációját. A HBV DNS-koncentráció mértékegysége a milliliterenkénti nemzetközi egység (IU/ml).

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas**® 5800 rendszeren

- Legalább 72 óránként, valamint minden új készlet-gyártásítétel esetén egy negatív kontrollt [(-) C], egy alacsony pozitív kontrollt [HBV L(+)]C] és egy magas pozitív kontrollt [HBV H(+)]C] is fel kell dolgozni. A pozitív és/vagy negatív kontrollok feldolgozását gyakrabban is lehet végezni a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint.
- A mintacsoport érvényes eredményének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a **cobas**® 5800 rendszer szoftverében és/vagy jelentéseiben.
- A mintacsoport érvényes, ha a három kontroll egyike sem kapott jelzőt. Egy negatív és két pozitív kontroll van: HBV L(+)]C, HBV H(+)]C. A negatív kontroll eredménye „(-) C”-ként jelenik meg, az alacsony és magas pozitív kontroll eredménye pedig „HxV L(+)]C”-ként, illetve „HxV H(+)]C”-ként.

A **cobas**® 5800 automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív vagy pozitív kontrollok helytelen jelzői alapján.

MEGJEGYZÉS: A **cobas**® 5800 rendszer gyári beállítása szerint (pozitív és negatív) kontrollt kell futtatni minden munkamenetben, de ez ritkább, legfeljebb 72 órás gyakoriságra is állítható a laboratórium eljárásrendje és/vagy a helyi előírások szerint. A Roche helyi szerviztechnikusától és/vagy a Roche technikai támogatásától további tájékoztatást kaphat.

Kontrollok eredménye a **cobas**® 5800 rendszeren

A kontrollok eredménye a **cobas**® 5800 szoftverben a „Controls” alkalmazásban jelenik meg.

- Ha a rendszer a kontroll összes targetjét érvényesként jelentette, a „Control Result” (kontrollereredmény) oszlopban „Valid” (érvényes) jelzőt kap. Ha a rendszer a kontroll legalább egy targetjét érvénytelenként jelentette, a „Control Result” (kontrollereredmény) oszlopban „Invalid” (érvénytelen) jelzőt kap.
- Az „Invalid” eredményű kontrollok a „Flags” (jelzők) oszlopban is meg vannak jelölve. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a kontroll miért lett érvénytelen, valamint hogy mit jelent a jelző.
- Ha az egyik pozitív kontroll érvénytelen, ismételje meg az összes pozitív kontroll és az érintett minták tesztelését. Ha a negatív kontroll érvénytelen, ismételje meg az összes kontroll és érintett minta tesztelését.

Eredmények minőség-ellenőrzése és érvényessége a **cobas**® 6800/8800 rendszereken

- Minden feldolgozott mintacsoportba tartozik egy negatív kontroll [(-) C] és két pozitív kontroll, egy alacsony pozitív kontroll [HBV L(+)]C] és egy magas pozitív kontroll [HBV H(+)]C].
- A mintacsoport érvényes eredményének biztosítása érdekében figyelje a jelzőket és a hozzájuk tartozó eredményeket a **cobas**® 6800/8800 rendszerek szoftverében és/vagy jelentéseiben.
- A mintacsoport érvényes, ha a három kontroll egyike sem kapott jelzőt. Egy negatív és két pozitív kontroll van: HBV L(+)]C, HBV H(+)]C. A negatív kontroll eredménye „(-) C”-ként jelenik meg, az alacsony és magas pozitív kontroll eredménye pedig „HxV L(+)]C”-ként, illetve „HxV H(+)]C”-ként.

A **cobas**® 6800/8800 szoftver automatikusan érvényteleníti az eredményeket a negatív és pozitív kontrollok érvénytelensége alapján.

Kontrollok jelzői a cobas® 6800/8800 rendszereken

11. táblázat A negatív és pozitív kontrollok kontrolljelzései

Negatív kontroll	Jelzés	Eredmény	Értelmezés
(-) C	Q02 (A kontrollcsoport sikertelen)	Invalid	Érvénytelen eredmény, vagy a negatív kontroll számított titereredménye nem negatív.
Pozitív kontroll	Jelzés	Eredmény	Értelmezés
HxV L(+)C	Q02 (A kontrollcsoport sikertelen)	Invalid	Érvénytelen eredmény vagy az alacsony pozitív kontroll számított titer eredménye nem esik a megadott tartományba.
HxV H(+)C	Q02 (A kontrollcsoport sikertelen)	Invalid	Érvénytelen eredmény vagy a magas pozitív kontroll számított titer eredménye nem esik a megadott tartományba.

Ha a mintacsoport érvénytelen, ismétlje meg az egész csoport (mind a minták, mind a kontrollok) tesztelését.

A cobas® 6800/8800 szoftverben „HxV L(+)C” a cobas® HBV/HCV/HIV-1 alacsony pozitív kontrollt jelenti, „HxV H(+)C” pedig a cobas® HBV/HCV/HIV-1 magas pozitív kontrollt.

Eredmények értelmezése

Érvényes kontrollcsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a cobas® 5800 rendszer és a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Egy érvényes mintacsoport érvényes és érvénytelen mintaeredményeket is tartalmazhat.

12. táblázat Az egyes targetek eredményének értelmezése

Eredmények	Értelmezés
Target Not Detected	Nincs kimutatható HBV DNS. Az eredmény a jelentésben „HBV not detected” (Nincs kimutatható HBV).
< Titer Min	A számított titer a vizsgálat alsó mennyiségi kvantifikációs határa (LLOQ) alatt van. Az eredmény a jelentésben „HBV detected, less than (Titer Min)” (A kimutatott HBV titere nem éri el a minimális értéket). Titer min = 10 IU/ml (500 µl) Titer min = 25 IU/ml (200 µl)
Titer	A számított titer a teszt lineáris tartományába esik: legalább Titer Min, és legfeljebb Titer Max. Az eredmény a jelentésben „(Titer) of HBV detected” (Adott titerű HBV mutatható ki).
> Titer Max ^a	A számított titer a vizsgálat felső mennyiségi kvantifikációs határa (ULOQ) fölött van. Az eredmény a jelentésben „HBV detected, greater than (Titer Max)” (A kimutatott HBV titere meghaladja a maximális értéket). Titer max = 1,00E+09 IU/ml (500 µl és 200 µl)

^a A minta eredménye „> Titer Max” olyan kimutatott HBV-pozitív titeret jelent, ami meghaladja a felső mennyiségi kvantifikációs határt (ULOQ). Ha kvantitatív eredményekre van szükség, az eredeti mintát hígítsa HBV-negatív EDTA-s plazmával vagy szérummal az eredeti minta típusa szerint, és ismétlje meg a tesztet. Szorozza meg a mért eredményt a hígítási faktoral.

Eredmények értelmezése a cobas® 5800 rendszeren

A minták eredménye a cobas® 5800 szoftverben a „Results” alkalmazásban jelenik meg.

Érvényes mintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a cobas® 5800 rendszer szoftverében és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Az érvényes kontrollmintacsoportoz tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Valid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvényes lett. A sikertelen kontrollmintacsoportoz tartozó mintáknál a „Control result” oszlopban „Invalid” szerepel, ha az összes kontroll-targeteredmény érvénytelen lett.
- Ha egy minta eredményéhez tartozó kontrollok érvénytelenek, erre utaló jelző kerül a minta eredményéhez a következők szerint:
 - Q05D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen pozitív kontroll miatt
 - Q06D: A minta validálása sikertelen egy érvénytelen negatív kontroll miatt
- Az egyes minták „Results” oszlopban szereplő targeteredményeit a fenti 12. táblázat szerint kell értelmezni.
- Ha egy vagy több mintatarget „Invalid” értékű, a cobas® 5800 szoftverben jelző szerepel a „Flags” oszlopban. A részletes nézetben további információkat talál arról, hogy a mintatarget(ek) miért lett(ek) érvénytelen(ek), valamint hogy mit jelent a jelző.

Eredmények értelmezése a cobas® 6800/8800 rendszereken

Érvényes mintacsoport esetén ellenőrizze az egyes minták jelzőit a cobas® 6800/8800 rendszerek szoftverben és/vagy jelentésben. Az eredményeket így kell értelmezni:

- Ha egy minta „Valid” (érvényes) oszlopában „Yes” (igen) van, minden kért target eredménye érvényes volt. Ha egy minta „Valid” (Érvényes) oszlopában „No” (Nem) van, lehetséges, hogy további értelmezésre és lépésekre van szükség.
- Az egyes minták targeteredményeit a fenti 12. táblázat szerint kell értelmezni.

Az eljárással kapcsolatos korlátozások

- A cobas® HBV tesztet a cobas® HBV/HCV/HIV-1 kontrollkészlet, a cobas® NHP negatívkontroll-készlet, a cobas® omni MGP reagens, a cobas® omni lízisreagens, a cobas® omni mintaoldószer és a cobas® omni mosóreagens használatával értékelték ki a cobas® 5800/6800/8800 rendszereken.
- A megbízható eredmény a megfelelő mintalevételen, -tároláson és -kezelési eljárásokon múlik.
- A tesztet csak EDTA-s plazmával vagy szérummal való használatra validálták. Más típusú minták tesztelése pontatlan eredménnyel járhat.
- A HBV DNS mennyiségi meghatározása a mintában jelenlévő víruspartikulumoktól függ, ezért befolyásolhatják a mintavételi módszerek, betegfaktorok (azaz kor, tünetek megléte) és/vagy a fertőzés stádiuma.
- Ritkán bár, de előfordulhat, hogy a cobas® HBV primerei és/vagy próbái által lefedett virális genom nagy fokban konzervált régióiban lévő mutációk következtében a vírusrészecske kevesebbnek adódik, vagy a vírus kimutatása sikertelen lesz.
- A technológiák különbözősége miatt javasolt, hogy az egyik technológiáról a másikra áttéréskor a felhasználók végezzenek korrelációs laboratóriumi vizsgálatokat, hogy a technológiák közötti különbség minősíthető legyen. A felhasználóknak a helyi specifikus irányelveket/eljárásokat kell követniük.
- A cobas® HBV tesztnek nem célja a vér és vércsúszmányok HBV-fertőzöttségének szűrése vagy diagnosztikus vizsgálatként való használata HBV-fertőzés jelenlétének megerősítésére.

A nem klinikai teljesítmény értékelése

A cobas® 6800/8800 rendszereken történő feldolgozás legfontosabb teljesítményjellemzői

Kimutatási határ (LoD)

WHO Nemzetközi standard

A cobas® HBV kimutatási határát a National Institute for Biological Standards and Controltól (NIBSC) származó standard (a WHO nemzetközi Hepatitis B vírus DNS standardja nukleinsav-amplifikációs tesztekhez; 2. WHO nemzetközi standard) A genotípusa sorozathígításának elemzésével állapították meg, amelyet HBV-negatív EDTA-s humán plazmában és szérumban vizsgáltak 500 µl-es és 200 µl-es mintafeldolgozási térfogattal. Nyolcféle koncentrációból és egy negatív mintából álló paneleket teszteltek 500 µl-es mintafeldolgozási térfogattal, valamint kilencféle koncentrációt 200 µl-es mintafeldolgozási térfogattal a cobas® HBV tesztreagensek három gyártási tételével, több munkamenetben, napon, kezelővel és készüléken.

A 13. táblázat – 16. táblázat a kétféle mintafeldolgozási térfogat EDTA-s plazma- és szérumeredményeit tartalmazzák. A vizsgálat eredménye szerint a cobas® HBV a HBV DNS-t 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál 3 IU/ml koncentrációban mutatta ki $\geq 95\%$ -os találati aránnyal. 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál a koncentráció 17,5 IU/ml volt EDTA-s plazmában $\geq 95\%$ találati aránnyal. Szérum esetén a vizsgálat eredménye szerint a cobas® HBV a HBV DNS-t 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál 3 IU/ml koncentrációban mutatta ki $\geq 95\%$ -os találati aránnyal. 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál a koncentráció 15 IU/ml volt $\geq 95\%$ találati aránnyal.

13. táblázat Kimutatási határ EDTA-s plazmában (500 µl)

Bemeneti titer koncentrációja (HBV DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
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 PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	2,7 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 2,4–3,1 IU/ml		

14. táblázat Kimutatási határ szérumban (500 µl)

Bemeneti titer koncentrációja (HBV DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
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 PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	2,4 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 2,0–2,7 IU/ml		

15. táblázat Kimutatási határ EDTA-s plazmában (200 µl)

Bemeneti titer koncentrációja (HBV DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
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 PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	15,5 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 14,4–16,9 IU/ml		

16. táblázat Kimutatási határ szérumban (200 µl)

Bemeneti titer koncentrációja (HBV DNS, IU/ml)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%)
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 PROBIT szerinti 95% találati arány mellett	12,5 IU/ml 95% konfidenciaintervallum: 11,6–13,8 IU/ml		

Lineáris tartomány

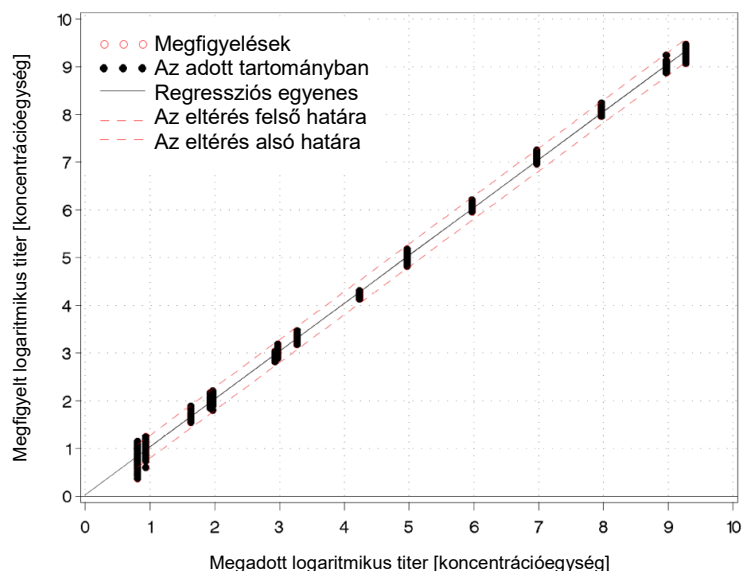
A **cobas**® HBV teszt linearitási vizsgálatát 15 olyan paneltag hígítási sorozatával végezték, amelyek lefedték a predomináns genotípus (GT A) lineáris céltartományát. A magas titerű paneltagokat magas titerű HBV plazmid DNS-törzsből készítették, az alacsony titerű paneltagokat klinikai mintából. A linearitási panelt úgy tervezték, hogy körülbelül $2 \log_{10}$ titerátfedés legyen a két anyagforrás között. A **cobas**® HBV várt lineáris tartománya: az alsó mennyiségi meghatározási határ (LLoQ) (10 IU/ml 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál, 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál) pedig 25 IU/ml, és a felső mennyiségi meghatározási határ (ULoQ) $1,00E+09$ IU/ml. A linearitási panelt úgy állították össze, hogy a legkisebb koncentráció egy szinthez az alsó kvantitatív meghatározási határ alatt legyen (pl. 7,5 IU/ml), a legnagyobb pedig egy szinthez a felső kvantitatív meghatározási határ fölött (pl. $2,0E+09$ IU/ml), és tartalmazzon orvosi döntési pontokat. A linearitási panel kialakításának másik szempontja a lineáris tartomány $1,0 \log_{10}$ lépéseinek részbeni támogatása volt. Minden paneltagnál adott volt a névleges koncentráció IU/ml egységben, valamint a HBV DNS forrása.

500 µl-es feldolgozási térfogatnál a **cobas**® HBV lineáris EDTA-val kezelt plazma és szérum esetén a 10 – $1,00E+09$ IU/ml tartományban, és az abszolút eltérés a jobban illeszkedő nemlineáris regressziótól nem több mint $\pm 0,2 \log_{10}$. A lineáris tartományban a teszt pontossága $\pm 0,24 \log_{10}$ értéken belül volt.

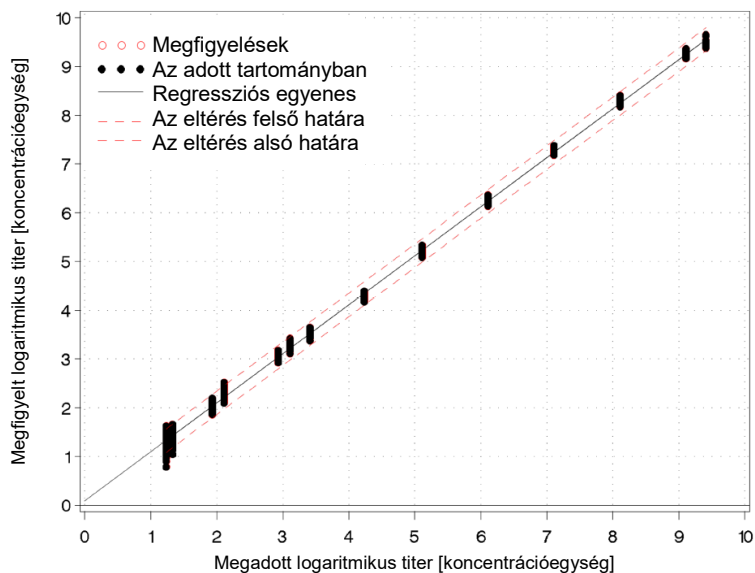
200 µl-es feldolgozási térfogatnál a **cobas**® HBV lineáris EDTA-val kezelt plazma és szérum esetén a 25 – $1,00E+09$ IU/ml tartományban, és az abszolút eltérés a jobban illeszkedő nemlineáris regressziótól nem több mint $\pm 0,2 \log_{10}$. A lineáris tartományban a teszt pontossága $\pm 0,24 \log_{10}$ értéken belül volt.

A reprezentatív eredményeket a 4. ábra – 7. ábra foglalják össze.

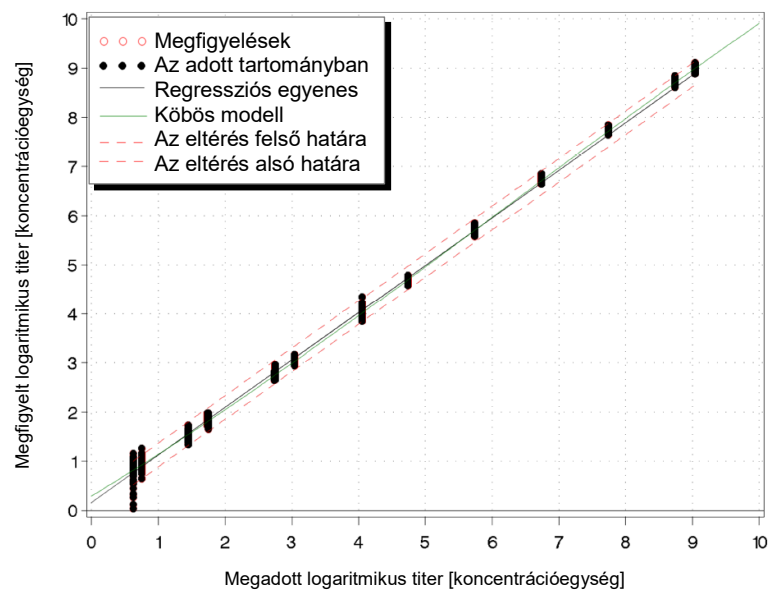
4. ábra A lineáris tartomány meghatározása EDTA-s plazmában (500 µl)



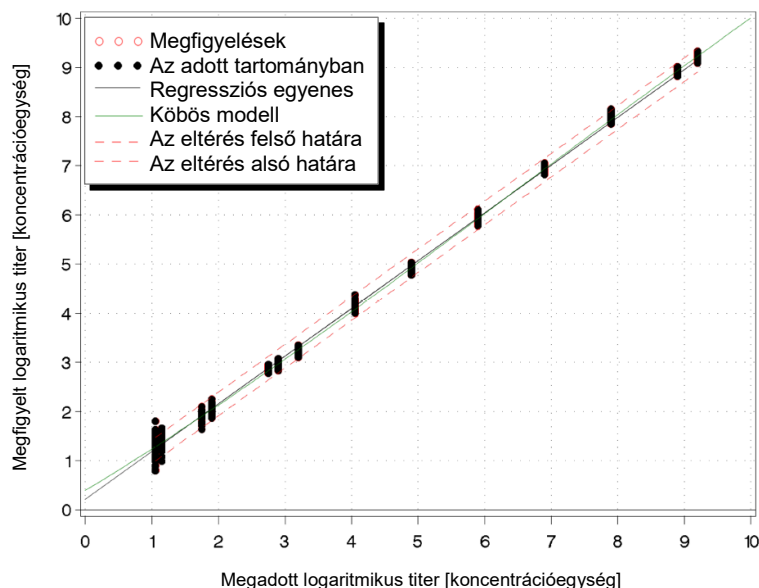
5. ábra A lineáris tartomány meghatározása EDTA-s plazmában (200 µl)



6. ábra A lineáris tartomány meghatározása szérumban (500 µl)



7. ábra A lineáris tartomány meghatározása szérumban (200 µl)



Pontosság – laboratóriumban belül

A **cobas**® HBV pontosságát klinikai HBV (A genotípusú) minták (CS) vagy HBV plazmid DNS hígítási sorainak elemzésével határozták meg HBV-negatív EDTA-s plazmában vagy szérumban. 10–12 hígítási szintet vizsgáltak szintenként és mintafeldolgozási térfogatonként 48 ismétléssel a **cobas**® HBV tesztreagens három gyártási tételével, három készüléken és három kezelővel 12 napon keresztül. Minden mintát végigvittek a teljes **cobas**® HBV teszteljáráson a teljesen automatizált **cobas**® 6800/8800 rendszereken. Ezért az itt közölt pontosság a vizsgálati eljárás valamennyi aspektusát reprezentálja. Az eredményeket az 17. táblázat – 20. táblázat tartalmazza.

A **cobas**® HBV magas pontosságot mutatott a reagens három gyártási tételén, amelyeket 5,00E+01 IU/ml–1,0E+09 IU/ml koncentrációtartományon vizsgáltak 500 µl-es mintafeldolgozási térfogat mellett, és 1,00E+02 IU/ml–1,0E+08 IU/ml (EDTA-s plazma), illetve 1,0E+09 IU/ml (szérum) tartományban 200 µl-es mintafeldolgozási térfogat mellett.

17. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (EDTA-s plazmaminták – 500 µl feldolgozási térfogat)*

Névleges koncentráció (IU/ml)	Megadott koncentráció (IU/ml)	Forrásanyag	EDTA-s plazma			
			1. tétel	2. tétel	3. tétel	Összes gyártási tétel
			SD	SD	SD	Poolozott SD
1,00E+09	9,32E+08	Plazmid DNS	0,04	0,07	0,09	0,07
1,00E+08	9,32E+07	Plazmid DNS	0,04	0,08	0,05	0,06
1,00E+07	9,32E+06	Plazmid DNS	0,06	0,05	0,04	0,05
1,00E+06	9,32E+05	Plazmid DNS	0,06	0,07	0,04	0,06
1,00E+05	9,32E+04	Plazmid DNS	0,06	0,06	0,07	0,06
2,00E+04	1,71E+04	Klinikai minták	0,05	0,03	0,03	0,04
2,00E+03	1,86E+03	Plazmid DNS	0,05	0,04	0,07	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Klinikai minták	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+03	9,32E+02	Plazmid DNS	0,06	0,06	0,05	0,06
1,00E+02	8,54E+01	Klinikai minták	0,07	0,08	0,07	0,07
1,00E+02	9,32E+01	Plazmid DNS	0,10	0,08	0,09	0,09
5,00E+01	4,27E+01	Klinikai minták	0,09	0,04	0,08	0,08

* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és \log_{10} transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

18. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (szérumminták – 500 µl feldolgozási térfogat)*

Névleges koncentráció (IU/ml)	Megadott koncentráció (IU/ml)	Forrásanyag	Szérum			
			1. tétel	2. tétel	3. tétel	Összes gyártási tétel
			SD	SD	SD	Poolozott SD
1,00E+09	5,47E+08	Plazmid DNS	0,05	0,06	0,03	0,05
1,00E+08	5,47E+07	Plazmid DNS	0,03	0,04	0,03	0,04
1,00E+07	5,47E+06	Plazmid DNS	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+06	5,47E+05	Plazmid DNS	0,04	0,06	0,06	0,05
1,00E+05	5,47E+04	Plazmid DNS	0,04	0,03	0,03	0,04
2,00E+04	1,12E+04	Klinikai minták	0,10	0,07	0,08	0,08
2,00E+03	1,09E+03	Plazmid DNS	0,05	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Klinikai minták	0,03	0,14	0,03	0,09
1,00E+03	5,47E+02	Plazmid DNS	0,04	0,05	0,04	0,04
1,00E+02	5,62E+01	Klinikai minták	0,09	0,06	0,07	0,07
1,00E+02	5,47E+01	Plazmid DNS	0,05	0,07	0,04	0,06
5,00E+01	2,81E+01	Klinikai minták	0,07	0,06	0,10	0,08

* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és \log_{10} transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

19. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (EDTA-s plazmaminták – 200 µl feldolgozási térfogat)*

Névleges koncentráció (IU/ml)	Megadott koncentráció (IU/ml)	Forrásanyag	EDTA-s plazma			
			1. tétel	2. tétel	3. tétel	Összes gyártási tétel
			SD	SD	SD	Poolozott SD
1,00E+08	1,28E+08	Plazmid DNS	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+07	1,28E+07	Plazmid DNS	0,06	0,04	0,02	0,04
1,00E+06	1,28E+06	Plazmid DNS	0,03	0,04	0,04	0,03
1,00E+05	1,28E+05	Plazmid DNS	0,02	0,06	0,05	0,05
2,00E+04	1,71E+04	Klinikai minták	0,03	0,05	0,03	0,04
2,00E+03	2,57E+03	Plazmid DNS	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	8,54E+02	Klinikai minták	0,07	0,05	0,03	0,05
1,00E+03	1,28E+03	Plazmid DNS	0,06	0,07	0,03	0,05
1,00E+02	8,54E+01	Klinikai minták	0,09	0,09	0,07	0,09
1,00E+02	1,28E+02	Plazmid DNS	0,06	0,09	0,11	0,09

* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és \log_{10} transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

20. táblázat A cobas® HBV laboratóriumi pontossága (szérumminták – 200 µl feldolgozási térfogat)*

Névleges koncentráció (IU/ml)	Megadott koncentráció (IU/ml)	Forrásanyag	Szérum			
			1. tétel	2. tétel	3. tétel	Összes gyártási tétel
			SD	SD	SD	Poolozott SD
1,00E+09	7,92E+08	Plazmid DNS	0,04	0,03	0,03	0,04
1,00E+08	7,92E+07	Plazmid DNS	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+07	7,92E+06	Plazmid DNS	0,04	0,03	0,04	0,04
1,00E+06	7,92E+05	Plazmid DNS	0,03	0,05	0,04	0,04
1,00E+05	7,92E+04	Plazmid DNS	0,06	0,07	0,03	0,06
2,00E+04	1,12E+04	Klinikai minták	0,16	0,08	0,03	0,11
2,00E+03	1,58E+03	Plazmid DNS	0,05	0,04	0,05	0,05
1,00E+03	5,62E+02	Klinikai minták	0,07	0,04	0,04	0,05
1,00E+03	7,92E+02	Plazmid DNS	0,07	0,05	0,06	0,06
1,00E+02	5,62E+01	Klinikai minták	0,09	0,10	0,07	0,09
1,00E+02	7,92E+01	Plazmid DNS	0,08	0,09	0,09	0,08

* A titeradatokat logaritmikusan normál eloszlásúnak tekintették, és \log_{10} transzformáció után elemezték. A szórást (Standard Deviation – SD) tartalmazó oszlopok a logaritmikusan transzformált titerek összesítését tartalmazzák mind a három reagenstételre.

Genotípus-meghatározás és -ellenőrzés

A cobas® HBV teljesítményét a HBV genotípusokon a következőkkel értékelték ki:

- A B–H genotípusok kimutatási határa és a predomináns pre-core mutáns meghatározása EDTA-s plazmából és szérumból 500 µl feldolgozási térfogatnál
- A B–H genotípusok kimutatási határa és a predomináns pre-core mutáns ellenőrzése EDTA-s plazmából és szérumból 200 µl feldolgozási térfogatnál
- A linearitás ellenőrzése a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

A kimutatási határ a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

A cobas® HBV kimutatási határának meghatározását hét különböző genotípus (B, C, D, E, F, G, H) és a predomináns pre-core mutáns (G1896A; C1858T) sorozathígításának elemzésével állapították meg HBV-negatív EDTA-s humán plazmában és szérumban 500 µl mintafeldolgozási térfogat mellett. Nyolc koncentrációsintzből és egy negatív kontrollból álló paneleket teszteltek a cobas® HBV tesztreagensek három gyártási tételével, több futtatásban, napon, kezelővel és készüléken.

A 21. táblázat – 22. táblázat az EDTA-s plazma- és szérumeredményeket tartalmazzák 500 µl-es feldolgozási térfogat mellett. A vizsgálat szerint a cobas® HBV a HBV összes genotípusát hasonló kimutatási határnál mutatta ki, mint a HBV A genotípusát.

21. táblázat HBV DNS genotípusainak kimutatási határa EDTA-s plazmában (500 µl)

Genotípus	95% kimutatási határ (PROBIT)	95% konfidenciintervallum
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
Pre-core mutáns	2,38 IU/ml	2,08–2,90 IU/ml

22. táblázat HBV DNS genotípusainak kimutatási határa szérumban (500 µl)

Genotípus	95% kimutatási határ (PROBIT)	95% konfidenciintervallum
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
Pre-core mutáns	1,65 IU/ml	1,43–2,03 IU/ml

A kimutatási határ ellenőrzése a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

Klinikai mintákat hígítottak három különböző koncentrációsztintre EDTA-s plazmával és szérummal a HBV DNS összes genotípusából (B, C, D, E, F, G, H) és a pre-core mutánsból (G1896A; C1858T). A találati arány megállapítását minden szint esetén 63 ismétléssel végezték. A tesztelést a cobas® HBV reagensek három gyártási tételével végezték.

A 23. táblázat – 24. táblázat az EDTA-s plazma- és szérumeredményeket tartalmazzák 200 µl-es feldolgozási térfogat mellett. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a cobas® HBV a HBV DNS-t a hét különböző genotípusra és a predomináns pre-core mutánsra 12,50 IU/ml-es koncentrációnál mutatta ki $\geq 93,65\%$ -os találati aránnyal és 97,80%-os felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallummal.

23. táblázat HBV DNS genotípusai kimutatási határának ellenőrzése EDTA-s plazmában (200 µl)

Genotípus	6,25 IU/ml			12,50 IU/ml			18,75 IU/ml		
	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%) (95% CI*)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%) (95% CI*)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találati arány (%) (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)
Pre-core mutáns	63	54	85,71 (92,34)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum

24. táblázat HBV DNS genotípusai kimutatási határának ellenőrzése szérumban (200 µl)

Genotípus	6,25 IU/ml			12,50 IU/ml			18,75 IU/ml		
	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találathi arány (%) (95% CI*)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találathi arány (%) (95% CI*)	Érvényes ismétlések száma	Pozitívok száma	Találathi arány (%) (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)
Pre-core mutáns	63	60	95,24 (98,66)	63	62	98,41 (99,92)	63	63	100,00 (100,00)

* Felső egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum

A linearitás a B–H genotípusoknál és a predomináns pre-core mutánsnál

A cobas® HBV genotípusok linearitási vizsgálatában használt hígítási sorozat 10 paneltagból áll, amelyek lefedik a célzott lineáris tartományt. A magas titerű paneltagokat magas titerű plazmid DNS-törzsből készítették, az alacsony titerű paneltagokat pedig magas titerű klinikai mintából. A linearitási panelt úgy tervezték, hogy körülbelül 2 log₁₀ titerátfedés legyen a két anyagforrás között. A cobas® HBV lineáris tartománya az alsó mennyiségi meghatározási határ alatti értéktől (LLoQ; 10 IU/ml 500 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál) a felső mennyiségi meghatározási határig (ULoQ: 1,0E+09 IU/ml; 25 IU/ml 200 µl-es mintafeldolgozási térfogatnál) tartott, és legalább egy orvosi döntési pontot tartalmazott. Minden szintből huszonegy ismétlést teszteltek a cobas® HBV reagens három gyártási tételén EDTA-s plazmában és szérumban.

A cobas® HBV lineáris tartományán belül igazolták a linearitást mind a hét genotípusnál (B, C, D, E, F, G, H) és a pre-core mutánsnál (G1896A; C1858T). A lineáris regresszió és a jobban illeszkedő nemlineáris regresszió közötti maximális eltérés legfeljebb ±0,2 log₁₀ volt.

Specifititás

A **cobas**® HBV specifitását különböző donoroktól származó HBV-negatív EDTA-s plazma- és szérumminták elemzésével határozták meg. Háromszáz különböző EDTA-s plazma- és 300 különböző szérummintát teszteltek (összesen 600 eredmény) a **cobas**® HBV reagensek két gyártási tételével. A teszt szerint valamennyi minta negatív volt HBV DNS-re. A tesztpanelben a **cobas**® HBV specifitása 100% volt (99,5% értékű egyoldali 95%-os konfidenciaintervallum).

Analitikai specifititás

A **cobas**® HBV analitikai specifitását egy mikroorganizmus-panel hígításával vizsgálták HBV DNS-re pozitív és HBV DNS-re negatív EDTA-s plazmával. A mikroorganizmusokat negatív EDTA-s humán plazmához adták, és HBV DNS-sel, illetve nélküle tesztelték. A nem HBV kórokozók egyike sem zavarta a teszt teljesítményét. Minden HBV-target nélküli mikroorganizmus-mintára negatív eredményt kaptak a **cobas**® HBV teszttel, és minden HBV-targetet tartalmazó mikroorganizmus-mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan keresztreakáló organizmusokat tartalmazó pozitív HBV-minták mindegyikének az átlagos \log_{10} titer értéke $\pm 0,3 \log_{10}$ eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos \log_{10} titeréhez képest.

25. táblázat Keresztreaktivásra vizsgált mikroorganizmusok

Vírusok		Baktériumok	Sarjadzógomba
Adenovírus, 5-es típus	West Nile vírus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovírus	St. Louis encephalitis vírus	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Hepatitis A vírus	Dengue vírus, 1, 2, 3 és 4 típusok	-	-
Hepatitis C vírus	FSME vírus (HYPR törzs)	-	-
Hepatitis D vírus	Sárgalázvírus	-	-
Humán immundeficiencia vírus 1	Humán papillomavírus	-	-
Humán T-sejtes lymphotrop vírus, 1 és 2 típusok	Varicella-zoster vírus	-	-
Humán herpeszvírus, 6-os típus	Influenza A	-	-
Herpes simplex vírus, 1 és 2 típusok	Zika vírus	-	-

Analitikai specificitás – zavaró anyagok

Magas triglicerid (34,5 g/l), konjugált bilirubin (0,25 g/l), nem konjugált bilirubin (0,25 g/l), albumin (58,7 g/l), hemoglobin (2,9 g/l) és humán DNS (2 mg/l) tartalmú mintákat teszteltek HBV DNS jelenlétében, illetve hiányában. A vizsgált endogén anyagok nem mutattak zavaró hatást a **cobas®** HBV teszt teljesítményével.

Ezen felül a szisztémás lupus erythematosus (SLE) és rheumatoid arthritis (RA) autoimmun betegségek markerei, illetve az antinukleáris antitest jelenlétét is vizsgálták.

A 26. táblázatban felsorolt gyógyszervegyületeket is vizsgálták a C_{max} háromszorosánál HBV DNS jelenlétében, illetve hiányában.

A vizsgálat minden potenciálisan zavaró anyagról kimutatta, hogy nincs hatással a teszt teljesítményére. A **cobas®** HBV tesztel minden HBV-target nélküli mintára negatív eredményt kaptak, és minden HBV-targetet tartalmazó mintára pozitív lett az eredmény. Ezen felül a potenciálisan zavaró anyagokat tartalmazó pozitív HBV-minták mindegyikének az átlagos \log_{10} titer értéke $\pm 0,5 \log_{10}$ eltérésen belül volt az adott pozitívra oltott minta átlagos \log_{10} titeréhez képest.

26. táblázat A **cobas®** HBV teszt HBV DNS mennyiségi meghatározását esetlegesen zavaró gyógyszervegyületek vizsgálata

Gyógyszerosztály	Gyógyszer generikus neve	
Immunmodulátorok	Peginterferon α -2a	Peginterferon α -2b
	Ribavirin	-
HIV entry inhibitor	Maraviroc	
HIV-integráz inhibitorok	Elvitegravir/kobicisztát	Raltegravir
Non-nukleozid HIV reverz transzkriptáz inhibitorok	Efavirenz	Nevirapin
	Etravirin	Rilpivirin
HIV-proteáz inhibitor	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
HCV-proteáz inhibitorok	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	-
Reverz transzkriptáz vagy DNS-polimeráz inhibitorok	Abacavir	Tenofovir
	Emtricitabin	Adefovir dipivoxil
	Entecavir	Telbivudin
	Foscarnet	Zidovudin
	Cidofovir	Aciclovir
	Lamivudin	Valganciclovir
	Ganciclovir	Sofosbuvir
Opportunista fertőzések kezelésére szolgáló vegyületek	Azitromicin	Pyrazinamid
	Klaritromicin	Rifabutin
	Etambutol	Rifampicin
	Flukonazol	Sulfamethoxazol
	Izoniazid	Trimethoprim

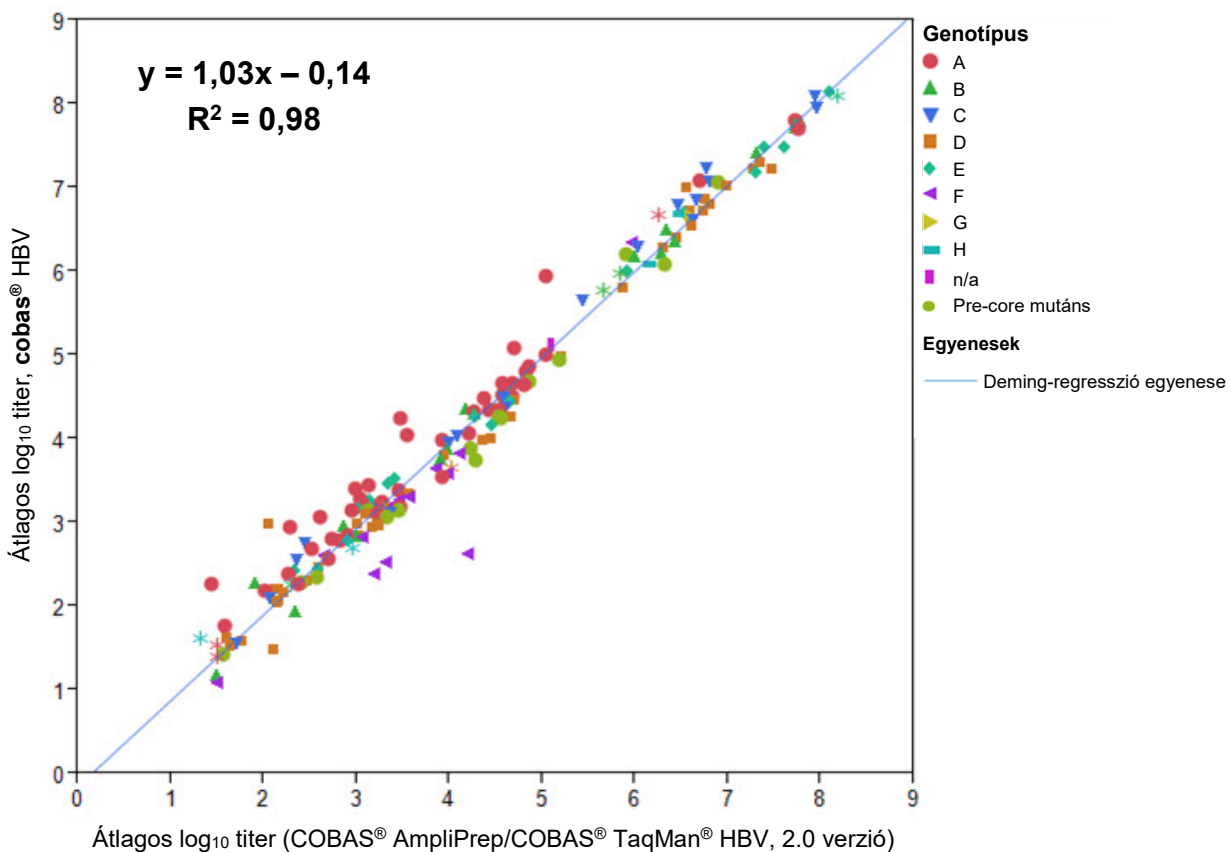
Módszerkorreláció

A cobas® HBV teljesítményének értékelése a COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV teszt 2.0-ás változatával összevetve

A cobas® HBV tesztet és a COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV teszt 2.0-ás változatát (TaqMan® HBV teszt, v2.0) HBV-fertőzött betegek szérum- és EDTA-s plazmamintáinak összehasonlításával végezték. Összesen 103 EDTA-s plazmamintát és 85 szérummintát vizsgáltak párhuzamos elemzéssel, amelyek tartalmazták az összes HBV-genotípust. Az eredmény érvényes volt és mindkét vizsgálat mennyiségi meghatározási tartományán belül esett. Deming-regressziós analízist végeztek. A két teszttel vizsgált minták átlagos titereltérése $-0,03 \log_{10}$ volt.

A Deming-regresszióanalízis eredményeit a 8. ábra tartalmazza.

8. ábra A cobas® HBV teszt és a TaqMan® HBV teszt 2.0-ás verziójának regressziós analízise EDTA-s plazma- és szérummintákban

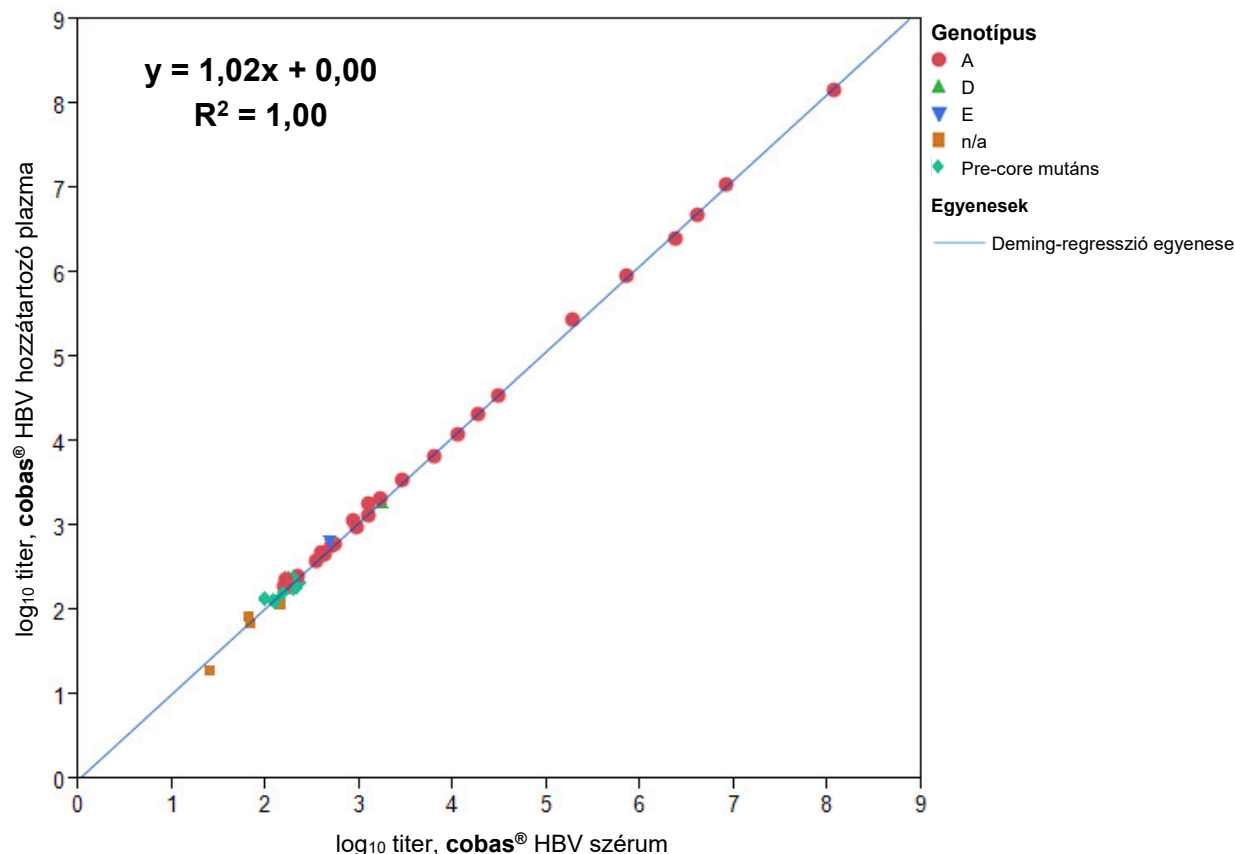


Mátrixekvivalencia – EDTA-s plazma kontra szérum

50 EDTA-s plazma- és szérumminta-párt elemeztek mátrixekvivalencia szempontjából. A HBV-pozitív minták fedték a legtöbb genotípust, titerük pedig szóródtak az egész lineáris tartományban.

A mátrixekvivalencia is kimutatható volt a vizsgált mintáknál; az átlagos titereltérés 0,05 log₁₀ volt (9. ábra).

9. ábra A mátrixekvivalencia teljesítménye az EDTA-s plazma és szérum között



Teljes rendszerhiba

A cobas® HBV teljes rendszerhiba-arányát HBV-targettel oltott EDTA-s plazma, illetve szérum 100–100 ismétléssel, vagyis összesen 200 ismétléssel határozták meg. Ezeket a mintákat a kimutatási határ mintegy háromszorosánál vizsgálták ($3 \times \text{LoD}$). A vizsgálatot a cobas® 6800 rendszeren végezték.

A vizsgálat eredményei szerint az összes ismétlés reaktív volt mindegyik targetre, vagyis a teljes rendszerhiba aránya 0% volt. A kétoldali 95%-os pontos konfidenciaintervallum 0% volt az alsó határra, és 3,62% a felső határra minden mátrixnál [0%: 3,62%].

Keresztszennyeződés

A cobas® HBV teszt keresztszennyeződési arányát normál, a (HIV, HCV és HBV) vírusra negatív humán EDTA-s plazmaminták 240 ismétléssel és egy magas titerű ($1,00E+09$ IU/ml) HBV-minta 225 ismétléssel határozták meg. Összesen öt futtatást végeztek pozitív és negatív mintákkal, sakktáblaszerű konfigurációban.

A negatív minta mind a 240 ismétlése nem reaktív eredményt mutatott, vagyis a keresztszennyeződési arány 0% volt. A kétoldali 95%-os pontos konfidenciaintervallum 0% volt az alsó határra, és 1,53% a felső határra [0%: 1,53%].

Klinikai teljesítmény értékelése

Reprodukálhatósági vizsgálat

A cobas® HBV reprodukálhatóságát és gyártási tételek közötti változékonyságát EDTA-s plazmában vizsgálták a cobas® 6800 rendszeren, és vegyes modellel becsülték meg a teljes varianciát.

A kiértékelés eredményeit az alábbi 27. táblázat – 30. táblázat tartalmazza.

Gyártási tételek közötti változékonyság

A gyártási tételek változékonyságát egy vizsgálati helyszínen végezték az A és C genotípusokra a reagensek három gyártási tételével. A helyszínen két kezelő tesztelte hat napon át mindegyik tételt. Naponta két munkamenetet futtattak.

Az alábbi 27. táblázatban látható genotípusonként a teljes variancia százalékaránya, a teljes pontossági szórás (SD), a lognormális relatív szórás (CV), valamint a HBV DNS várt koncentrációjának log₁₀ logaritmususa a cobas® 6800 rendszeren.

27. táblázat A teljes variancia és a teljes pontossági szórás százalékaránya, valamint a HBV DNS-koncentráció lognormális variációs együtthatója (CV%; log₁₀ IU/ml) genotípusonként és pozitív paneltagonként (gyártási tételek között) a cobas® 6800 rendszeren (reprodukálhatóság)

Genotípus	HBV DNS-koncentráció (log ₁₀ IU/ml)		Tesztek sz. ^b	A teljes variancia százalékos aránya (lognormális CV (%))					Összes pontosság	
	Várt	Megfigyelt átlag ^a		Tétel	Vizsgáló	Nap	Futtatás	Futtatáson belül	SD ^c	Lognormális CV (%) ^d
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

Genotípus	HBV DNS-koncentráció (log ₁₀ IU/ml)		Teszték sz. ^b	A teljes variancia százalékos aránya (lognormális CV (%))					Összes pontosság	
	Várt	Megfigyelt átlag ^a		Tétel	Vizsgáló	Nap	Futtatás	Futtatáson belül	SD ^c	Lognormális CV (%) ^d
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

Megjegyzés: A táblázatban a kimutatható víruskoncentrációval rendelkező eredmények szerepelnek; a tesztartomány 1,0E+01 IU/ml–1,0E+09 IU/ml.

^a SAS MIXED eljárással számítva.

^b Kimutatható virális terheléssel végzett érvényes tesztek száma.

^c A SAS MIXED eljárás szerinti teljes változékonyságból számítva.

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

CV (%) = relatív szórás százalékban; DNS = deoxiribonukleinsav; HBV = hepatitis B vírus; SD = szórás; sqrt = négyzetgyök.

Az alábbi 28. táblázatban szerint a **cobas**® 6800 rendszer negatív megfelelési aránya (NPA) a negatív paneltagoknál 100% volt.

28. táblázat Negatív megfelelési arány a negatív paneltag használatával (gyártási tételek között)

Várt HBV DNS-koncentráció	Érvényes tesztek száma	Pozitív eredmények	Negatív eredmények	Negatív megfelelési arány ^a	95% CI ^b
Negatív	106	0	106	100,00	(96,58; 100,00)

^a NPA = (negatív eredmények száma ÷ a negatív paneltag érvényes tesztheinek teljes száma) × 100.

^b A Clopper-Pearson-féle pontos binomiális konfidenciaintervallum módszerével számítva.

CI = konfidenciaintervallum; DNS = deoxiribonukleinsav; HBV = hepatitis B vírus; NPA = negatív megfelelési arány.

Reprodukálhatóság

A reprodukálhatóságot három vizsgálati helyszínen vizsgálták az A és C genotípusokra a reagensek egy gyártási tételével. A helyszíneken két-két kezelő végezte a tesztelést 6 napon át. Naponta két munkamenetet futtattak.

Az alábbi 29. táblázatban látható genotípusonként a teljes variancia százalékaránya, a teljes pontossági szórás (SD), a lognormális variációs együttható (CV), valamint a HBV DNS várt koncentrációjának \log_{10} logaritmusa a cobas® 6800 rendszeren.

29. táblázat A teljes variancia és a teljes pontossági szórás (SD) százalékaránya, valamint a HBV DNS-koncentráció lognormális variációs együtthatója (CV%; \log_{10} IU/ml) genotípusonként és pozitív paneltagonként (reprodukálhatóság)

Genotípus	HBV DNS-koncentráció (\log_{10} IU/ml)		Tesztek sz. ^b	A teljes variancia százalékos aránya (lognormális CV (%))					Összes pontosság	
	Várt	Megfigyelt átlag ^a		Hely	Vizsgáló	Nap	Futtatás	Futtatáson belül	SD ^c	Lognormális CV (%) ^d
A	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

Genotípus	HBV DNS-koncentráció (log ₁₀ IU/ml)		Tesztetek sz. ^b	A teljes variancia százalékos aránya (lognormális CV (%))					Összes pontosság	
	Várt	Megfigyelt átlag ^a		Hely	Vizsgáló	Nap	Futtatás	Futtatáson belül	SD ^c	Lognormális CV (%) ^d
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

Megjegyzés: A táblázatban a kimutatható víruskoncentrációval rendelkező eredmények szerepelnek; a teszttartomány 1,0E+01 IU/ml–1,0E+09 IU/ml.

^a SAS MIXED eljárással számítva.

^b Kimutatható virális terheléssel végzett érvényes tesztek száma.

^c A SAS MIXED eljárás szerinti teljes változékonyságból számítva.

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

CV (%) = relatív szórás százalékban; HBV = hepatitis B vírus; DNS = dezoxiribonukleinsav; SD = szórás; sqrt = négyzetgyök.

A negatív megfelelési arány 100% volt (106/106; 95% CI: 96,58–100%) a cobas® 6800 rendszeren tesztelt negatív paneltagnál; lásd alábbi 30. táblázat.

30. táblázat Negatív megfelelési arány a negatív paneltagnál (reprodukálhatóság) a cobas® 6800 rendszeren

Várt HBV DNS-koncentráció	Tesztek száma	Pozitív eredmények	Negatív eredmények	Negatív megfelelési arány ^a	95% CI ^b
Negatív	106	0	106	100,00	(96,58; 100,00)

^a NPA = (negatív eredmények száma ÷ a negatív paneltag érvényes tesztheinek teljes száma) × 100.

^b A Clopper-Pearson-féle pontos binomiális konfidenciaintervallum módszerével számítva.

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; HBV = hepatitis B vírus; NPA = negatív megfelelési arány.

Klinikai haszon

Ezt a vizsgálatot annak megállapítására tervezték, hogy a teszt mennyiben képes a klinikai kimenetel előrejelzésére.

Mintegy 300 olyan alany maradék mintáját tesztelték, akiket egy gyógyszerészeti klinikai vizsgálat keretében véletlenszerűen kezeltek 100 héten át entecavirral és tenofovirral, vagy csak entecavirral. Ezen felül tesztelték mintegy 70 HBeAg (-) olyan krónikus HBV-fertőzött alany mintáját is, akit rutin klinikai gyakorlat keretében kezeltek csak tenofovirral (31. táblázat).

31. táblázat Kezelési csoportok

Klinikai vizsgálat	HBeAg-állapot	Kezelés	Kezelési ág
Gyógyszerészeti klinikai vizsgálat ²¹	HBeAg (+)	Csak entecavir	I. ág
		Entecavir + tenofovir	II. ág
	HBeAg (-)	Csak entecavir	III. ág (benne legfeljebb 17 alany rutin klinikai gyakorlatból)
		Entecavir + tenofovir	IV. ág
Klinikai gyakorlat	HBeAg (-)	Csak tenofovir	V. ág

HBeAg = hepatitis B e antigén.

Három helyszínen végeztek **cobas**® HBV tesztet. Mindegyik helyszínen egy **cobas**® 6800 rendszer működött. Reagensok háromféle gyártási tételéből használtak készleteket, és mindegyik mintát egy készlettel tesztelték. Az alábbi 32. táblázat azoknak az alanyoknak a demográfiai és alapjellemezőit tartalmazza, akiknek a mintáját a **cobas**® 6800 rendszeren tesztelték. A vizsgálatban mind HBeAg (+), mind HBeAg (-) alanyok részt vettek, akiknek az adatait külön-külön elemezték.

32. táblázat Alanyok demográfiai és alapjellemezői

Jellemző	Statisztika
Összes, N	396
Korkategória (év), n (%)	
< 40	186 (47,0%)
≥ 40	210 (53,0%)
Kor (év)	
Átlag ± SD	42 ± 15,2
Medián	42
Tartomány	17–81
Nem, n (%)	
Férfi	276 (69,7%)
Nő	120 (30,3%)
Eredet, n (%)	
Ázsiai	204 (51,5%)
Fekete/afroamerikai	14 (3,5%)
Fehér	169 (42,7%)
Egyéb	9 (2,3%)

Genotípus, n (%)	
A	64 (16,2%)
A & G	1 (0,3%)
B	62 (15,7%)
C	74 (18,7%)
D	105 (26,5%)
E	4 (1,0%)
F	10 (2,5%)
Kevert	1 (0,3%)
Ismeretlen	75 (18,9%)
Normál kiindulási ALT, n (%)	
Igen	23 (5,8%)
Nem	361 (91,2%)
Ismeretlen	12 (3,0%)
Kiindulási ALT (IU/L)	
Átlag ± SD	140 ± 169,9
Medián	96
Tartomány	14–1583
Kiindulási HBV DNS-koncentráció (log₁₀ IU/ml)	
Átlag ± SD	6,6 ± 2,38
Medián	7,4
Tartomány	-0,0–10,1
HBV DNS-kategória, n (%)	
< 2,0 × 10 ³ IU/ml	41 (10,4%)
2,0 × 10 ³ – 2,0 × 10 ⁴ IU/ml	13 (3,3%)
> 2,0 × 10 ⁴ IU/ml	330 (83,3%)
Ismeretlen	12 (3,0%)

ALT = alanin-aminotranszferáz; HBV = hepatitis B vírus; DNS = dezoxiribonukleinsav; SD = szórási.

A vírusellenes kezelés következményének előrejelzése

Meghatározások:

- 12. heti virológiai reakció (VR) = HBV DNS 2 log₁₀ csökkenés a kiinduláshoz képest
- 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-))
- 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-))
- 96. heti VR = HBV DNS < 50 IU/ml (VR végpontja)
- Nincs VR-végpont = HBV DNS > 50 IU/ml a 96. héten
- Biokémiai reakció (BR) = az ALT normalizálódása a kiinduláshoz képest; férfiaknál ALT < 30 IU/l, nőknél ALT < 19 IU/l
- HBeAg-pozitivitás megszűnése = a kezelés során a HBeAg-állapot (+)-ról (-)-ra változik

A virológiai reakció előrejelzése a 96. hétre

Ebben a vizsgálatban a kiinduló HBV DNS-koncentráció és a kezelés 12., 24. és 48. hetén adott VR alapján értékelték ki, hogy mennyire lehet előre jelezni a kimenetelt (VR, BR vagy HBeAg-pozitivitás megszűnése) a kezelés 96. hetére.

A VR96 (HBV DNS < 50 IU/ml) kimenetelt mérték fel egy jóváhagyott teszt HBV DNS-eredményei felhasználásával.

Amikor a cobas® HBV teszttel mérték a HBV DNS-t, azt találták, hogy a kiinduló HBV DNS-koncentráció < 10⁸ IU/ml értéke és a 12., 24. és 48. héten mért VR nagyon jól előre jelzi a VR96-ot a vizsgálat minden kezelési ágában (PPV = 79,6–100%) (33. táblázat és 34. táblázat ez alatt).

33. táblázat Virológiai reakció valószínűsége a 96. héten kiinduló HBV DNS < 10⁸ IU/ml mellett, kezelési ág szerint

Kezelési vizit	Kezelési ág	Kéértékelhető alanyok	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Becsülés (95% CI)	n/N	Becsülés (95% CI)	n/N	Becsülés (95% CI)
Kiinduló	I. ág	103	93,5 (82,5, 97,8)	43/46	31,6 (21,0, 44,5)	18/57	6,62 (1,81, 24,20)
	II. ág	102	96,2 (87,0, 98,9)	50/52	4,0 (1,1, 13,5)	2/50	1,04 (0,14, 7,69)
	III. ág	49	100,0 (92,1, 100,0)	45/45	25,0 (4,6, 69,9)	1/4	30,00 (0,83, 1087,42)
	IV. ág	48	97,9 (88,9, 99,6)	46/47	100,0 (20,7, 100,0)	1/1	92,00 (1,81, 4686,43)
	V. ág	30	90,0 (74,4, 96,5)	27/30	NC	0	9,00 (0,15, 541,69)

Megjegyzések: Pozitív prediktív érték (PPV) = TP ÷ (TP + FP) vagy a VR96 valószínűsége, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott viziten.

Negatív prediktív érték (NPV) = TN ÷ (FN + TN) vagy a VR96 be nem következésének valószínűsége, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott viziten.

Relatív esély (OR) = (TP × TN) ÷ (FP × FN).

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

96. heti VR = HBV DNS < 50 IU/ml (VR végpontja) a COBAS® Ampliprep/COBAS® Taqman® HBV teszt 2. verziójával

Kiinduló HBV DNS-koncentráció < 1E8 IU/ml a cobas® 6800 rendszeren meghatározva.

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

III. ág: csak entecavir (HBeAg (-)).

IV. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

V. ág: csak tenofovir (HBeAg (-)).

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus;

NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív;

VR = virológiai reakció; VR96 = virológiai reakció a 96. héten.

34. táblázat A virológiai reakció valószínűsége a 96. héten, ha volt virológiai reakció egy adott kezelési viziten, kezelési ág szerint

Kezelési vizit	Kezelési ág	Bevonható alanyok	PPV (%)		NPV (%)		OR
			Becslés (95% CI)	n / N	Becslés (95% CI)	n / N	Becslés (95% CI)
12. hét	I. ág	103	79,6 (70,8, 86,3)	82 / 103	NC	0	3,90 (0,08, 202,63)
	II. ág	100	97,0 (91,5, 99,0)	97 / 100	NC	0	32,33 (0,54, 1921,79)
	III. ág	48	97,8 (88,7, 99,6)	45 / 46	0,0 (0,0, 65,8)	0 / 2	11,25 (0,28, 445,33)
	IV. ág	48	95,8 (86,0, 98,8)	46 / 48	NC	0	23,00 (0,36, 1485,21)
	V. ág	21	85,7 (48,7, 97,4)	6 / 7	7,1 (1,3, 31,5)	1 / 14	0,46 (0,02, 8,69)
24. hét	I. ág	103	96,1 (89,2, 98,7)	74 / 77	69,2 (50,0, 83,5)	18 / 26	55,50 (13,37, 230,39)
	II. ág	102	96,7 (90,8, 98,9)	89 / 92	10,0 (1,8, 40,4)	1 / 10	3,30 (0,31, 35,08)
	III. ág	47	100,0 (89,8, 100,0)	34 / 34	7,7 (1,4, 33,3)	1 / 13	5,67 (0,18, 179,94)
	IV. ág	49	97,7 (87,9, 99,6)	42 / 43	16,7 (3,0, 56,4)	1 / 6	8,40 (0,45, 156,19)
	V. ág	20	94,1 (73,0, 99,0)	16 / 17	33,3 (6,1, 79,2)	1 / 3	8,00 (0,35, 184,38)
48. hét	I. ág	101	89,9 (81,9, 94,6)	80 / 89	91,7 (64,6, 98,5)	11 / 12	97,78 (11,28, 847,86)
	II. ág	97	95,9 (89,9, 98,4)	93 / 97	NC	0	23,25 (0,41, 1328,83)
	III. ág	46	100,0 (91,6, 100,0)	42 / 42	25,0 (4,6, 69,9)	1 / 4	28,00 (0,77, 1015,78)
	IV. ág	48	97,8 (88,4, 99,6)	44 / 45	33,3 (6,1, 79,2)	1 / 3	22,00 (0,98, 494,79)
	V. ág	28	92,3 (75,9, 97,9)	24 / 26	50,0 (9,5, 90,5)	1 / 2	12,00 (0,53, 273,05)

Megjegyzések: Pozitív prediktív érték (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ vagy a VR96 valószínűsége, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott viziten.

Negatív prediktív érték (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ vagy a VR96 be nem következésének valószínűsége, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott viziten.

Relatív esély (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

A VR96 meghatározása: ha az alany HBV DNS-értéke < 50 IU/ml a High Pure systemmel használatos COBAS® TaqMan® HBV teszt szerint a 96. héten.

12. heti VR = HBV DNS > 2 log₁₀ csökkenés a kiinduláshoz képest; 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-)); 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-)).

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

III. ág: csak entecavir (HBeAg (-)).

IV. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

V. ág: csak tenofovir (HBeAg (-)).

CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív;

VR = virológiai reakció; VR96 = virológiai reakció a 96. héten.

A biokémiai reakció előrejelzése a 96. hétre

A 35. táblázat a biokémiai reakció valószínűségének összegzését tartalmazza a 96. hétre a kezelés 12., 24. vagy 48. hetén kapott VR esetén.

A VR értéke a 12., 24. vagy 48. héten, mint a BR96 előrejelzője VR-hét és kezelési ág szerint.

35. táblázat A biokémiai reakció valószínűsége a 96. héten, ha volt virológiai reakció egy adott kezelési vizitkor, kezelési ág szerint

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

Megjegyzések: Pozitív prediktív érték (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ vagy a BR96 valószínűsége, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott vizit alkalmával.

Negatív prediktív érték (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ vagy a BR96 be nem következésének valószínűsége, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott vizit alkalmával.

Relatív esély (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

III. ág: csak entecavir (HBeAg (-)).

IV. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (-)).

V. ág: csak tenofovir (HBeAg (-)).

A biokémiai reakció meghatározása: az ALT normalizálódása (férfiaknál ALT < 30 IU/l, nőknél ALT < 19 IU/l) a 96. hétre a kiinduláshoz képest a kiinduláskor emelkedett ALT-értékű alanyoknál.

12. heti VR = HBV DNS > 2 log₁₀ csökkenése a kiinduláshoz képest. 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml

(HBeAg (-)). 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)) vagy < 50 IU/ml (HBeAg (-)).

ALT = alanin-aminotranszferáz; CI = konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív; VR = virológiai reakció; BR96 = biokémiai reakció a 96. héten.

A HBeAg-pozitivitás megszűnésének előrejelzése

A HBeAg-pozitivitás megszűnését csak azoknál az alanyoknál lehet kiértékelni, akik kiinduláskor HBeAg (+)-ak voltak.

A VR hiánya a 24. héten megbízhatóan előre jelezte, hogy a HBeAg fenn fog maradni (az I. és II. ágban az NPV-k nem csökkentek 80,0% alá), ha pedig a 48. héten nem volt VR, a HBeAg fennmaradt az I. ágban (az NPV 100% volt) (36. táblázat). Mivel a kombinált kezelésben (II. ág) résztvevő összes alanyánál VR jelentkezett a 48. hétre, ennél a csoportnál ebben az időpontban nem lehetett NPV-t számítani.

36. táblázat A HBeAg-pozitivitás megszűnésének valószínűsége a 96. héten, ha volt virológiai reakció egy adott kezelési vizitkor, kezelési ág szerint

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

Megjegyzés: Pozitív prediktív érték (PPV) = $TP \div (TP + FP)$ vagy a HBeAg-pozitivitás megszűnésének valószínűsége a 96. hétre, ha az alany virológiai reakciót mutatott egy adott viziten.

Negatív prediktív érték (NPV) = $TN \div (FN + TN)$ vagy a HBeAg-pozitivitás fennmaradásának valószínűsége a 96. hétre, ha az alany nem mutatott virológiai reakciót egy adott viziten.

Relatív esély (OR) = $(TP \times TN) \div (FP \times FN)$.

A PPV és NPV 95%-os konfidenciaintervallumokat a Wilson-módszerrel számították.

Az OR és a megfelelő 95%-os CI számítása előtt az üres cellákhoz (amikor a TP, TN, FP vagy FN = 0) 0,5-et adtak.

I. ág: csak entecavir (HBeAg (+)).

II. ág: entecavir + tenofovir (HBeAg (+)).

Akkor beszélünk a HBeAg-pozitivitás megszűnéséről, ha ez a kezelés során következett be.

12. heti VR = HBV DNS > 2 log₁₀ csökkenés a kiinduláshoz képest; 24. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)); 48. heti VR = HBV DNS < 2000 IU/ml (HBeAg (+)).

CI = konfidenciaintervallum; DNS = deoxiribonukleinsav; FN = álnegatív; FP = álpozitív; HBeAg = hepatitis B e antigén; HBV = hepatitis B vírus; NC = nem számítható (mert ezen a viziten nem voltak virológiai reakciót nem mutató alanyok); TN = valódi negatív; TP = valódi pozitív; VR = virológiai reakció; BR96 = biokémiai reakció a 96. héten.

Az eredmények alapján a **cobas®** HBV használható a víruskoncentráció monitorozására krónikus HBV-fertőzötteknél az antivirális kezelés kezdetekor és során. Ez a vizsgálat bizonyította, hogy a HBV DNS-koncentráció mérése a kiindulásnál, a HBV DNS-koncentráció csökkenése a 12. héten, vagy az adott küszöb alatti HBV DNS-koncentrációk a 24. vagy 48. héten a kezelés során előre jelzik a kezelésre adott reakciót. A vizsgálat azonosította az olyan alanyokat, akik virológiai reakciót, biokémiai reakciót vagy a HBeAg-pozitivitás megszűnését mutatták a kezelés 96. hetén.

Következtetés

A **cobas**® HBV képes a HBV DNS szintjének mennyiségi meghatározására az antivirális kezelés monitorozására és a reakció előrejelzésére. A vizsgálat eredményei bizonyították, hogy a teszt klinikailag hasznos a krónikus HBV-fertőzöttek kezelése során a kezelésre adott korai reakció meghatározásában.

Rendszerek ekvivalenciája/összehasonlítása

A **cobas**® 5800, **cobas**® 6800 és **cobas**® 8800 rendszerek ekvivalenciáját a teljesítmény vizsgálataival bizonyították.

A használati útmutatóban bemutatott eredmények alátámasztják, hogy az összes rendszer teljesítménye ekvivalens.

További információk





















































A teszt legfontosabb tulajdonságai

Mintatípus	EDTA-s plazma, szérum		
Minimálisan szükséges mintamennyiség	650 µl vagy 350 µl		
Mintafeldolgozási térfogat	500 µl vagy 200 µl		
Analitikai érzékenység		<u>500 µl</u>	<u>200 µl</u>
	EDTA-s plazma	2,7 IU/ml	15,5 IU/ml
	Szérum	2,4 IU/ml	12,5 IU/ml
Lineáris tartomány	500 µl: 10–1,0E+09 IU/ml		
	200 µl: 25–1,0E+09 IU/ml		
Specifitás	100% (egyoldalú 95%-os konfidenciaintervallum: 99,5%)		
Kimutatott genotípusok	A–H HBV-genotípusok, predomináns pre-core mutáns		

Szimbólumok

A Roche PCR diagnosztikai termékek jelölésére a következő szimbólumokat használják.

37. táblázat A Roche PCR diagnosztikai termékek címkéjén használt szimbólumok

 Age/DOB Kor vagy születési dátum	 Nem a beteg közelében használható teszteszköz	 QS IU/PCR QS-IU-k száma PCR-reakciónként; használja a QS-IU-k (nemzetközi egységek) reakciónkénti számát az eredmények számításához.
 SW Segédsoftver	 Nem öntesztelő eszköz	 SN Sorozatszám
 Assigned Range [copies/mL] Megadott tartomány (kópia/ml)	 Forgalmazó (Megjegyzés: Az alkalmazandó ország/régió a szimbólum alatt jelölhető meg.)	 Site Hely
 Assigned Range [IU/mL] Megadott tartomány (IU/ml)	 Ne használja újra	 Procedure Standard Szokásos eljárás
 EC REP Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben	 Nő	 STERILE EO Etilén-oxiddal sterilizálva
 BARCODE Vonalkód-adattlap	 Csak IVD teljesítmény értékelésre	 Sötétben tárolandó
 LOT Lotszám	 GTIN Globális kereskedelmi cikkszám	 Hőmérsékletkorlát
 Biológiai veszély	 Importőr	 TDF Vizsgálatdefiníciós fájl
 REF Katalógusszám	 IVD <i>In vitro</i> diagnosztikai felhasználásra	 Felfelé nézzen
 CE CE megfelelési jelzés: ez az eszköz megfelel az <i>in vitro</i> diagnosztikai felhasználású orvostechnikai eszközök CE jelölésére vonatkozó előírásoknak.	 LLR Megadott tartomány alsó határa	 Procedure UltraSensitive Ultraérzékeny eljárás
 Collect Date Adatgyűjtés	 Férfi	 UDI Egyedi eszközazonosítás
 Olvassa el a használati útmutatót	 Gyártó	 ULR Megadott tartomány felső határa
 Tartalma <n> vizsgálathoz elegendő	 CONTROL - Negatív kontroll	 Urine Fill Line Eddig töltendő vizelettel
 CONTENT A készlet tartalma	 NON STERILE Nem steril	 Rx Only Csak az USA-ban: Az USA szövetségi törvényei értelmében az eszköz csak orvos részére vagy rendelvényére adható ki.
 CONTROL Kontroll	 ? Beteg neve	 Lejárati dátuma
 Gyártás napja	 # Beteg száma	
 Beteg közelében használható teszteszköz	 Itt válassza le	
 Öntesztelő eszköz	 CONTROL + Pozitív kontroll	
	 QS copies / PCR QS-kópiák száma PCR-reakciónként; használja a QS-kópiák reakciónkénti számát az eredmények számításához.	

Technikai segítségnyújtás

Technikai segítségnyújtásért (segítségért) forduljon a helyi kirendeltséghez:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Gyártó és importőr

38. táblázat Gyártó és importőr



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

Készült az USA-ban



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Védjegyek és szabadalmak

A termék egy vagy több U.S. szabadalom vagy velük egyenértékű külföldi szabadalom hatálya alá esik a következő számúak közül: 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993, 10358675, 8129118 és 6727067.

A COBAS, a COBAS OMNI, az AMPERASE, az AMPLIPREP és a TAQMAN a Roche védjegyei.

Az „Armored RNA[®]” védjegy tulajdonosa az Asuragen, Inc. és a Cenetron Diagnostics, Ltd.

A ProClin[®] a Rohm and Haas Company bejegyzett védjegye.

A Vacutainer[®] a Becton Dickinson & Company bejegyzett védjegye.

Valamennyi egyéb terméknev és védjegy az adott tulajdonosok tulajdona.

Az AmpErase[®] enzim átvitelmegeelőző technológiáját az 7,687,247 USA szabadalom védi, amelynek tulajdonosa a Life Technologies, licensztulajdonosa pedig a Roche Molecular Systems, Inc.

Lásd: <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Szerzői jogok

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Hivatkozások

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.

Dokumentumverzió

Dokumentum verzióinformációi	
Doc Rev. 1.0 12/2020	Első közzététel.
Doc Rev. 2.0 09/2021	Kiegészítve a cobas ® 5800 rendszerre vonatkozó információkkal. Importőr címe hozzáadva. Forgalmazók címei eltávolítva. A harmonizált szimbólumok oldala frissítve. Esetleges kérdésével forduljon a Roche helyi képviselőjéhez.