

cobas[®] EBV

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

Για διαγνωστική χρήση *in vitro*

cobas[®] EBV

P/N: 09040943190

Για χρήση στο σύστημα cobas[®] 5800

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 09051953190

Για χρήση στα συστήματα cobas[®] 6800/8800

cobas[®] EBV/BKV Control Kit

P/N: 08688214190 ή

P/N: 09040951190

cobas[®] Buffer Negative Control Kit

P/N: 07002238190 ή

P/N: 09051953190

Πίνακας περιεχομένων

Προβλεπόμενη χρήση	4
Σύνοψη και επεξήγηση της εξέτασης	4
Αντιδραστήρια και υλικά	7
Αντιδραστήρια και πρότυπα ελέγχου cobas® EBV	7
Αντιδραστήρια cobas® omni για προετοιμασία δειγμάτων	10
Απαιτήσεις φύλαξης αντιδραστηρίων	11
Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για το σύστημα cobas® 5800	11
Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για τα συστήματα cobas® 6800/8800	12
Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για το σύστημα cobas® 5800	13
Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για τα συστήματα cobas® 6800/8800	13
Όργανα και λογισμικό που απαιτούνται	14
Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού	15
Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	15
Χειρισμός αντιδραστηρίων	16
Ορθή εργαστηριακή πρακτική	16
Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων	17
Δείγματα	17
Οδηγίες χρήσης	18
Σημειώσεις διαδικασίας	18
Εκτέλεση του cobas® EBV στο σύστημα cobas® 5800	19
Εκτέλεση του cobas® EBV στα συστήματα cobas® 6800/8800	20
Αποτελέσματα	21
Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800	21
Αποτελέσματα ορών ελέγχου στο σύστημα cobas® 5800	21
Ποιοτικός έλεγχος και εγκυρότητα των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800	22
Ενδείξεις ορών ελέγχου στα συστήματα cobas® 6800/8800	22

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων	23
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800	24
Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800	24
Περιορισμοί της διαδικασίας.....	24
Αξιολόγηση απόδοσης μη κλινικών δειγμάτων	25
Βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης για τα συστήματα cobas® 6800/8800	25
Όριο ανίχνευσης (LoD).....	25
Εύρος γραμμικότητας.....	26
Ακρίβεια — εντός εργαστηρίου.....	27
Επαλήθευση γονότυπου.....	28
Ειδικότητα	28
Αναλυτική ειδικότητα	29
Αναλυτική ειδικότητα — παρεμβαλλόμενες ουσίες.....	29
Συσχετισμός μεθόδων	30
Αστοχία συστήματος.....	31
Διασταυρούμενη μόλυνση	31
Αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης που διενεργήθηκε στα συστήματα cobas® 6800/8800.....	31
Αναπαραγωγικότητα του cobas® EBV	31
Απόδοση του cobas® EBV	32
Ισοδυναμία συστήματος / σύγκριση συστήματος	35
Πρόσθετες πληροφορίες.....	36
Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης	36
Σύμβολα.....	37
Τεχνική υποστήριξη	38
Κατασκευαστής και εισαγωγέας.....	38
Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας.....	38
Copyright.....	38
Βιβλιογραφία.....	39
Αναθεώρηση εγγράφου	40

Προβλεπόμενη χρήση

Το **cobas® EBV** είναι μια *in vitro* εξέταση ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων για την ποσοτικοποίηση του DNA του ιού Epstein-Barr (EBV) σε ανθρώπινο πλάσμα με EDTA στα συστήματα **cobas® 5800/6800/8800**.

Το **cobas® EBV** προορίζεται για χρήση ως βοήθημα στη διάγνωση και τη διαχείριση του EBV σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε παρακολούθηση του EBV, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαδοχικές μετρήσεις DNA για να προσδιοριστεί η ανάγκη πιθανών αλλαγών στη θεραπεία και για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση του ιού στη θεραπεία.

Τα αποτελέσματα από το **cobas® EBV** πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με όλα τα σχετικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Σύνοψη και επεξήγηση της εξέτασης

Επιστημονικό υπόβαθρο

Οι λήπτες μοσχευμάτων διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πολλών ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων που είναι πιο πιθανό να επιφέρουν βαριάς μορφής εκβάσεις υγείας στον πληθυσμό μεταμοσχευμένων ασθενών σε σύγκριση με τον γενικό υγιή πληθυσμό. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος αποδίδεται εν μέρει στη μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία προκαλείται από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που λαμβάνουν οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς για να μειωθεί η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματός τους.^{1,2}

Ο EBV είναι ένα μέλος της οικογένειας των ερπητοϊών. Είναι ένας ελутροφόρος ιός δίκλωνου δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) (~172 kb). Έχουν καθοριστεί δύο κύριοι γονότυποι EBV, ο τύπος 1 και ο τύπος 2, από τις διαφορές στο γονίδιο EBNA-2. Οι λοιμώξεις από EBV στους ανθρώπους είναι αρκετά κοινές. Περισσότεροι από το 90% των ενηλίκων μολύνονται και η λοίμωξη παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ο EBV προκαλεί λοιμώδη μονοπυρήνωση σε ένα υποσύνολο νεομολυνθέντων εφήβων και ενηλίκων, και συνδέεται με πολλούς τύπους καρκίνου, όπως το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα, το λέμφωμα Burkitt και το λέμφωμα Hodgkin. Ο EBV μπορεί να είναι η αιτία λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών σε άτομα με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, όπως λήπτες μοσχευμάτων και ασθενείς με ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας/σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV/AIDS).³

Στα μεταμοσχευμένα άτομα, ο EBV μπορεί να προκαλέσει νόσο είτε μέσω επανενεργοποίησης ιού σε λανθάνουσα κατάσταση από B κύτταρα μνήμης ή μέσω νέας πρωτοπαθούς λοίμωξης, ειδικά σε αρνητικά στον EBV μεταμοσχευμένα άτομα που λαμβάνουν μοσχεύματα από θετικούς στον EBV δότες.³ Για αυτούς τους ασθενείς, η πιο βαριά μορφή της νόσου που σχετίζεται με τον EBV είναι η λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση (PTLD), η οποία προκαλείται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, συνήθως των B κυττάρων.⁴ Συνολικά, > 70% των περιστατικών PTLD σε μεταμοσχευμένα άτομα συνδέονται με λοίμωξη από EBV. Ο υψηλότερος κίνδυνος για PTLD υπάρχει κατά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση και > 90% των περιστατικών PTLD που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου συνδέονται με τον EBV. Έως 20% των περιστατικών PTLD που εμφανίζονται μετά το πρώτο έτος έπειτα από μεταμόσχευση είναι αρνητικά στον EBV.^{4,5}

Οι παράγοντες κινδύνου για PTLD πρώιμης έναρξης περιλαμβάνουν αρνητική για EBV ορολογική κατάσταση λήπτη κατά τη μεταμόσχευση, νεαρότερη ηλικία, έκθεση σε αντισώματα μείωσης των λεμφοκυττάρων και τύπο μοσχεύματος οργάνου.^{5,6}

Η έγκαιρη αναγνώριση πρωτοπαθών λοιμώξεων από EBV και η παρακολούθηση του επιπέδου DNA μπορεί να υποστηρίξει τη θεραπευτική παρέμβαση για την πρόληψη της εξέλιξης σε σχετιζόμενη με EBV νόσο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τακτική παρακολούθηση του EBV με τη χρήση ποσοτικών εξετάσεων νουκλεϊκών οξέων (NAT), ειδικά σε λήπτες μοσχευμάτων που είναι αρνητικοί στον EBV και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο.^{4,5} Παρότι το ακριβές ιατρικά συναφές ιικό κατώφλιο αποτελεί ακόμη αντικείμενο διαφωνίας λόγω της διακύμανσης μεταξύ αναλύσεων, η έννοια του κρίσιμου κατωφλίου φαίνεται βάσιμη και έχει αναφερθεί σε μελέτες φυσικού ιστορικού που δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα DNA του EBV συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου EBV και PTLD.^{4,5,7} Για την εξέταση για EBV χρησιμοποιούνται τόσο δείγματα πλάσματος όσο και δείγματα αίματος, αλλά υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι το πλάσμα είναι πιο ειδικό για την ανίχνευση PTLD.^{4,5,7,8}

Κοινές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση των επιπέδων DNA του EBV και την πρόληψη της έναρξης PTLD περιλαμβάνουν μείωση των δόσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και θεραπεία με αντισώματα μείωσης των B κυττάρων.⁷ Η προληπτική θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων DNA του EBV είναι επιτυχής στους περισσότερους ασθενείς, παρ' όλο που έως 20% των ασθενών ενδέχεται να αναπτύξουν τελικά PTLD, ειδικά αυτοί για τους οποίους έχει περάσει περισσότερο από ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση.⁷

Πολλές εργαστηριακές εξετάσεις για την ποσοτικοποίηση του EBV δεν είναι τυποποιημένες, το οποίο έχει οδηγήσει σε διακύμανση των αποτελεσμάτων επιπέδου DNA μεταξύ εργαστηρίων και μεταξύ αναλύσεων, και αποκλείει τη σύγκριση των επιπέδων DNA που προκύπτουν από διαφορετικά εργαστήρια και εξετάσεις.⁷ Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, ο ΠΟΥ έχει δημιουργήσει ένα διεθνές πρότυπο για την ποσοτικοποίηση του EBV, το οποίο επιτρέπει την αναφορά τυποποιημένων εξετάσεων σε IU/mL.⁹ Η επίσημη αξιολόγηση της αναπαραγωγιμότητας και της εγκυρότητας των επιπέδων DNA του EBV είναι κρίσιμη για τη διασφάλιση συνεπών αποτελεσμάτων μεταξύ εργαστηρίων, προκειμένου να βελτιωθεί η κλινική διαχείριση ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σχετιζόμενων με τον EBV νόσων και PTLD.

Σκεπτικό για την εξέταση NAT

Η ορολογική κατάσταση EBV του δότη και του λήπτη προσδιορίζονται πριν από τη μεταμόσχευση για να καθοριστεί ο κίνδυνος ενός ασθενή για σχετιζόμενες με τον EBV επιπλοκές, αλλά ο ορολογικός έλεγχος δεν είναι αρκετά ευαίσθητος ή ακριβής για την παρακολούθηση ασθενών μετά από μεταμόσχευση. Οι μέθοδοι καλλιέργειας EBV είναι χρονοβόρες και έχουν ανεπαρκή προγνωστική αξία σε αυτό το πλαίσιο. Η άμεση ανίχνευση του DNA του EBV, π.χ., με PCR σε πραγματικό χρόνο, προσφέρει δυνητικά μεγάλο δυναμικό εύρος, ακρίβεια και υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.

Επεξήγηση της εξέτασης

Το cobas® EBV είναι μια ποσοτική εξέταση που εκτελείται στα συστήματα cobas® 5800/6800/8800. Το cobas® EBV επιτρέπει την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση του DNA του EBV σε πλάσμα με EDTA ασθενών με λοίμωξη. Το ιικό φορτίο ποσοτικοποιείται έναντι ενός προτύπου ποσοτικοποίησης DNA (DNA-QS) που δεν ανήκει στον EBV, το οποίο εισάγεται σε κάθε δείγμα κατά την επεξεργασία των δειγμάτων. Το DNA-QS λειτουργεί επίσης ως μέσο παρακολούθησης ολόκληρης της διαδικασίας προετοιμασίας των δειγμάτων και της διαδικασίας ενίσχυσης με PCR. Επιπλέον, η εξέταση χρησιμοποιεί τρεις εξωτερικούς ορούς ελέγχου: έναν θετικό υψηλού τίτλου, έναν θετικό χαμηλού τίτλου και έναν αρνητικό ορό ελέγχου. Οι εξωτερικοί οροί ελέγχου θετικού υψηλού τίτλου και χαμηλού θετικού τίτλου παρασκευάζονται με αραιώση από υλικό αποθέματος με τίτλο που διασφαλίζει ιχνηλασιμότητα σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τον EBV. Κάθε παρτίδα κιτ ενίσχυσης/ανίχνευσης είναι βαθμονομημένο ώστε να διασφαλίζει ιχνηλασιμότητα σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ για τον EBV.

Βασικές αρχές της διαδικασίας

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

Το νουκλεϊκό οξύ εκχυλίζεται ταυτόχρονα από τα δείγματα των ασθενών και τα μόρια του πρόσθετου προτύπου ποσοτικοποίησης DNA-QS. Συνοπτικά, με την προσθήκη πρωτεΐνωσης και αντιδραστηρίου λύσης στο δείγμα, αποδεσμεύεται ιικό νουκλεϊκό οξύ. Το αποδεσμευμένο νουκλεϊκό οξύ δεσμεύεται στην επιφάνεια από πυρίτιο των πρόσθετων μαγνητικών σωματιδίων γυαλιού. Οι μη δεσμευμένες ουσίες και τυχόν προσμείξεις, όπως η μετουσιωμένη πρωτεΐνη, τα κυτταρικά υπολείμματα και πιθανοί αναστολείς της PCR απομακρύνονται σε επόμενα βήματα χρησιμοποιώντας ρυθμιστικό διάλυμα έκπλυσης. Το κεκαθαρισμένο νουκλεϊκό οξύ εκλύεται από τα σωματίδια γυαλιού με ρυθμιστικό διάλυμα έκλυσης σε αυξημένη θερμοκρασία.

Η επιλεκτική ενίσχυση του στοχευμένου νουκλεϊκού οξέος από το δείγμα επιτυγχάνεται με τη χρήση προσέγγισης διπλού, ειδικού για τον ιό, στόχου από περιοχές υψηλού βαθμού συντήρησης του EBV που βρίσκονται στο γονίδιο EBNA-1 του EBV και στο γονίδιο BMRF του EBV. Η επιλεκτική ενίσχυση του DNA-QS επιτυγχάνεται με τη χρήση ειδικών για κάθε αλληλουχία εκκινητών πρόσθιας και αντίστροφης φοράς, οι οποίοι επιλέγονται έτσι ώστε να μην έχουν ομολογία με το γονιδίωμα του EBV. Για την ενίσχυση χρησιμοποιείται ένα θερμοσταθερό ένζυμο, η DNA πολυμεράση. Οι αλληλουχίες-στόχοι και η αλληλουχία DNA-QS ενισχύονται ταυτόχρονα με τη χρήση ενός γενικού προφίλ PCR για την ενίσχυση, με προκαθορισμένα βήματα θερμοκρασίας και προκαθορισμένο αριθμό κύκλων. Το κύριο μίγμα περιλαμβάνει τριφωσφορική δεοξουριδίνη (dUTP), αντί για τριφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTTP), η οποία είναι ενσωματωμένη στο νεοσυντιθέμενο DNA (αμπλικόνιο).¹⁰⁻¹² Τυχόν μολυσματικό αμπλικόνιο από προηγούμενες αναλύσεις PCR εξαλείφεται από το ένζυμο AmpErase, το οποίο περιλαμβάνεται στο μίγμα PCR, όταν θερμανθεί στο πρώτο βήμα θερμοκυκλοποίησης. Ωστόσο, το νεοσυντιθέμενο αμπλικόνιο δεν καταστρέφεται, καθώς το ένζυμο AmpErase αδρανοποιείται μόλις εκτεθεί σε θερμοκρασίες πάνω από 55 °C.

Το κύριο μίγμα **cobas® EBV** περιλαμβάνει δύο ιχνηθέτες ανίχνευσης, ειδικούς για τις αλληλουχίες-στόχο του EBV, και έναν ιχνηθέτη ανίχνευσης για το DNA-QS. Οι ιχνηθέτες επισημαίνονται με ειδικές για τον στόχο φθορίζουσες χρωστικές αναφοράς που επιτρέπουν την ταυτόχρονη ανίχνευση του EBV-στόχου και του DNA-QS σε δύο διαφορετικά κανάλια-στόχο.^{13, 14} Το σήμα φθορισμού των άθικτων ιχνηθετών καταστέλλεται από τη χρωστική αποσβέστη. Κατά το στάδιο ενίσχυσης μέσω PCR, ο υβριδισμός του ιχνηθέτη στα ειδικά μονόκλωνα DNA-μήτρες οδηγεί στην πέψη από την 5' προς 3' δράση της νουκλεάσης της DNA πολυμεράσης, με αποτέλεσμα τον διαχωρισμό των χρωστικών αναφοράς και παρεμπόδισης και τη δημιουργία σήματος φθορισμού. Με κάθε κύκλο PCR, δημιουργούνται αυξανόμενες ποσότητες διασπασμένων ιχνηθετών και παράλληλα αυξάνεται το συνολικό σήμα της χρωστικής αναφοράς (reporter). Η ανίχνευση και η διάκριση των προϊόντων PCR σε πραγματικό χρόνο επιτυγχάνεται με τη μέτρηση του φθορισμού των αποδεσμευμένων χρωστικών αναφοράς για τους ιικούς στόχους και το DNA-QS.

Αντιδραστήρια και υλικά

Αντιδραστήρια και πρότυπα ελέγχου cobas® EBV

Τα υλικά που παρέχονται για το cobas® EBV αναγράφονται στον Πίνακα 1. Τα απαιτούμενα υλικά τα οποία όμως δεν παρέχονται αναγράφονται στον Πίνακα 2 έως Πίνακα 4 και στον Πίνακα 8 έως Πίνακα 9.

Ανατρέξτε στην ενότητα **Αντιδραστήρια και υλικά** και στην ενότητα **Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού** για πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους από το προϊόν.

Πίνακας 1 cobas® EBV

cobas® EBV

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C
κασέτα 192 εξετάσεων (P/N 09040943190)

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

Πίνακας 2 cobas® EBV/BKV Control Kit**cobas® EBV/BKV Control Kit**

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

Για χρήση στο σύστημα **cobas® 5800** (P/N 09040951190)Για χρήση στα συστήματα **cobas® 6800/8800** (P/N 08688214190 ή P/N 09040951190)

Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστήριου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφαλείας*
EBV/BKV Low Positive Control (EBV/BKV L(+)-C)	< 0,001% συνθετικό (πλασμίδιο) DNA του EBV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου Lambda, φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη ανιχνεύσιμο DNA του EBV με μεθόδους PCR 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλ-4-ισοθειαζολ-3-όνη και 2-μεθυλ-2H-ισοθειαζολ-3-όνη (3:1).
EBV/BKV High Positive Control (EBV/BKV H(+)-C)	< 0,001% συνθετικό (πλασμίδιο) DNA του EBV που περιβάλλεται από καψιδιακή πρωτεΐνη βακτηριοφάγου Lambda, φυσιολογικό ανθρώπινο πλάσμα, μη ανιχνεύσιμο DNA του EBV με μεθόδους PCR 0,1% Συντηρητικό ProClin® 300**	4 mL (8 × 0,5 mL)	  ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ H317: Μπορεί να προκαλέσει αλλεργική δερματική αντίδραση. H412: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. P261: Αποφεύγετε να αναπνέετε σκόνη / αναθυμιάσεις / αέρια / σταγονίδια / ατμούς / εκνεφώματα. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια. P333 + P313: Εάν παρατηρηθεί ερεθισμός του δέρματος ή εμφανιστεί εξάνθημα: συμβουλευθείτε / επισκεφθείτε γιατρό. P362 + P364: Βγάλτε τα μολυσμένα ρούχα και πλύντε τα πριν τα επαναχρησιμοποιήσετε. P501: Απόρριψη του περιεχομένου / περιέκτη σε εγκεκριμένες εγκαταστάσεις απόρριψης αποβλήτων. 55965-84-9 Μάζα αντίδρασης από: 5-χλωρο-2-μεθυλ-4-ισοθειαζολ-3-όνη και 2-μεθυλ-2H-ισοθειαζολ-3-όνη (3:1).

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

** Επικίνδυνη ουσία ή μίγμα.

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

Αποθηκεύστε στους 2–8 °C

Για χρήση στο σύστημα cobas® 5800 (P/N 09051953190)

Για χρήση στα συστήματα cobas® 6800/8800 (P/N 07002238190 ή P/N 09051953190)

Περιεχόμενα κιτ	Συστατικά αντιδραστηρίου	Ποσότητα ανά κιτ
cobas® Buffer Negative Control (BUF (-) C)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, < 0,1% αζίδιο του νατρίου, EDTA, 0,002% Poly rA RNA (συνθετικό)	16 mL (16 × 1 mL)

Αντιδραστήρια cobas® omni για προετοιμασία δειγμάτων

Πίνακας 4 Αντιδραστήρια cobas® omni για προετοιμασία δειγμάτων

Αντιδραστήρια	Συστατικά αντιδραστηρίου	Ποσότητα ανά κιτ	Σύμβολο και προειδοποίηση ασφάλειας*
cobas® omni MGP Reagent (MGP) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997546190)	Μαγνητικά σωματίδια γυαλιού, ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	480 εξετάσεις	Δεν εφαρμόζεται
cobas® omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997511190)	Ρυθμιστικό διάλυμα Tris, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ, < 0,1% αζίδιο του νατρίου	4 × 875 mL	Δεν εφαρμόζεται
cobas® omni Lysis Reagent (LYS) Αποθηκεύστε στους 2–8 °C (P/N 06997538190)	43% (w/w) θειοκυανική γουανιδίνη**, 5% (w/v) πολιδοκανόλη**, 2% (w/v) διθειοθρεϊτόλη**, δισόξινο κιτρικό νάτριο	4 × 875 mL	 ΚΙΝΔΥΝΟΣ H302 + H332: Επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσης ή εισπνοής. H314: Προκαλεί σοβαρά δερματικά εγκαύματα και οφθαλμικές βλάβες. H411: Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, με μακροχρόνιες επιπτώσεις. EUH032: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια. P273: Να αποφεύγεται η ελευθέρωση στο περιβάλλον. P280: Να φοράτε προστατευτικά γάντια/προστατευτικά ενδύματα/μέσα ατομικής προστασίας για τα μάτια/το πρόσωπο/τα αυτιά. P303 + P361 + P353: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΡΜΑ (ή με τα μαλλιά): Βγάλτε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα. Ξεπλύνετε την επιδερμίδα με νερό. P304 + P340 + P310: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ: Μεταφέρετε τον παθόντα στον καθαρό αέρα και αφήστε τον να ξεκουραστεί σε στάση που διευκολύνει την αναπνοή. Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ / γιατρό. P305 + P351 + P338 + P310: ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΕΠΑΦΗΣ ΜΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ: Ξεπλύνετε προσεκτικά με νερό για αρκετά λεπτά. Εάν υπάρχουν φακοί επαφής, αφαιρέστε τους, εφόσον είναι εύκολο. Συνεχίστε να ξεπλένετε. Καλέστε αμέσως το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ / γιατρό. P391: Μαζέψτε τη χυμένη ποσότητα. 593-84-0 Θειοκυανική γουανιδίνη 9002-92-0 Πολιδοκανόλη 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-διμερκαπτοβουτανο-2,3-διόλη
cobas® omni Wash Reagent (WASH) Αποθηκεύστε στους 15–30 °C (P/N 06997503190)	Διένυδρο κιτρικό νάτριο, 0,1% μεθυλ-4 υδροξυβενζοϊκό οξύ	4,2 L	Δεν εφαρμόζεται

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

** Επικίνδυνη ουσία ή μίγμα.

Απαιτήσεις φύλαξης αντιδραστηρίων

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

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

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

Αντιδραστήριο	Θερμοκρασία φύλαξης
cobas® EBV	2–8 °C
cobas® EBV/BKV Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas® omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas® omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas® omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas® omni Wash Reagent	15–30 °C

Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για το σύστημα cobas® 5800

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

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

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

* Αντιδραστήρια μίας χρήσης.

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

Απαιτήσεις χειρισμού αντιδραστηρίων για τα συστήματα cobas® 6800/8800

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

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

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

* Αντιδραστήρια μίας χρήσης

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

Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για το σύστημα cobas® 5800

Πίνακας 8 Υλικά και αναλώσιμα για χρήση στο σύστημα **cobas® 5800**

Υλικό	P/N
cobas® omni Processing Plate 24	08413975001
cobas® omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas® omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Ακροφύσια CORE TIPS με φίλτρο, 1 mL	04639642001
Ακροφύσια CORE TIPS με φίλτρο, 300 µL	07345607001
cobas® omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas® omni Lysis Reagent	06997538190
cobas® omni MGP Reagent	06997546190
cobas® omni Specimen Diluent	06997511190
cobas® omni Wash Reagent	06997503190
Σάκος στερεών αποβλήτων ή Σακούλα στερεών αποβλήτων με ένθετο	07435967001 ή 08030073001
cobas® omni Secondary Tubes 13×75 (προαιρετικό)*	06438776001

* Για έναν λεπτομερή κατάλογο παραγγελιών με υποδοχείς δειγμάτων, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.

Επιπρόσθετα απαιτούμενα υλικά για τα συστήματα cobas® 6800/8800

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

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

Όργανα και λογισμικό που απαιτούνται

Το λογισμικό συστήματος **cobas® 5800** και το πακέτο ανάλυσης **cobas® EBV** για το σύστημα **cobas® 5800** πρέπει να εγκατασταθούν στο όργανο **cobas® 5800**. Το λογισμικό Διαχειριστή Δεδομένων και ο Η/Υ για το σύστημα **cobas® 5800** θα παρέχονται με το σύστημα.

Το λογισμικό **cobas® 6800/8800** και το πακέτο ανάλυσης **cobas® EBV** πρέπει να εγκατασταθούν στο(α) όργανο(α). Ο διακομιστής πύλης οργάνου Instrument Gateway (IG) παρέχεται μαζί με το σύστημα.

Πίνακας 10 Όργανα

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

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

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

Προφυλάξεις και απαιτήσεις χειρισμού

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

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

- Μόνο για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
- Το **cobas® EBV** δεν έχει αξιολογηθεί για τη χρήση του ως εξέταση ελέγχου για την παρουσία του EBV στο αίμα ή σε παράγωγα αίματος.
- Όλα τα δείγματα ασθενών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως μολυσματικά και ο χειρισμός τους να γίνεται με ορθές εργαστηριακές διαδικασίες, όπως αυτές περιγράφονται στην τεκμηρίωση Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories και στο έγγραφο CLSI M29-A4.^{15, 16} Η διαδικασία αυτή πρέπει να εκτελείται μόνο από προσωπικό καταρτισμένο στον χειρισμό μολυσματικών υλικών και τη χρήση του **cobas® EBV** και των συστημάτων **cobas® 5800/6800/8800**.
- Όλα τα υλικά ανθρώπινης προέλευσης πρέπει να θεωρούνται εν δυνάμει μολυσματικά και ο χειρισμός τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις γενικές προφυλάξεις. Σε περίπτωση διάχυσης υγρών, απολυμάνετε αμέσως με φρέσκο διάλυμα 0,6% υποχλωριώδους νατρίου ή καλίου σε απεσταγμένο ή απιονισμένο νερό ή ακολουθήστε τις κατάλληλες διαδικασίες του κέντρου σας.
- Το **cobas® EBV/BKV Control Kit** περιέχει πλάσμα προερχόμενο από ανθρώπινο αίμα. Το υλικό προέλευσης έχει ελεγχθεί μέσω μεθόδων PCR και έχει επιδείξει αποδεκτά ίχνη χαμηλών επιπέδων DNA του EBV. Καμία γνωστή μέθοδος εξέτασης δεν διασφαλίζει απόλυτα ότι τα προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα δεν μεταδίδουν μολυσματικούς παράγοντες.
- **Μην καταψύχετε ολικό αίμα ή τυχόν δείγματα που φυλάσσονται σε πρωτογενή σωληνάρια.**
- Χρησιμοποιείτε μόνο τα παρεχόμενα ή τα καθορισμένα απαιτούμενα αναλώσιμα υλικά για τη διασφάλιση της βέλτιστης απόδοσης της εξέτασης.
- Κατόπιν αιτήματος, διατίθενται Δελτία Δεδομένων Ασφάλειας (SDS) από τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.
- Ακολουθήστε προσεκτικά τις διαδικασίες και τις οδηγίες, ούτως ώστε να βεβαιωθείτε ότι η εξέταση εκτελείται σωστά. Οποιαδήποτε απόκλιση από τις διαδικασίες και τις οδηγίες μπορεί να επηρεάσει τη βέλτιστη απόδοση της εξέτασης.
- Αν η επιμόλυνση των δειγμάτων δεν τεθεί αποτελεσματικά υπό έλεγχο κατά τη διάρκεια του χειρισμού και της επεξεργασίας των δειγμάτων, μπορεί να προκύψουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.
- Καθώς > 90% των ενηλίκων είναι χρόνιοι φορείς EBV που μπορεί να απελευθερώνουν έως 10⁸ EBV αντίγραφα/mL στο σίελό τους και δεδομένης της υψηλής ευαισθησίας της ανάλυσης, είναι σημαντικό να εφαρμόζονται επαρκή μέτρα ελέγχου της μόλυνσης στα εργαστήρια.¹⁷
- Ενημερώστε την τοπική αρμόδια αρχή και τον κατασκευαστή για οποιαδήποτε σοβαρά συμβάντα που μπορεί να προκύψουν κατά τη χρήση αυτής της ανάλυσης.

Χειρισμός αντιδραστηρίων

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

Ορθή εργαστηριακή πρακτική

- Μην εκτελείτε αναρρόφηση με πιπέτα από το στόμα.
- Απαγορεύεται η κατανάλωση τροφίμων και ποτών και το κάπνισμα στους καθορισμένους χώρους εργασίας.
- Φοράτε εργαστηριακά γάντια, εργαστηριακές ποδιές και προστατευτικά γυαλιά όταν χειρίζεστε δείγματα και αντιδραστήρια. Πρέπει να αλλάζετε γάντια μεταξύ του χειρισμού δειγμάτων και του χειρισμού των κιτ **cobas® EBV**, **EBV/BKV Low Positive Control (EBV/BKV L(+))C**, **EBV/BKV High Positive Control (EBV/BKV H(+))C**, **cobas® Buffer Negative Control (BUF (-)) C** και των αντιδραστηρίων **cobas® omni** για να αποφευχθεί τυχόν επιμόλυνση. Φροντίστε να μην μολυνθούν τα γάντια κατά τον χειρισμό των δειγμάτων και των ορών ελέγχου.
- Πλένετε καλά τα χέρια σας μετά τον χειρισμό δειγμάτων και κιτ αντιδραστηρίων, καθώς και μετά την αφαίρεση των γαντιών.
- Καθαρίζετε καλά και απολυμαίνετε όλες τις επιφάνειες εργασίας του εργαστηρίου με φρέσκο διάλυμα 0,6% υποχλωριώδους νατρίου ή καλίου σε απιονισμένο ή απεσταγμένο νερό. Στη συνέχεια, σκουπίστε την επιφάνεια με 70% αιθανόλη.
- Σε περίπτωση διαρροής υγρού πάνω στο όργανο **cobas® 5800** ή **cobas® 6800/8800**, ακολουθήστε τις οδηγίες στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων **cobas® 5800** ή **cobas® 6800/8800** όσον αφορά τον σωστό καθαρισμό και την απολύμανση της επιφάνειας του(ων) οργάνου(ων).

Συλλογή, μεταφορά και φύλαξη των δειγμάτων

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

Φυλάσσετε όλα τα δείγματα στις προκαθορισμένες θερμοκρασίες.

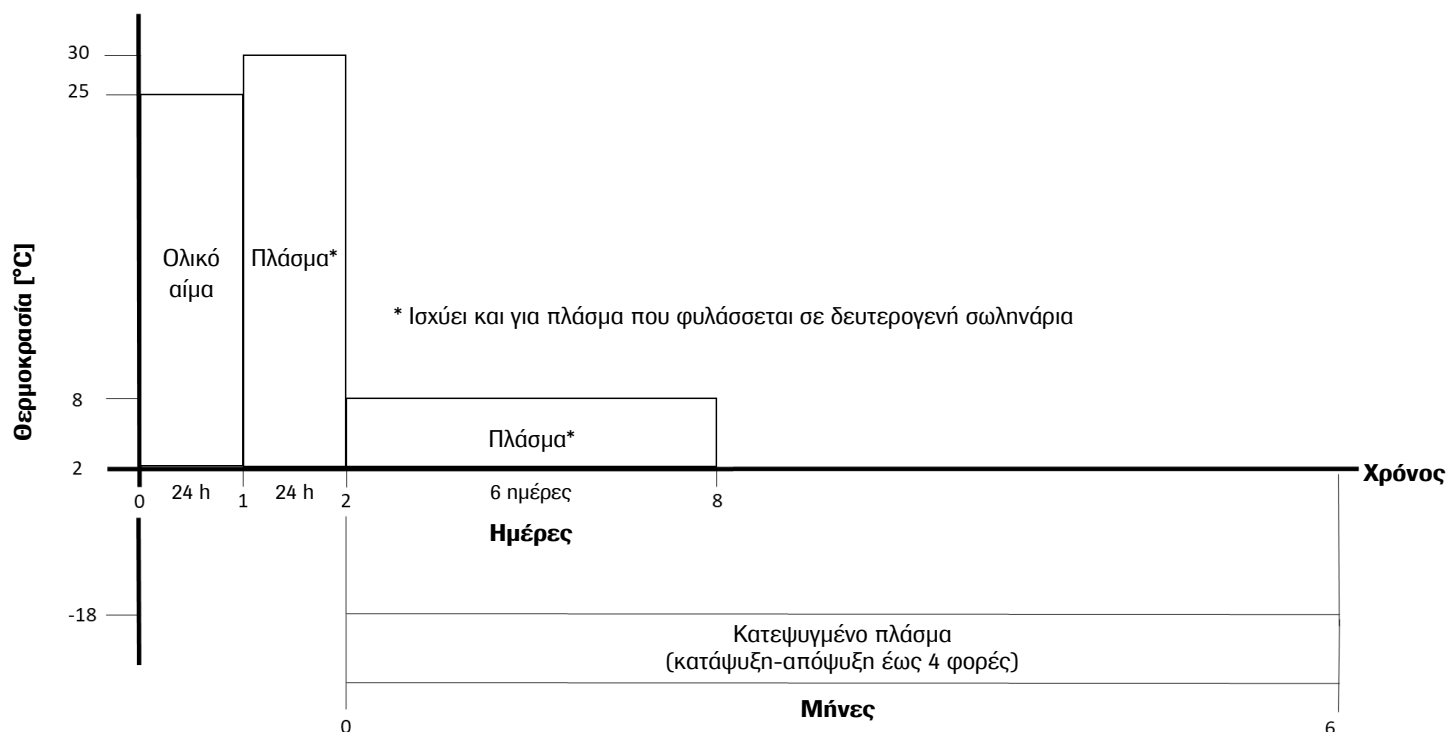
Η σταθερότητα των δειγμάτων επηρεάζεται από υψηλές θερμοκρασίες.

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

Μετά τη φυγοκέντρωση, εάν υπάρχει πιθανότητα κάποια κύτταρα να έχουν επαναιωρηθεί στο πλάσμα, θα πρέπει να εξετάσετε το ενδεχόμενο εκ νέου φυγοκέντρωσης πριν από την επεξεργασία στο όργανο.

Δείγματα

- Το ολικό αίμα θα πρέπει να συλλέγεται σε Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού. Ακολουθήστε τις οδηγίες του κατασκευαστή του σωληναρίου συλλογής δείγματος. Ανατρέξτε στην Εικόνα 1.
- Το ολικό αίμα που έχει συλλεχθεί σε Σωληνάρια Προετοιμασίας Πλάσματος BD Vacutainer® PPT™ για μεθόδους Μοριακής Διαγνωστικής Εξέτασης ή σε αποστειρωμένα σωληνάρια με τη χρήση EDTA ως αντιπηκτικού μπορεί να φυλάσσεται ή/και να μεταφέρεται σε θερμοκρασία 2–25 °C για έως 24 ώρες πριν από την προετοιμασία του πλάσματος. Η φυγοκέντρωση θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.
- Μετά τον διαχωρισμό, τα δείγματα πλάσματος μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2–30 °C για 24 ώρες, σε πρωτογενή ή δευτερογενή σωληνάρια, και στη συνέχεια να ακολουθήσει:
 - Φύλαξη σε πρωτογενή ή δευτερογενή σωληνάρια για έως και 6 ημέρες σε θερμοκρασία 2–8 °C.
 - Φύλαξη σε δευτερογενή σωληνάρια για έως και 6 ημέρες σε θερμοκρασία ≤ -18 °C.
- Τα δείγματα πλάσματος παραμένουν σταθερά για έως και τέσσερις κύκλους κατάψυξης/απόψυξης όταν καταψύχονται σε θερμοκρασία ≤ -18 °C.

Εικόνα 1 Συνθήκες φύλαξης δειγμάτων

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

Οδηγίες χρήσης

Σημειώσεις διαδικασίας

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

Εκτέλεση του cobas® EBV στο σύστημα cobas® 5800

Το cobas® EBV μπορεί να εκτελεστεί με ελάχιστο όγκο δείγματος 350 µL, από τον οποίο υποβάλλονται σε επεξεργασία τα 200 µL. Η διαδικασία εξέτασης περιγράφεται λεπτομερώς στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστήματος cobas® 5800. Στην Εικόνα 2 παρακάτω παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία.

Εικόνα 2 Διαδικασία εξέτασης cobas® EBV στο σύστημα cobas® 5800

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

Εκτέλεση του cobas® EBV στα συστήματα cobas® 6800/8800

Το cobas® EBV μπορεί να εκτελεστεί με ελάχιστο όγκο δείγματος 350 µL, από τον οποίο υποβάλλονται σε επεξεργασία τα 200 µL. Η διαδικασία εξέτασης περιγράφεται λεπτομερώς στη βοήθεια χρήστη ή/και στον οδηγό χρήσης των συστημάτων cobas® 6800/8800. Στην Εικόνα 3 παρακάτω παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία.

Εικόνα 3 Διαδικασία cobas® EBV στα συστήματα cobas® 6800/8800

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

Αποτελέσματα

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

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

- Πραγματοποιείται επεξεργασία ενός αρνητικού ορού ελέγχου [(-) Ctrl] και δύο θετικών ορών ελέγχου, ενός Θετικού Ορού Ελέγχου Χαμηλής Συγκέντρωσης [EBV/BKV L(+)C] και ενός Θετικού Ορού Ελέγχου Υψηλής Συγκέντρωσης [EBV/BKV H(+)C], τουλάχιστον κάθε 72 ώρες και με κάθε νέα παρτίδα κιτ. Θετικοί ή/και αρνητικοί οροί ελέγχου μπορούν να προγραμματίζονται πιο συχνά βάσει των εργαστηριακών διαδικασιών ή/και των τοπικών κανονισμών.
- Στο λογισμικό ή/και στην αναφορά **cobas® 5800**, ελέγξτε εάν υπάρχουν ενδείξεις, καθώς και τα αντίστοιχά τους αποτελέσματα, για να διασφαλίσετε την εγκυρότητα του αποτελέσματος.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ενδείξεις ορών ελέγχου στα συστήματα cobas® 6800/8800

Πίνακας 11 Ενδείξεις ορών ελέγχου για αρνητικούς και θετικούς ορούς ελέγχου

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

Εάν η παρτίδα ορών ελέγχου δεν είναι έγκυρη, επαναλάβετε την εξέταση όλων των δειγμάτων της επηρεαζόμενης παρτίδας.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Για μια έγκυρη παρτίδα, ελέγξτε κάθε μεμονωμένο δείγμα για ενδείξεις στο λογισμικό ή/και στην αναφορά των λογισμικών των συστημάτων cobas® 5800 και cobas® 6800/8800. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να είναι ως εξής:

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

Πίνακας 12 Αποτελέσματα στόχων για την ερμηνεία μεμονωμένων αποτελεσμάτων στόχων

Αποτελέσματα	Ερμηνεία
Target Not Detected	Δεν ανιχνεύτηκε EBV DNA. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Δεν ανιχνεύθηκε EBV».
< Titer Min ^a	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι κάτω από το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) της ανάλυσης. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Ανιχνεύθηκε EBV, κάτω του (Ελάχ. τίτλος)». Ελάχ. τίτλος = 35,0 IU/mL
Τίτλος	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι εντός του εύρους γραμμικότητας της ανάλυσης – ίσος ή μεγαλύτερος από την κατώτατη τιμή τίτλου και ίσος ή μικρότερος από την ανώτατη τιμή τίτλου. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Ανιχνεύθηκε (τίτλος) EBV».
> Titer Max ^b	Ο υπολογιζόμενος τίτλος είναι πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULOQ) της ανάλυσης. Αναφέρετε τα αποτελέσματα ως «Ανιχνεύθηκε EBV, άνω του (Μέγ. τίτλος)». Μέγ. τίτλος = 1,0E+08 IU/mL

^a Τα αποτελέσματα δειγμάτων «< Titer Min» (< Ελάχ. τίτλος) (Ανιχνεύθηκε στόχος < LLOQ) θα πρέπει να ερμηνεύονται στο πλαίσιο άλλων κλινικών δεδομένων και δεν θα πρέπει να αποτελούν τη μοναδική βάση για αποφάσεις θεραπείας.

^b Το αποτέλεσμα δείγματος «> Titer Max» (> Μέγ. τίτλος) αναφέρεται σε θετικά για EBV δείγματα που έχουν ανιχνευθεί με τίτλους πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης (ULOQ). Εάν είναι επιθυμητό αποτέλεσμα ποσοτικοποίησης, το αρχικό δείγμα θα πρέπει να αραιωθεί με ανθρώπινο πλάσμα με EDTA, αρνητικό στον EBV, και η εξέταση θα πρέπει να επαναληφθεί. Πολλαπλασιάστε το αναφερόμενο αποτέλεσμα με το συντελεστή αραιώσης.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο σύστημα cobas® 5800

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

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

- Τα δείγματα που σχετίζονται με μια έγκυρη παρτίδα ορών ελέγχου εμφανίζονται ως «Valid» (Έγκυρο) στη στήλη «Control result» (Αποτέλεσμα ελέγχου), αν όλα τα αποτελέσματα στόχων ορών ελέγχου αναφέρονται ως έγκυρα. Τα δείγματα που σχετίζονται με μια αποτυχημένη παρτίδα ορών ελέγχου εμφανίζονται ως «Invalid» (Μη Έγκυρο) στη στήλη «Control result», αν όλα τα αποτελέσματα στόχων ορών ελέγχου αναφέρονται ως μη έγκυρα.
- Αν οι σχετιζόμενοι έλεγχοι ενός αποτελέσματος δείγματος είναι μη έγκυροι, μια συγκεκριμένη ένδειξη θα προστεθεί στο αποτέλεσμα δείγματος ως εξής:
 - Q05D: Αποτυχία επικύρωσης αποτελέσματος λόγω ενός μη έγκυρου θετικού ορού ελέγχου
 - Q06D: Αποτυχία επικύρωσης αποτελέσματος λόγω ενός μη έγκυρου αρνητικού ορού ελέγχου
- Οι τιμές στη στήλη «Results» (Αποτελέσματα) για μεμονωμένο αποτέλεσμα στόχων δείγματος θα πρέπει να ερμηνεύεται όπως απεικονίζεται στον Πίνακας 11 παραπάνω.

Εάν ένα ή περισσότερα δείγματα στόχοι είναι επισημασμένα ως «Invalid» (Μη έγκυρο), το λογισμικό **cobas® 5800** εμφανίζει μια ένδειξη στη στήλη «Flags» (Ενδείξεις). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τον λόγο που το(α) δείγμα(τα) στόχος αναφέρεται ως μη έγκυρο(α), συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών για την ένδειξη, απεικονίζονται στην προβολή λεπτομερειών.

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων στα συστήματα cobas® 6800/8800

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

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

Περιορισμοί της διαδικασίας

- Το **cobas® EBV** έχει αξιολογηθεί μόνο για χρήση σε συνδυασμό με τα **cobas® EBV/BKV Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas® omni MGP Reagent**, **cobas® omni Lysis Reagent**, **cobas® omni Specimen Diluent** και **cobas® omni Wash Reagent**, για χρήση σε συστήματα **cobas® 5800/6800/8800**.
- Η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων εξαρτάται από την ορθότητα των διαδικασιών συλλογής, φύλαξης και χειρισμού των δειγμάτων.
- Η παρούσα εξέταση έχει εγκριθεί μόνο για χρήση σε πλάσμα με EDTA. Η εξέταση άλλων τύπων δειγμάτων με το **cobas® EBV** μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα. Οι μετρήσεις ιικού φορτίου στο πλάσμα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες με εκείνες σε άλλους τύπους δειγμάτων.
- Η ποσοτικοποίηση DNA του EBV ενδέχεται να επηρεαστεί από τις μεθόδους συλλογής δείγματος, τους παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (δηλ. παρουσία συμπτωμάτων) ή/και το στάδιο της λοίμωξης.

- Όπως συμβαίνει με όλες τις μοριακές εξετάσεις, οι μεταλλάξεις μέσα στις περιοχές-στόχους του **cobas® EBV** μπορούν να επηρεάσουν τη δέσμευση των εκκινητών ή/και των ιχνηθετών με αποτέλεσμα να την υποποσοτικοποίηση την αποτυχία ανίχνευσης της παρουσίας ιού.
- Πριν από τη μετάβαση σε κάποια άλλη τεχνολογική μέθοδο, συνίσταται η πραγματοποίηση εργαστηριακών μελετών συσχετισμού μεθόδων από τους χειριστές ούτως ώστε να αξιολογηθούν οι τεχνολογικές διαφορές. Οι χειριστές πρέπει να εφαρμόζουν τους δικούς τους ειδικούς κανονισμούς/διαδικασίες.
- Το **cobas® EBV** δεν προορίζεται για χρήση ως εξέταση ελέγχου για την παρουσία του EBV στο αίμα ή σε παράγωγα αίματος.

Αξιολόγηση απόδοσης μη κλινικών δειγμάτων

Βασικά χαρακτηριστικά απόδοσης για τα συστήματα **cobas® 6800/8800**

Όριο ανίχνευσης (LoD)

Διεθνές Πρότυπο WHO

Το όριο ανίχνευσης του **cobas® EBV** προσδιορίστηκε με την ανάλυση διαδοχικών αραιώσεων του 1^{ου} διεθνούς προτύπου του ΠΟΥ για τον ιό Epstein-Barr για τεχνικές ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (1^ο διεθνές πρότυπο του ΠΟΥ) που προέρχεται από το NIBSC (NIBSC 09/260), σε αρνητικό για EBV ανθρώπινο πλάσμα με EDTA. Εξετάστηκαν δείγματα ελέγχου ποιότητας έξι επιπέδων συγκέντρωσης και ένα τυφλό δείγμα, με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων **cobas® EBV**, σε πολλαπλές αναλύσεις, ημέρες, χειριστές και όργανα.

Τα αποτελέσματα για το πλάσμα με EDTA παρουσιάζονται από τον Πίνακα 13 έως τον Πίνακα 15. Η μελέτη δείχνει ότι με τη λιγότερο ευαίσθητη παρτίδα, η συγκέντρωση για την οποία αναμένεται ποσοστό επιτυχίας 95% μέσω PROBIT είναι 18,8 IU/mL με εύρος εμπιστοσύνης 95% 14,5 έως 27,5 IU/mL σε πλάσμα με EDTA. Η χαμηλότερη συγκέντρωση με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$ είναι 20,0 IU/mL σε πλάσμα με EDTA.

Πίνακας 13 Όριο ανίχνευσης σε πλάσμα με EDTA, Παρτίδα 1

Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (EBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	62	98,4
20,0	63	61	96,8
10,0	63	53	84,1
5,0	63	37	58,7
2,5	63	26	41,3
0,0	63	0	0,0
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	18,8 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 14,5–27,5 IU/mL		

Πίνακας 14 Όριο ανίχνευσης σε πλάσμα με EDTA, Παρτίδα 2

Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (EBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	63	100,0
20,0	63	63	100,0
10,0	63	58	92,1
5,0	63	35	55,6
2,5	63	20	31,8
0,0	63	0	0,0
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	12,4 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 10,0–17,0 IU/mL		

Πίνακας 15 Όριο ανίχνευσης σε πλάσμα με EDTA, Παρτίδα 3

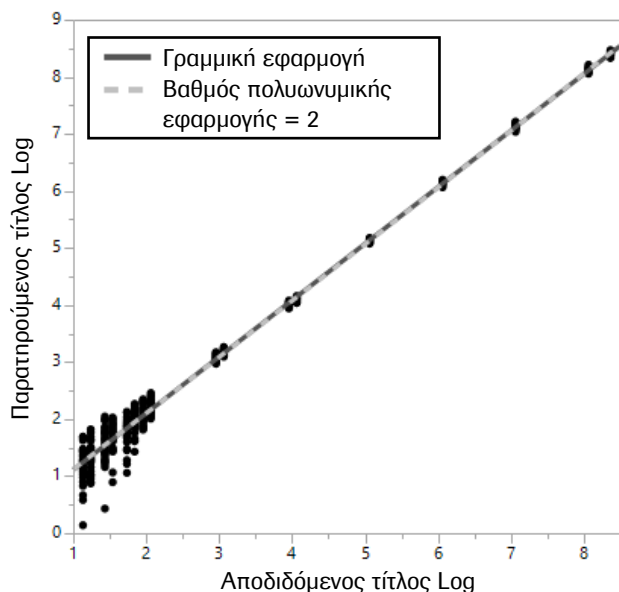
Συγκέντρωση τίτλου εισαγωγής (EBV DNA σε IU/mL)	Αριθμός έγκυρων επαναλήψεων	Αριθμός θετικών αποτελεσμάτων	Ποσοστό επιτυχίας σε %
50,0	63	63	100,0
35,0	63	63	100,0
20,0	63	62	98,4
10,0	63	48	76,2
5,0	63	38	60,3
2,5	63	26	41,3
0,0	63	0	0,0
LoD βάσει ανάλυσης PROBIT με ποσοστό επιτυχίας 95%	18,6 IU/mL Διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 14,4–27,1 IU/mL		

Εύρος γραμμικότητας

Η γραμμικότητα του **cobas® EBV** αξιολογήθηκε με τη χρήση μιας σειράς αραιώσεων αποτελούμενων από 17 δείγματα ποιοτικού ελέγχου με το DNA του EBV γονότυπου 1, τα οποία κάλυπταν το εύρος γραμμικότητας της ανάλυσης. Χρησιμοποιήθηκε ένα αρχικό δείγμα με υψηλό τίτλο λDNA για την παρασκευή 11 δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου, τα οποία κάλυπταν ολόκληρο το εύρος γραμμικότητας. Χρησιμοποιήθηκε ένα κλινικό δείγμα για την παρασκευή 6 δειγμάτων ποιοτικού ελέγχου, τα οποία κάλυπταν τα μεσαία και κατώτερα επίπεδα του εύρους γραμμικότητας.

Κάθε δείγμα ποιοτικού ελέγχου εξετάστηκε σε 36 επαναλήψεις σε τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων **cobas® EBV** και τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Το **cobas® EBV** αποδείχτηκε γραμμικό από 1,40E+01 IU/mL έως 2,30E+08 IU/mL και δείχνει μια απόλυτη απόκλιση από την καλύτερα προσαρμοζόμενη μη γραμμική παλινδρόμηση μικρότερη από $\pm 0,1 \log_{10}$ σε ανθρώπινο πλάσμα με EDTA (βλ. Εικόνα 4). Σε όλο το γραμμικό εύρος, η ορθότητα της εξέτασης ήταν εντός του $\pm 0,2 \log_{10}$.

Εικόνα 4 Προσδιορισμός του εύρους γραμμικότητας σε πλάσμα με EDTA

Ακρίβεια — εντός εργαστηρίου

Η ακρίβεια του **cobas® EBV** προσδιορίστηκε μέσω ανάλυσης διαδοχικών αραιώσεων DNA EBV (γονότυπος 1) υψηλού τίτλου σε πλάσμα με EDTA αρνητικό στον EBV. Έξι επίπεδα αραιώσης εξετάστηκαν σε 72 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο, σε τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων **cobas® EBV**, με χρήση τριών οργάνων και τριών χειριστών σε διάστημα 12 ημερών. Κάθε δείγμα υποβλήθηκε σε ολόκληρη τη διαδικασία εξέτασης **cobas® EBV**, σε πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα **cobas® 6800/8800**. Για το λόγο αυτό, η ακρίβεια που αναφέρεται στο σημείο αυτό αντιπροσωπεύει όλες τις παραμέτρους της διαδικασίας της εξέτασης. Ο Πίνακας 16 παραθέτει τα αποτελέσματα.

Το **cobas® EBV** επέδειξε υψηλή ακρίβεια για τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων που εξετάστηκαν στο εύρος συγκέντρωσης από 1,08E+02 IU/mL έως 5,40+07 IU/mL.

Πίνακας 16 Ενδοεργαστηριακή ακρίβεια του **cobas® EBV**

Ονομαστική συγκέντρωση [IU/mL]	Αποδιδόμενη συγκέντρωση [IU/mL]	Πλάσμα EDTA			
		Παρτίδα 1	Παρτίδα 2	Παρτίδα 3	Όλες οι παρτίδες
		SD	SD	SD	Συγκεντρωτική SD
5,00E+07	5,40E+07	0,03	0,04	0,04	0,04
1,00E+06	1,08E+06	0,02	0,03	0,02	0,02
1,00E+05	1,08E+05	0,02	0,02	0,03	0,02
1,00E+04	1,08E+04	0,04	0,02	0,03	0,03
1,00E+03	1,08E+03	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	1,08E+02	0,17	0,18	0,15	0,17

Επαλήθευση γονότυπου

Η απόδοση του cobas® EBV ως προς τον EBV γονότυπο 2 αξιολογήθηκε με:

- Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης
- Επαλήθευση του εύρους γραμμικότητας

Επαλήθευση του ορίου ανίχνευσης για τον γονότυπο 2

Το EBV DNA για τον γονότυπο 2 αραιώθηκε σε τρία διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης σε αρνητικό για EBV πλάσμα με EDTA. Ο προσδιορισμός του ποσοστού επιτυχίας πραγματοποιήθηκε με 63 επαναλήψεις για κάθε επίπεδο. Η εξέταση διεξήχθη με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων cobas® EBV, σε πολλαπλές αναλύσεις, ημέρες, χειριστές και όργανα. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι το cobas® EBV ανίχνευσε το EBV DNA για τον γονότυπο 2 σε συγκέντρωση 18,8 IU/mL με ποσοστό επιτυχίας $\geq 95\%$.

Επαλήθευση του εύρους γραμμικότητας για τον γονότυπο 2

Η σειρά αραιώσεων που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη γραμμικότητας της επαλήθευσης του γονότυπου του cobas® EBV αποτελείτο από οκτώ δείγματα ποιοτικού ελέγχου που κάλυπταν το προβλεπόμενο εύρος γραμμικότητας της ανάλυσης. Η εξέταση διεξήχθη με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίου cobas® EBV. Εξετάστηκαν 12 επαναλήψεις ανά επίπεδο σε πλάσμα με EDTA.

Το εύρος γραμμικότητας του cobas® EBV επαληθεύτηκε για τον γονότυπο 2.

Ειδικότητα

Η ειδικότητα του cobas® EBV προσδιορίστηκε με ανάλυση αρνητικών για EBV δειγμάτων πλάσματος με EDTA από μεμονωμένους δότες. Εξετάστηκαν εκατόν ένα μεμονωμένα δείγματα πλάσματος με EDTA, με τρεις παρτίδες αντιδραστηρίων cobas® EBV. Όλα τα δείγματα βρέθηκαν αρνητικά για το EBV DNA. Στα δείγματα ελέγχου ποιότητας της εξέτασης, η ειδικότητα του cobas® EBV ήταν 100% (μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 97,08%).

Αναλυτική ειδικότητα

Η αναλυτική ειδικότητα του **cobas® EBV** αξιολογήθηκε μέσω αραιώσης ενός πάνελ μικροοργανισμών σε συγκέντρωση 1,00E+06 μονάδες/mL (κύτταρα/mL, CFU/mL, IFU/mL, CCU/mL) για βακτήρια και ζυμομύκητες και μεταξύ 3,00E+05 και 1,00E+06 μονάδες/mL (IU/mL, αντίγραφα/mL, κύτταρα/mL, TCID₅₀/mL) για ιούς με θετικό για EBV DNA και αρνητικό για EBV DNA πλάσμα με EDTA. Οι συγκεκριμένοι οργανισμοί που εξετάστηκαν παρατίθενται στον Πίνακα 17. Κάθε στοιχείο του πάνελ αξιολογήθηκε με το **cobas® EBV**. Κανένα από τα παθογόνα εκτός του EBV δεν έδειξε να επηρεάζει την απόδοση της εξέτασης.

Πίνακας 17 Μικροοργανισμοί που εξετάστηκαν για διασταυρούμενη αντιδραστικότητα

Ιοί	Βακτήρια	Ζυμομύκητας
Αδενοϊός τύπου 5	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Ιός πολυώματος BK	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
Κυτταρομεγαλοϊός	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Ιός ηπατίτιδας B	<i>Clostridium perfringens</i>	-
Ιός ηπατίτιδας C	<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Ιός απλού έρπητα τύπου 1	<i>Escherichia coli</i>	-
Ιός απλού έρπητα τύπου 2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 6	<i>Listeria monocytogenes</i>	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 7	<i>Mycobacterium avium</i>	-
Ανθρώπινος ιός έρπητα τύπου 8	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας 2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	-
Ιός ανθρωπίνων θηλωμάτων	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
Ιός JC (ιός John Cunningham)	<i>Salmonella enterica</i>	-
Παρβοϊός B19 Ιός πιθήκου 40 (SV-40)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-
Ιός έρπητα ζωστήρα ανεμευλογιάς	-	-

Αναλυτική ειδικότητα — παρεμβαλλόμενες ουσίες

Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (33,0 g/L), συζευγμένης χολερυθρίνης (0,2 g/L), μη συζευγμένης χολερυθρίνης (0,2 g/L), λευκωματίνης (60,0 g/L), αιμοσφαιρίνης (2,0 g/L) και ανθρώπινου DNA (2 mg/L) ελέγχθηκαν σε δείγματα, παρουσία και απουσία EBV DNA. Οι ενδογενείς παρεμβολές που εξετάστηκαν καταδείχτηκε ότι δεν επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης **cobas® EBV**.

Επίσης, οι φαρμακευτικές ενώσεις που παραθέτει ο Πίνακας 18 εξετάστηκαν σε συγκέντρωση τρεις φορές μεγαλύτερη από τη C_{max} παρουσία και απουσία EBV DNA.

Όλες οι δυνητικά παρεμβαλλόμενες ουσίες καταδείχτηκε ότι δεν επηρεάζουν την απόδοση της εξέτασης.

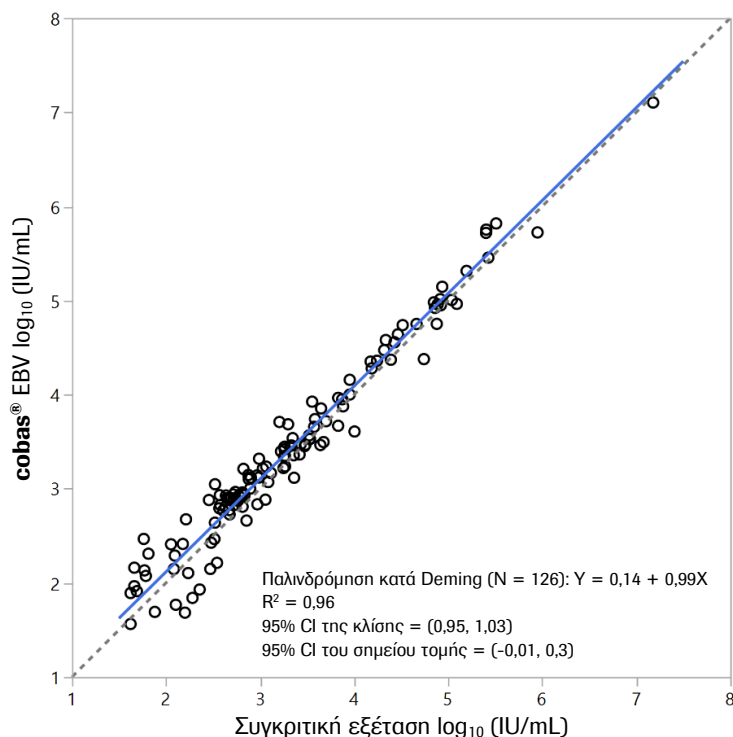
Πίνακας 18 Φαρμακευτικές ενώσεις που εξετάστηκαν για παρεμβολή με την ποσοτικοποίηση του EBV DNA με το **cobas® EBV**

Κατηγορία φαρμάκου	Κοινή ονομασία φαρμάκου	
Αντιμικροβιακό	Κεφοτετάνη	Σουλφαμεθοξαζόλη
	Κλαβουλανικό κάλιο	Τικαρκιλίνη δινατριούχος
	Φλουκοναζόλη	Τριμεθοπρίμη
	Πιπερακιλλίνη	Βανκομυκίνη
	Ταζομπακτάμη νατριούχος	Μικαφουγκίνη
Σύμπλοκα για Θεραπεία των Ιών Έρπη	Γκαναϊκλοβίρη	Σιδοφοβίρη
	Βαλγκανισκλοβίρη	Φοσκαρνέτη
	Ασυκλοβίρη	Λετερμοβίρη
Ανοσοκατασταλτικό	Αζαθειοπρίνη	Πρεδνιζόνη
	Κυκλοσπορίνη	Σιρόλιμους
	Εβερόλιμους	Tacrolimus
	Μυκοφαινολάτη μοφετίλ	Μυκοφαινολικό οξύ

Συσχετισμός μεθόδων

Η απόδοση του **cobas® EBV** αξιολογήθηκε έναντι μιας συγκριτικής εξέτασης μέσω ανάλυσης δειγμάτων πλάσματος με EDTA από ασθενείς με λοίμωξη από EBV. Τα δείγματα πλάσματος με EDTA εντός του εύρους ποσοτικοποίησης και των δύο εξετάσεων εξετάστηκαν ως μονές επαναλήψεις. Εκτελέστηκε ανάλυση παλινδρόμησης κατά Deming.

Η Εικόνα 5 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης κατά Deming.

Εικόνα 5 Ανάλυση παλινδρόμησης του **cobas® EBV** έναντι συγκριτικής εξέτασης

Αστοχία συστήματος

Το ποσοστό αστοχίας συστήματος για το **cobas® EBV** προσδιορίστηκε κατόπιν εξέτασης 100 επαναλήψεων πλάσματος με EDTA στο οποίο είχε προστεθεί κλινικό δείγμα θετικό στον EBV. Αυτά τα δείγματα εξετάστηκαν σε συγκέντρωση $3 \times \text{LoD}$.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι όλες οι επαναλήψεις ήταν έγκυρες και θετικές για τον EBV στόχο, οδηγώντας σε ποσοστό ολικής αστοχίας συστήματος 0% (ανώτατο μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% ίσο με 2,95%).

Διασταυρούμενη μόλυνση

Το ποσοστό διασταυρούμενης μόλυνσης για το **cobas® EBV** προσδιορίστηκε κατόπιν ανάλυσης 240 επαναλήψεων αρνητικού για EBV δείγματος υποστρώματος και 225 επαναλήψεων δείγματος με υψηλό τίτλο EBV περίπου $2,00\text{E}+07 \text{ IU/mL}$. Συνολικά εκτελέστηκαν πέντε κύκλοι ανάλυσης με θετικά και αρνητικά δείγματα σε διαμόρφωση με τη μέθοδο checkerboard.

Οι 240 επαναλήψεις του αρνητικού δείγματος ήταν αρνητικές, οδηγώντας σε ποσοστό διασταυρούμενης μόλυνσης 0% (μονόπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 1,24%).

Αξιολόγηση της κλινικής απόδοσης που διενεργήθηκε στα συστήματα **cobas® 6800/8800**

Αναπαραγωγιμότητα του **cobas® EBV**

Η αναπαραγωγιμότητα του **cobas® EBV** αξιολογήθηκε σύμφωνα με παράγοντες (παρτίδα αντιδραστηρίου, κέντρο εξέτασης και ημέρες εξέτασης) οι οποίοι θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αναφερόμενα αποτελέσματα σε κλινικές εξετάσεις ρουτίνας. Η αξιολόγηση διενεργήθηκε σε 3 κέντρα εξέτασης, με 3 παρτίδες αντιδραστηρίων, σε ένα πάνελ θετικών και αρνητικών δειγμάτων με συνολικό αριθμό 270 εξετάσεων (χωρίς να περιλαμβάνονται οι οροί ελέγχου). Τα πάνελ αποτελούνταν από πλάσμα με EDTA που ήταν αρνητικό σε EBV VCA IgG και εξετάστηκαν για EBV με ένα πρωτόκολλο αποδέσμευσης NAT πλάσματος, με προσθήκη ενός διεθνούς προτύπου του ΠΟΥ για τον EBV, υπερκείμενο κυτταρικής καλλιέργειας EBV ή φαγομίδιο λάμδα με EBV DNA. Δύο χειριστές σε κάθε κέντρο πραγματοποιούσαν εξέταση κάθε παρτίδας αντιδραστηρίων επί 5 ημέρες. Καθημερινά διενεργούνταν δύο αναλύσεις (1 ανάλυση = 1 παρτίδα, 1 παρτίδα = 1 πάνελ + 3 οροί ελέγχου) ανά χειριστή και εκτελούνταν 3 επαναλήψεις κάθε στοιχείου του πάνελ για κάθε ανάλυση. Ο Πίνακας 19 συνοψίζει τα αποτελέσματα της αξιολόγησης.

Πίνακας 19 Αποδοτέο ποσοστό συνολικής διακύμανσης (%TV), τυπική απόκλιση (SD) και λογαριθμοκανονικός CV(%) συνολικής ακρίβειας της συγκέντρωσης EBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL) ανά θετικό στοιχείο του πάνελ

Αναμενόμενη συγκέντρωση EBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	Παρατηρούμενη μέση συγκέντρωση ^α EBV DNA ($\log_{10}$ IU/mL)	Αριθμός εξετάσεων ^β	Παρτίδα %TV ^γ (CV%) ^δ	Τοποθεσία %TV ^γ (CV%) ^δ	Ημέρα/Χειριστής %TV ^γ (CV%) ^δ	Batch %TV ^γ (CV%) ^δ	Εντός batch %TV ^γ (CV%) ^δ	Συνολική Ακρίβεια SD ^ε	Συνολική Ακρίβεια CV(%) ^δ
2,02	2,09	270	11% (11,97)	2% (5,30)	0% (0,00)	3% (6,34)	84% (34,25)	0,158	37,56
3,70	3,68	270	43% (10,07)	15% (5,92)	0% (0,00)	16% (6,23)	26% (7,81)	0,067	15,43
4,70	4,68	270	39% (8,54)	10% (4,24)	0% (0,00)	24% (6,63)	28% (7,18)	0,059	13,70
5,70	5,50	268	7% (11,39)	58% (34,36)	0% (0,00)	21% (20,18)	15% (17,08)	0,191	46,16
7,70	7,76	270	27% (8,63)	15% (6,52)	0% (0,88)	13% (6,01)	45% (11,26)	0,073	16,83

^α Υπολογίστηκε με χρήση διαδικασίας SAS MIXED.

^β Αριθμός έγκυρων εξετάσεων με ανιχνεύσιμο επίπεδο DNA.

^γ %TV = Ποσοστιαία συνεισφορά στη συνολική διακύμανση.

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

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

Σημείωση: Στον πίνακα περιλαμβάνονται μόνον τα αποτελέσματα με ανιχνεύσιμο επίπεδο DNA. SD = τυπική απόκλιση, CV = συντελεστής μεταβλητότητας, EBV = ιός Epstein Barr.

Το **cobas® EBV** επέδειξε αποδεκτή κλινική αναπαραγωγιμότητα στην αντίστοιχη συγκριτική συγκέντρωση. Επιπλέον, το σύστημα ανίχνευσε 100% των δειγμάτων $3 \times \text{LLOQ}$. Τα συστήματα **cobas® 6800** και **cobas® 8800** έχουν και τα δύο αρθρωτή σχεδίαση και επέδειξαν ισοδυναμία κατά τη χρήση του **cobas® EBV**. Όλα τα εκτιμώμενα διαστήματα εμπιστοσύνης (CL) 95% για τη διαφορά μεταξύ 2 μετρήσεων από το ίδιο άτομο ήταν εντός $\pm 0,53 \log_{10}$ IU/mL, γεγονός που υποδεικνύει ότι η ανάλυση μπορεί να αξιολογήσει μεταβολές στα επίπεδα EBV DNA οι οποίες κρίνονται κλινικά σημαντικές.

Από τις 270 έγκυρες εξετάσεις για τα αρνητικά στοιχεία του πάνελ που εκτελέστηκαν στα συστήματα **cobas® 6800/8800**, 14 δείγματα (5,19%) επέδειξαν ανίχνευση θετικότητας $< \text{LLOQ}$. Τα αποτελέσματα δεν συνδέονταν με συγκεκριμένο όργανο/κέντρο ή παρτίδα αντιδραστηρίων. Ημιένθετη PCR και αλληλούχιση DNA επιβεβαίωσαν την παρουσία EBV DNA σε αυτά τα δείγματα.

Απόδοση του **cobas® EBV**

Η κλινική απόδοση του **cobas® EBV** αξιολογήθηκε περαιτέρω σε τρία κέντρα εξέτασης μέσω μέτρησης των επιπέδων EBV DNA σε κλινικά δείγματα (καθαρά και αραιωμένα) ασθενών με λοίμωξη και χωρίς λοίμωξη από EBV και τεχνητά δείγματα πλάσματος με EDTA, με προσθήκη ιού EBV από καλλιέργεια, σε σύγκριση με μια καλά τεκμηριωμένη εργαστηριακή εξέταση νουκλεϊκών οξέων (LDT) (συγκριτική EBV LDT). Από όλα τα δείγματα που ελέγχθηκαν με το **cobas® EBV** και τη συγκριτική εξέταση EBV, υπήρξαν συνολικά 464 δείγματα (439 καθαρά ή αραιωμένα κλινικά δείγματα 72 μεταμοσχευμένων ατόμων και 25 τεχνητά δείγματα) που ήταν έγκυρα και στις δύο αναλύσεις και αξιολογήσιμα για την ανάλυση κλινικής συμφωνίας.

Πίνακας 20 Ανάλυση συμφωνίας μεταξύ του **cobas® EBV** και της συγκριτικής LDT στα αποτελέσματα επιπέδου EBV DNA για όλα τα δείγματα

cobas® EBV (log ₁₀ IU/mL)	Συγκριτική EBV LDT (log ₁₀ IU/mL) Target Not Detected	Συγκριτική EBV LDT (log ₁₀ IU/mL) < LLoQ (< 2)	Συγκριτική EBV LDT (log ₁₀ IU/mL) 2 έως < 2,6	Συγκριτική EBV LDT (log ₁₀ IU/mL) 2,6 έως < 3,2	Συγκριτική EBV LDT (log ₁₀ IU/mL) 3,2 έως 3,8	Συγκριτική EBV LDT (log ₁₀ IU/mL) > 3,8	Σύνολο
Target Not Detected	95	17	17	0	0	0	129
< LLoQ (< 2)	39	46	75	11	0	0	171
2 έως < 2,6	1	2	16	37	6	0	62
2,6 έως < 3,2	1	0	5	15	30	1	52
3,2 έως 3,8	0	0	0	0	9	11	20
> 3,8	0	0	0	0	1	29	30
Σύνολο	136	65	113	63	46	41	464
Συμφωνία στήλης (%)	(134/136) 98,5%	(65/65) 100%	(96/113) 85,0%	(52/63) 82,5%	(40/46) 87,0%	(40/41) 97,6%	-
(Τιμή 95% CI) ^a	(94,8%, 99,6%)	(94,4%, 100%)	(77,2%, 90,4%)	(71,4%, 90,0%)	(74,3%, 93,9%)	(87,4%, 99,6%)	-

Σημείωση: LLoQ = κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης συγκριτικής EBV LDT (100 IU/mL).

Η τυπική απόκλιση της συγκριτικής EBV LDT εκτιμήθηκε σε 0,3 log₁₀ IU/mL (μελέτη ακρίβειας ανάλυσης EBV LDT).

Σε αυτόν τον πίνακα συμπεριλήφθηκαν δείγματα κατά ζεύγη αξιολογήσιμα για ανάλυση κλινικής συμφωνίας.

^a Θεωρητική ανεξαρτησία μεταξύ όλων των δειγμάτων.

CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Αλληλούχιση DNA σε αντιπροσωπευτικά δείγματα από άτομα με αποτελέσματα με σταθερή απόκλιση κατά άνω του 1 log₁₀ IU/mL στο επίπεδο DNA δεν αποκάλυψε αναντιστοιχίες αλληλουχιών για κανέναν εκκινητή ή ιχνηθέτη στόχο για το **cobas® EBV**.

Ως ασύμφωνα αποτελέσματα ορίστηκαν αυτά που είναι κατά περισσότερα από ένα πλαίσιο μακριά από τη διαγώνιο (υποδεικνύονται με τη σκίαση). Για αποτελέσματα Target Not Detected (TND, Δεν ανιχνεύθηκε στόχος) κατά τη συμφωνία στήλης LDT, τα κελιά Target Not Detected και < LLoQ (< 2) του **cobas® EBV** συνδυάστηκαν. Το σκεπτικό για την πρόσθεση των παρακείμενων κελιών < LLoQ και TND για τη στήλη TND είναι ότι η διαφορά μεταξύ ενός αποτελέσματος TND και ενός < LLoQ δεν είναι κλινικά σημαντική και ότι αυτά βρίσκονται αναλυτικά στο κατώτερο άκρο του εύρους μέτρησης, το οποίο μπορεί να επηρεαστεί από τυχαίο σφάλμα.

Από τα 43 αρνητικά δείγματα της συγκριτικής EBV DNA που συλλέχθηκαν για την εκτίμηση της συμφωνίας αρνητικού ποσοστού (NPA) με το **cobas® EBV**, τα 41 δείγματα ήταν αρνητικά μέσω **cobas® EBV**, συνεπώς η NPA ήταν 95,4% με το ακριβές 95% CI από 84,2% έως 99,4%. Τα δύο αρνητικά δείγματα της συγκριτικής EBV LDT ήταν θετικά (< LLoQ) με το **cobas® EBV** και ήταν οροθετικά για EBV VCA IgG και EBNA-1 IgG με συμπληρωματική ορολογική εξέταση.

Η συμφωνία μεταξύ του **cobas® EBV** και της συγκριτικής EBV LDT αξιολογήθηκε επίσης με τη χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου.

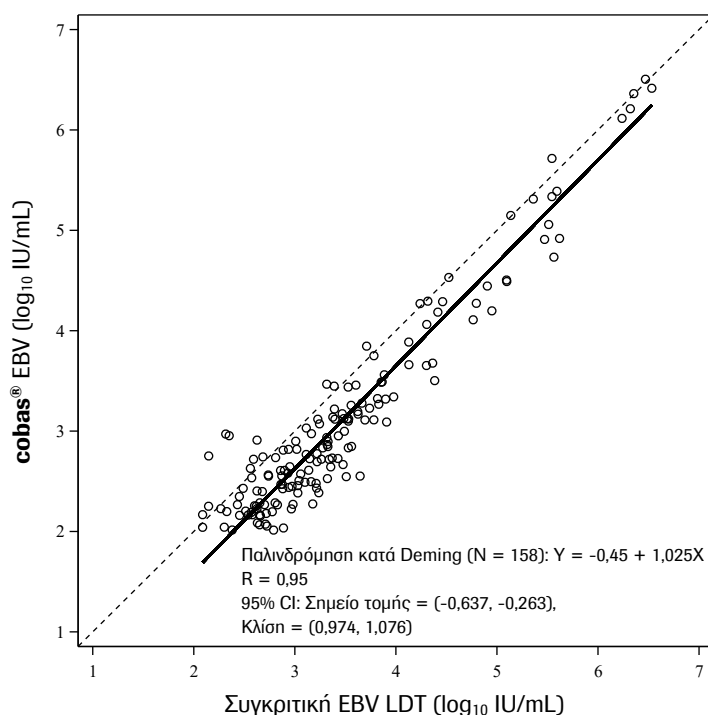
Πίνακας 21 Σύνοψη συμφωνίας μεταξύ cobas® EBV και συγκριτικής EBV LDT με τη χρήση διαφορετικών τιμών κατωφλίου για όλα τα δείγματα

	Ποσοστιαία συμφωνία < Τιμή κατωφλίου 95% CI ^β (n/N)	Ποσοστιαία συμφωνία ≥ Τιμή κατωφλίου 95% CI ^β (n/N)
Target Not Detected	98,5% (134/136) (94,8%, 99,6%)	89,6% (294/328) (85,9%, 92,5%)
LLoQ ^α (2,0 log ₁₀ IU/mL)	98,0% (197/201) (95,0%, 99,2%)	60,8% (160/263) (54,8%, 66,5%)
3,0 log ₁₀ IU/mL	100,0% (363/363) (99,0%, 100,0%)	64,4% (65/101) (54,6%, 73,0%)
4,0 log ₁₀ IU/mL	100,0% (431/431) (99,1%, 100,0%)	84,8% (28/33) (69,1%, 93,3%)

^α LLoQ = κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης συγκριτικής EBV LDT (100 IU/mL).

^β CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Από όλα τα δείγματα που ελέγχθηκαν με το cobas® EBV και ήταν θετικά στον EBV με τη συγκριτική εξέταση EBV, υπήρξαν συνολικά 158 (139 καθαρά ή αραιωμένα κλινικά δείγματα 28 μεταμοσχευμένων ατόμων και 19 τεχνητά δείγματα) που ήταν αξιολογήσιμα για την ανάλυση συσχέτισης στα τρία κέντρα εξέτασης.

Εικόνα 6 Συσχέτιση μεταξύ cobas® EBV και συγκριτικής EBV LDT για όλα τα δείγματα: Διάγραμμα γραμμικής παλινδρόμησης Deming των επιπέδων DNA (log₁₀ IU/mL)

Πρόσθετη ανάλυση διαγράμματος συστηματικών σφαλμάτων διαφορών επιπέδου DNA υπέδειξε συστηματική διαφορά μεταξύ των δύο αναλύσεων, η οποία είναι σταθερή σε ολόκληρο το αλληλοκαλυπτόμενο εύρος γραμμικότητας. Το 95% CI του σημείου τομής της εφαρμοσμένης γραμμής στα διαγράμματα συστηματικών σφαλμάτων ήταν -0,456 έως 0,104, το οποίο είναι εντός $\pm 0,6 \log_{10}$ IU/mL (± 2 φορές επί την τυπική απόκλιση στην αναλυτική ακρίβεια της συγκριτικής EBV LDT).

Περαιτέρω, το μέσο συστηματικό σφάλμα εκτιμήθηκε σε $-0,364 \log_{10}$ IU/mL και η συστηματική διαφορά ήταν $-0,352 \log_{10}$ IU/mL και $-0,376 \log_{10}$ IU/mL για δείγματα με επίπεδα DNA στα 3 και 4 $\log_{10}$ IU/mL, αντίστοιχα.

Ισοδυναμία συστήματος / σύγκριση συστήματος

Η ισοδυναμία συστήματος των συστημάτων cobas® 5800, cobas® 6800 και cobas® 8800 διαπιστώθηκε μέσω μελετών απόδοσης. Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στις Οδηγίες Χρήσης υποστηρίζουν την ισοδύναμη απόδοση για όλα τα συστήματα.

Πρόσθετες πληροφορίες

Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης

Τύπος δείγματος	Πλάσμα EDTA
Ελάχιστη απαιτούμενη ποσότητα δείγματος	350 µL*
Όγκος επεξεργασίας δειγμάτων	200 µL
Αναλυτική ευαισθησία	18,8 IU/mL
Εύρος γραμμικότητας	35,0 IU/mL έως 1E+08 IU/mL
Ειδικότητα	100%
Γονότυποι που ανιχνεύονται	EBV γονότυποι 1 και 2

* Προσδιορίστηκε νεκρός όγκος 150 µL για τα δευτερογενή σωληνάρια **cobas® omni**. Άλλα σωληνάρια που χρησιμοποιούνται για εξέταση ενδέχεται να έχουν διαφορετικό νεκρό όγκο και να χρειάζονται περισσότερο ή λιγότερο ελάχιστο όγκο. Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο σέρβις της Roche για περαιτέρω πληροφορίες.

Σύμβολα

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

Πίνακας 22 Σύμβολα που χρησιμοποιούνται για την επισήμανση των διαγνωστικών προϊόντων PCR της Roche

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

Τεχνική υποστήριξη

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

Κατασκευαστής και εισαγωγέας

Πίνακας 23 Κατασκευαστής και εισαγωγέας



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

Κατασκευάζεται στις ΗΠΑ



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας

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

Copyright

©2023 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Βιβλιογραφία

1. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:453-5. PMID: 19861977.
2. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:3-8. PMID: 23464993.
3. Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-92. PMID: 10944566.
4. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016;101:803-11. PMID: 27365460.
5. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:107-20. PMID: 23465004.
6. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, et al. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:109-18. PMID: 24475976.
7. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Epstein-Barr virus-positive posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Transplant Direct*. 2016;2:e48. PMID: 27500242.
8. Tsai DE, Douglas L, Andreadis C, et al. EBV PCR in the diagnosis and monitoring of posttransplant lymphoproliferative disorder: Results of a two-arm prospective trial. *Am J Transplant*. 2008;8:1016-24. PMID: 18312608.
9. Fryer JF, Heath AB, Wilkinson DE, Minor PD. A collaborative study to establish the 1st WHO International Standard for Epstein-Barr virus for nucleic acid amplification techniques. *Biologicals*. 2016;44:423-33. PMID: 27461128.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline, 4th ed. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI, 2014.
17. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, Thorley-Lawson DA. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000496. PMID: 19578433.

Αναθεώρηση εγγράφου

Πληροφορίες αναθεώρησης εγγράφου	
Doc Rev. 2.0 09/2022	Ενημερώθηκε το εμπροσθόφυλλο και ο πίνακας 2 και 3 με επιπρόσθετα P/N για τα κιτ ορών ελέγχου. Ενημερώθηκε η ενότητα Εμπορικά σήματα και διπλώματα ευρεσιτεχνίας , συμπεριλαμβανομένου του συνδέσμου. Σε περίπτωση αποριών, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.
Doc Rev. 3.0 05/2023	Επιστροφή του ελάχιστου όγκου δείγματος στο αρχικό επίπεδο στην ενότητα Οδηγίες χρήσης και Βασικά χαρακτηριστικά εξέτασης . Ενημέρωση δήλωσης αρμόδιας αρχής. Ενημέρωση επωνυμίας cobas® . Μικρές διορθώσεις διατύπωσης. Σε περίπτωση αποριών, επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Roche.

Η σύνοψη της έκθεσης για την ασφάλεια και την απόδοση βρίσκεται στον σύνδεσμο: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.