

cobas[®] DPX

**Sudėtinis hepatito A viruso (HAV) ir parvoviruso B19
nukleorūgščių tyrimas,
skirtas naudoti su „cobas[®] 6800/8800 System“**

Skirtas in vitro diagnostikai

cobas[®] DPX – 96	P/N: 07001088190
cobas[®] DPX Control Kit	P/N: 07001126190
cobas[®] Buffer Negative Control Kit	P/N: 07002238190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Turiny

Numatytasis naudojimas	4
Tyrimo santrauka ir paaiškinimas.....	4
Reagentai ir medžiagos	7
cobas® DPX reagentai ir kontrolės.....	7
cobas omni reagentai mėginiams paruošti	10
Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai	11
Papildomos reikalingos medžiagos	12
Reikalingi instrumentai ir programinė įranga	12
Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai	13
Perspėjimai ir atsargumo priemonės	13
Reagentų naudojimas.....	13
Gera laboratorinė praktika	14
Mėginių rinkimas, transportavimas, laikymas ir kaupinių kūrimas	14
Gyvųjų donorų mėginiai.....	14
Naudojimo instrukcijos.....	17
Automatizuotas mėginių lašinimas ir kaupinių kūrimas (pasirinktinis)	17
Ribinės vertės nustatymas parvovirusams B19.....	17
Procedūros pastabos.....	17
cobas® DPX tyrimo atlikimas	18
Rezultatai	19
Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas	19
Rezultatų aiškinimas.....	19
Pakartotinis atskirų mėginių tyrimas	20
Procedūros apribojimai.....	20

Neklinikinis efektyvumo įvertinimas.....	21
Pagrindinės tyrimo savybės – gyvųjų donorų mėginiai.....	21
Aptikimo riba (LoD).....	21
Parvovirusų B19 kiekio nustatymo tiesinis diapazonas	22
Atkartojamumas.....	23
Glaudumas	23
Įtraukti genotipai – HAV	24
Parvoviruso B19 genotipų ištyrimo patvirtinimas	24
Analitinis specifiškumas.....	25
Analitinis specifiškumas – interferuojančios medžiagos	26
Koreliacija	27
Visos sistemos sutrikimas	28
Kryžminis užteršimas.....	28
Klinikinis efektyvumas.....	29
Atkartojamumas.....	29
Papildoma informacija	31
Pagrindinės tyrimo ypatybės	31
Simboliai	32
Gamintojas ir platintojai	33
Prekių ženklai ir patentai	33
Auktorijų teisės	33
Šaltinių sąrašas	34
Dokumento leidimas	36

Numatytasis naudojimas

cobas® DPX tyrimas yra *in vitro* tyrimas, skirtas tiesioginiam kiekybiniam 1, 2 ir 3 genotipų parvovirusų B19 DNR tyrimui bei tiesioginiam kokybiniam I, II ir III genotipų hepatito A viruso (HAV) RNR tyrimui žmogaus kraujo plazmoje.

2.6,
2.8

Tyrimai skirti naudoti proceso eigoje atliekamiems tyrimams, kai reikia tik aptikti parvoviruso B19 DNR arba kai vienu metu reikia gamybai skirtoje, iš kraujo, kraujo komponentų ar plazmos donorų gautoje kraujo plazmoje nustatyti parvoviruso B19 DNR kiekį ir aptikti HAV RNR. Visų donorų plazmą ar gamybai skirtus plazmos kaupinius galima tirti kaip individualius mėginius arba iš individualių mėginių sudarytus kaupinius.

2.3

Šis tyrimas neskirtas naudoti su virkštelės kraujo mėginiais.

Šis tyrimas neskirtas naudoti kaip pagalbinė priemonė diagnozuojant parvoviruso B19 ar HAV infekciją.

Tyrimo santrauka ir paaiškinimas

Kontekstas: atrankiniai kraujo tyrimai perpilant kraują perduodamoms virusinėms infekcijoms nustatyti

Žmogaus parvovirusas B19 yra mažas, apvalkalėlio neturintis, viengrandės DNR virusas, priskiriamas *Erythrovirus* genties *Parvoviridae* šeimai.¹ Žmogaus eritrovirusai skirstomi į tris skirtingus genotipus: 1-ą genotipą (B19 padermės), 2-ą genotipą (A6 padermės) ir 3-ią genotipą (V9/D91/1 padermės).^{2,3} Beveik visi išskirti virusai yra 1-o genotipo.¹ Antrojo genotipo virusai randami retai – JAV, Europoje ir Pietų Amerikoje, dažniausiai iki 1940 m. gimusiems pacientams.¹ Trečiojo genotipo virusai daugiausia randami Šiaurės ir Vakarų Afrikoje, tačiau buvo aptikti ir Prancūzijoje.¹

Parvovirusai B19 yra dažnai visame pasaulyje aptinkami patogenai. Cirkuliuojančių IgG antikūnų B19 virusų, rodančių anksčiau buvusią infekciją, paplitimas didėja su amžiumi – nuo maždaug 20 % 1–4 metų amžiaus vaikų populiacijoje iki daugiau kaip 60 % suaugusių asmenų populiacijoje, o tarp vyresnio amžiaus žmonių šis rodiklis siekia net 85 %.^{4–6} Nors bendrojoje populiacijoje antikūnai yra paplitę, viremija arba viruso DNR aptinkama retai.⁴ Klinikinės ligos pasireiškimas ir jos sunkumas priklauso nuo užsikrėtusio asmens imunologinės ir hematologinės būklės.^{1,7,8} Asmenims, kurių imuninė sistema nepažeista, infekcija dažnai nesukelia simptomų arba gali pasireikšti nesunki, savaime praeinanti liga, pavyzdžiui, infekcinė eritema („penktoji liga“) vaikams ar artropatija suaugusiesiems.^{1,7,9,10} Tačiau hematologinių sutrikimų patiriantiems žmonėms parvovirusas B19 gali sukelti sunkią ligą, pavyzdžiui, praeinančią aplastinę anemiją hematologinėmis ligomis sergantiems pacientams ar vaisiaus vandenę, įgimtą anemiją, vaisiaus žūtį nėščioms moterims.^{1,7,11–13} Parvovirusų B19 paplitimas tarp plazmos ir kraujo donorų svyruoja nuo 0,16 iki 0,9 %, daugumai jų randamas labai mažas DNR kiekis.^{14–18} Plazmos perdurbėjų sektoriuje skelbiami tyrimų duomenys nurodo mažesnę paplitimą.¹⁹

Įprastai parvovirusai B19 plinta per kvėpavimo takus, tačiau jie gali būti perduodami per plazmos produktus ar perpilant eritrocitus.^{1,20} Literatūroje plačiai aprašyti parvovirusų B19 DNR aptikimo ir jų perdavimo recipientams atvejai per plazmos produktus, įskaitant VIII faktoriaus koncentratą, kitus krešėjimo faktorius ir tirpikliais–detergentais apdorotus plazmos kaupinius.^{20–30} Su plazmos produktais susijęs perdavimas siejamas su plazmos kaupinių dydžiu, ūminių ir klinikiniais požymiais nepasireiškiančių parvovirusų B19 sukeltų infekcijų dažniu, dideliu viruso DNR kiekiu (iki 10^{12} TV/ml) donoro kraujyje esant viremijai bei parvovirusų B19 atsparumu daugumai virusų inaktyvinimo ar pašalinimo procedūrų, pavyzdžiui, apdorojimui tirpikliais / detergentais (S/D) ar pasterizacijai.^{20,21,27–30} Gauta tik keletas pranešimų apie klinikinius užkrėtimo parvovirusais B19 atvejus perpilant eritrocitus.²⁰ Be to, komponentų, kuriuose yra nedidelis ar vidutinis parvovirusų B19 DNR kiekis ($< 10^6$ TV/ml), perpilimo atvejų pasitaiko itin retai.²⁰

Hepatitis A virusas (HAV) yra mažas, apvalkalėlio neturintis RNR virusas, priskiriamas *Picornaviridae* šeimos hepatovirusų grupei.³¹ HAV yra paplitęs visame pasaulyje ir plinta oraliniu-fekaliniu būdu, dažniausiai per glaudų kontaktą tarp individų.^{32–34} Išskirti keli viruso serotipai ir potipiai.³⁴ Besivystančiose šalyse, kuriose yra žemi sanitarijos standartai, epidemijos išsivysto dažnai, virusu dažniausiai užsikrečiama ankstyvuoju gyvenimo laikotarpiu, todėl nemažai daliai populiacijos individų randami antikūnai HAV.^{31–34} Išsivysčiusiose šalyse dėl viruso paplitimo mažėjimo ir vakcinacijos infekcija dažniau pasireiškia suaugusiesiems.^{31, 34} Šiaurės Europoje, Japonijoje, Kanadoje ir JAV viruso paplitimas bendroje populiacijoje yra labai mažas (~0,01 %), o protrūkiai dažniausiai susiję su rizikos grupėmis, pavyzdžiui, į endeminius regionus vykstančiais keliautojais.^{32, 33}

HAV infekcijos žmonėms gali būti besimptomės, dažniausiai mažiems vaikams, tačiau gali sukelti ūminį hepatitą, kuris tam tikrais atvejais gali būti mirtinas.^{31, 32} HAV sukelia ūminę infekciją, kuriai nebūdingas perėjimas į lėtinę fazę; taigi HAV yra retai su transfuzijomis susijusi infekcija, o kraujo bankai donorų kraujo dėl HAV netiria, tačiau stengiamasi remtis donoro medicinine istorija ir eliminuoti anksčiau hepatitu sirgusius donorus.³⁵ Pranešta tik apie kelis su transfuzija susijusius HAV infekcijos atvejus, pasireiškusius nesunkia liga.^{36, 37} Nors per serologinio lango laikotarpį kraujyje galima aptikti HAV, HAV perdavimo per transfuziją rizika yra labai maža.^{35, 38} Taip pat pranešta apie HAV perdavimą, kai donorams pasireiškė simptomų nesukelianti viremija.^{35–38} HAV neturi lipidų apvalkalėlio, todėl nėra lengvai inaktyvinamas atliekant S/D ar pasterizacijos procedūrą, pavyzdžiui, gaminant plazmos komponentus.³⁵ Todėl pranešama apie atvejus, kai HAV infekcija buvo perduota per plazmos produktus, dažniausiai koaguliacijos veiksmių preparatus.^{36, 39, 40}

Nors vienoje donacijoje gali būti parvovirusų B19 DNR kartu su HAV RNR, mišrios parvovirusų B19 / HAV infekcijos paplitimas donorų populiacijoje yra nepakankamai ištirtas, duomenų literatūroje taip pat yra nedaug.^{41–43} Aprašyti keli reti atvejai apie mišrią žmogaus parvovirusų B19 ir HAV infekciją, pasireiškusią kūdikiams ir vaikams, kurie nepatenka į donorų populiaciją.^{41–43} Mišrios infekcijos riziką galima būtų apskaičiuoti remiantis kiekvieno viruso paplitimu. Nors HAV paplitimas donorų populiacijoje nėra gerai ištirtas, bendroje populiacijoje jis siekia ~0,01 %, o tarp aferezinės plazmos donorų yra dar mažesnis (~0,0004 %).^{32, 33, 44, 45} Jei laikoma, kad parvovirusų B19 paplitimas yra ~0,9 %^{14–18}, apskaičiuotoji mišrios parvovirusų B19 ir HAV infekcijos rizika yra ~0,0000036 % (0,0004 % × 0,9 %) arba 1 atvejis iš ~28 000 000 donacijų.

NAT tyrimų pagrindas

NAT tyrimai gali būti atliekami, kai reikia aptikti HAV ir parvovirusų B19 užkratą. 2000-ųjų pradžioje kai kurie plazmos perdirbėjai, reaguodami į pranešimus apie šių virusų perdavimą per plazmos preparatus, įdiegė atrankinius perdirbti skirtos plazmos NAT tyrimus, skirtus nustatyti HAV RNR ir parvovirusų B19 DNR.⁴⁶ NAT tyrimų, laikomų proceso dalimi, tikslas buvo pašalinti HAV užterštus vienetus ir sumažinti parvovirusų B19 kiekį plazmos kaupiniuose.⁴⁷ 2004 m. Europos Farmakopėjoje iš gamintojų pradėta reikalauti, kad visi gamintojai užtikrintų mažesnę kaip 10^4 TV/ml parvovirusų B19 DNR kiekį gamybai naudojamuose plazmos kaupiniuose, skirtuose gaminti žmogaus anti-D imunoglobuliną, bei žmogaus plazmos kaupiniuose po virusų inaktyvinimo procedūros.⁴⁸ Panašiai 2009 m. Maisto ir vaistų administracijos (FDA) gairėse plazmos produktų gamintojams rekomenduojama atlikti parvovirusų B19 NAT tyrimus visiems iš plazmos gaminamiems produktams ir užtikrinti, kad gamybai naudojamuose kaupiniuose parvovirusų B19 DNR kiekis būtų ne didesnis kaip 10^4 TV/ml.⁴⁷ JAV ir Europos kontrolės institucijos šiuo metu nereikalauja atlikti perdirbimui naudojamų plazmos kaupinių HAV NAT tyrimų, tačiau Europoje taikomi reikalavimai numato, kad atliekant perdirbimui naudojamų plazmos kaupinių HAV NAT tyrimus, tyrimas turėtų aptikti 100 TV/ml HAV RNR kiekį.⁴⁹

Tyrimo paaiškinimas

cobas® DPX tyrimas yra sudėtinis tyrimas, atliekamas naudojant **cobas®** 6800 System ir **cobas®** 8800 System. **cobas®** DPX tyrimas suteikia galimybę vienu metu atlikti tiesioginį kokybinį 1, 2 ir 3 genotipų parvovirusų B19 DNR įvertinimą bei kokybinį I, II ir III genotipų hepatito A viruso (HAV) RNR aptikimą žmogaus kraujo plazmoje.

Procedūros principai

cobas® DPX tyrimas pagrįstas realaus laiko PGR technologija su visiškai automatizuotu mėginių paruošimu (nukleorūgščių išgavimu ir išgryninimu), po kurio atliekama PGR amplifikacija ir aptikimas. **cobas®** 6800/8800 sistemos sudaro mėginių tiekimo modulis, perkėlimo modulis, apdorojimo modulis ir analizės modulis. Duomenis automatiškai tvarko **cobas®** 6800/8800 programinė įranga, kuri priskiria parvovirusų B19 tyrimo rezultatą pagal kiekybinę vertę (matuojamą TV/ml), apskaičiuotą naudojant kiekio nustatymo standartą (QS), tiesiogiai siejamą su PSO B19 tarptautiniu standartu.⁴⁷ **cobas®** 6800/8800 programinė įranga taip pat priskiria hepatito A viruso aptikimo tyrimo rezultatą – nereaktyvus, reaktyvus, nevertinamas. Rezultatus galima tiesiogiai peržiūrėti sistemos ekrane ir išspausdinti kaip ataskaitą.

Mėginius galima tirti atskirai arba, pasirinktinai, galima tirti kaupiniais, sudarytais iš kelių mėginių. Jei bus sudaromi kaupiniai, etape prieš atliekant analizę galima pasirinktinai naudoti **cobas p** 680 instrumentą arba **cobas® Synergy** programinę įrangą su Hamilton Microlab® STAR IVD (**cobas® Synergy** Core).

Nukleorūgštys iš donoro mėginio su pridėta armuota vidinės kontrolės (IC) RNR bei DNR QS molekulės (kurios naudojamos kaip mėginio paruošimo ir amplifikacijos / aptikimo proceso kontrolė) išskiriamos vienu metu. Virusų nukleorūgštys išskiriamos į mėginį pridėjus proteinazės ir lizės reagento. Išlaisvinta nukleorūgštis prisijungia prie magnetinių stiklo dalelių silicio dioksido paviršiaus. Vėlesniame etape plovimo reagentais pašalinamos neprisijungusios medžiagos ir nešvarumai, pvz., denatūruoti baltymai, ląstelių liekanos ir galimi PGR inhibitoriai (pvz., hemoglobinas ir kt.), o nuo magnetinių stiklo dalelių aukštoje temperatūroje eliucijos buferiniu tirpalu atplaunamos išgrynintos nukleorūgštys.

2.10

Atrankinė tiriamų nukleorūgščių amplifikacija iš donoro mėginio gaunama naudojant konkretaus viruso tiesioginius ir atvirkštinius pradmenis, kurie parenkami iš gerai išsaugotų virusinės nukleino rūgšties regionų. Atvirkštinei transkripcijai ir amplifikacijai naudojamas aukštai temperatūrai atsparus DNR polimerazės fermentas. Į pagrindinį mišinį vietoj deoksitimidino trifosfato (dTTP) įeina deoksiuridino trifosfatas (dUTP), kuris inkorporuojamas į naują susintetintą DNR (amplifikacijos produktą).^{50–52} Visus po ankstesnių PGR reakcijų likusius užteršiančius PGR produktus kaitinant per pirmąjį šiluminio ciklo etapą sunaikina AmpErase fermentas [uracil-N-glikozilazė], kurio pridėjama į PGR pagrindinį mišinį. Tačiau naujai susiformavęs amplifikacijos produktas nesunaikinamas, nes AmpErase fermentas aukštesnėje nei 55 °C temperatūroje tampa neaktyvus.

cobas® DPX pagrindiniame mišinyje yra aptikimo zondų, specifinių B19 ir HAV, taip pat QS ir IC nukleorūgštims. Kiekvienas iš B19, HAV, IC ir QS aptikimo zondų pažymėtas vienu iš keturių unikalių fluorescencinių dažiklių, kurie veikia kaip signalas. Kiekvienas zondas taip pat turi penktą dažiklį, kuris veikia kaip slopiklis. Keturi signaliniai dažikliai išmatuojami pibrėžtame bangos ilgio intervale, ir tai leidžia vienu metu aptikti ir atskirti amplifikuotus B19, HAV taikinius, IC ir QS.^{53, 54} Neprisijungusių zondų fluorescencinį signalą slopina slopikliai. Vykstant PGR amplifikacijai, zondai prisijungia prie specifinio viengrandės DNR taikinio ir suskaidomi dėl DNR polimerazės 5'–3' nukleazinio aktyvumo, todėl slopiklis atskiriamas nuo signalinio dažiklio ir sugeneruojamas fluorescencinis signalas. Su kiekvienu PGR ciklu sukuriami vis daugiau suskaidytų zondų ir stiprėja kaupiamasis signalinio dažiklio signalas. Kadangi keturi konkretūs signaliniai dažikliai išmatuojami apibrėžtame bangos ilgio intervale, galima vienu metu aptikti ir atskirti amplifikuotus B19, HAV taikinius ir QS bei IC.

Reagentai ir medžiagos

cobas® DPX reagentai ir kontrolės

Visi neatidaryti reagentai ir kontrolės turi būti laikomi, kaip rekomenduojama 1 lentelėje–4 lentelėje.





1 lentelė cobas® DPX tyrimas

cobas® DPX tyrimas		
Laikyti 2–8 °C temperatūroje 96 tyrimų kasetė (P/N 07001088190)		
Rinkinio komponentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje
Proteinazės tirpalas (PASE)	Tris buferinis tirpalas, < 0,05 % EDTA, kalcio chloridas, kalcio acetatas, 8 % proteinazė EUH210: Saugos duomenų lentelės galima gauti paprašius. EUH208: Sudėtyje yra subtilizino, 9014-01-1. Gali sukelti alerginę reakciją.	13 ml
DPX vidinė kontrolė ir kiekio nustatymo standartas (DPX IC/QS)	Tris buferinis tirpalas, < 0,05 % EDTA, < 0,01 % vidinės kontrolės armuota RNR (neužkrečiamos RNR, įkapsuliuotos MS2 bakteriofage), < 0,01 % neužkrečiamos, sintetinės QS B19 DNR, įkapsuliuotos lambda bakteriofago dangalo baltyme, < 0,002 % poli rA RNR (sintetinė), < 0,1 % natrio azidas	13 ml
Išplovimo buferinis tirpalas (EB)	Tris buferinis tirpalas, 0,2 % metil-4 hidroksibenzoatas	13 ml
Pagrindinio mišinio 1 reagentas (MMX-R1)	Mangano acetatas, kalio hidroksidas, < 0,1 % natrio azidas	5,5 ml
DPX pagrindinio mišinio 2 reagentas (DPX MMX-R2)	Tricino buferinis tirpalas, kalio acetatas, glicerolis, 18 % dimetilsulfoksidas, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % reaktyvieji ir nereaktyvieji parvovirusų B19, HAV, vidinės kontrolės ir kiekio nustatymo standarto pradmenys, < 0,01 % fluorescenciniais dažikliais pažymėti parvovirusų B19 ir HBV zondai, < 0,01 % fluorescenciniais dažikliais pažymėti parvovirusų B19 QS ir HAV IC zondai, < 0,01 % oligonukleotidinis aptameras, < 0,01 % Z05D DNR polimerazė, < 0,01 % AmpErase (uracil-N-glikozilazė) fermentas (mikrobinis), < 0,1 % natrio azidas	6 ml

2 lentelė cobas® DPX Control Kit

cobas® DPX Control Kit

Laikyti 2–8 °C
(P/N 07001126190)

Rinkinio komponentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas*
DPX sudėtinė teigiama kontrolė (DPX D(+)/C)	< 0,001 % sintetinė (sustiprinta) HAV RNR, inkapsuluota MS2 bakteriofago dangalo baltyme, < 0,001 % sintetinė (plazmidės) parvoviruso B19 DNR, inkapsuluota Lambda bakteriofago dangalo baltyme, pagal lincencijuotus B19 antikūnus nereaktyvi normali žmogaus plazma, PGR metodais nenustatoma HAV RNR, PGR metodais nenustatoma arba mažesnės koncentracijos nei kontrolės funkcionavimą galinti paveikti (≤ 5 IU/ml), B19 DNR. 0,1 % ProClin® 300 konservantas**	8 ml (8 × 1 ml)	  ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P272: Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 55965-84-9 Mišinys: 5-chloro-2-metil-4-izotiazolin-3-onas [EB nr. 247-500-7] ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas [EB nr. 220-239-6] (3:1)
DPX stipriai teigiama kontrolė (DPX H(+)/C)	< 0,001 % sintetinė (plazmidės) parvoviruso B19 DNR, inkapsuluota Lambda bakteriofago dangalo baltyme, pagal lincencijuotus B19 antikūnus nereaktyvi normali žmogaus plazma, PGR metodais nenustatoma HAV RNR, PGR metodais nenustatoma arba mažesnės koncentracijos nei kontrolės funkcionavimą galinti paveikti (≤ 5 IU/ml), B19 DNR. 0,1 % ProClin® 300 konservantas**	8 ml (8 × 1 ml)	  ATSARGIAI H317: Gali sukelti alerginę odos reakciją. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P272: Užterštų darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. P280: Mūvėti apsaugines pirštines. P333 + P313: Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. P362 + P364: Nusivilkti užterštus drabužius ir išskalbti prieš vėl apsivelkant. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 55965-84-9 Mišinys: 5-chloro-2-metil-4-izotiazolin-3-onas [EB nr. 247-500-7] ir 2-metil-2H-izotiazol-3-onas [EB nr. 220-239-6] (3:1)

* Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

** Pavojinga medžiaga.

3 lentelė cobas® buferio neigiamos kontrolės rinkinys**cobas® Buffer Negative Control Kit**



Laikyti 2–8 °C

(P/N 07002238190)

Rinkinio komponentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas
Neigiama buferinio tirpalo kontrolė (Buffer-NC)	Tris buferinis tirpalas, EDTA, 0,002 % poli-rA RNR (sintetinė), < 0,1 % natrio azidas	16 ml (16 × 1 ml)	Netaikoma

cobas omni reagentai mėginiams paruošti

4 lentelė cobas omni reagentai mėginiams paruošti*

Reagentai	Reagentų sudėtis	Kiekis rinkinyje	Saugos simbolis ir įspėjimas**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Laikyti 2–8 °C (P/N 06997546190)	Magnetinės stiklo dalelės, tris buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4 hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	480 tyrimų	Netaikoma
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Laikyti 2–8 °C (P/N 06997511190)	Tris-buferinis tirpalas, 0,1 % metil-4 hidroksibenzoatas, < 0,1 % natrio azidas	4 × 875 ml	Netaikoma
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Laikyti 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (w/w) guanidino tiocianatas**, 5 % (w/v) polidokanolis**, 2 % (w/v) ditiotreitolis, natrio citrato dihidratas	4 × 875 ml	  PAVOJINGA H302 + H332: Kenksminga prarijus arba įkvėpus. H318: Smarkiai pažeidžia akis. H412: Kenksminga vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus. EUH032: Kontaktuojama su rūgštimis išskiria labai toksiškas dujas. P261: Stengtis neįkvėpti dulkių / dūmų / dujų / rūko / garų / aerozolio. P273: Saugoti, kad nepatektų į aplinką. P280: Naudoti akių (veido) apsaugos priemones. P304 + P340 + P312: ĮKVĖPUS: išnešti nukentėjusį į gryną orą; jam būtina patogi padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. Pasijutus blogai, skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P305 + P351 + P338 + P310: PATEKUS Į AKIS: kelias minutes atsargiai plauti vandeniu. Išimti kontaktinius lęšius, jeigu jie yra ir jeigu lengvai galima tai padaryti. Toliau plauti akis. Nedelsiant skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ / kreiptis į gydytoją. P501: Turinį / talpyklą išpilti (išmesti) patvirtintoje atliekų šalinimo įmonėje. 593-84-0 guanidino tiocianatas 9002-92-0 polidokanolis
cobas omni Wash Reagent (WASH) Laikyti 15-30 °C (P/N 06997503190)	Natrio citrato dihidratas, 0,1 % metil-4 hidroksibenzoatas	4,2 l	Netaikoma

* Šie reagentai neįeina į cobas® DPX tyrimų rinkinį. Žr. papildomų reikalingų medžiagų sąrašą (7 lentelė).

** Produkto saugos žymėjimas atliekamas vadovaujantis ES GHS gairėmis.

Reagentų laikymo ir naudojimo reikalavimai

Reagentai turi būti laikomi ir naudojami, kaip nurodyta 5 lentelėje ir 6 lentelėje.

Kai reagentai neįkelti į **cobas®** 6800/8800 Systems, juos laikykite atitinkamoje temperatūroje, nurodytoje 5 lentelėje.

5 lentelė Reagentų laikymas (kai reagentas nėra sistemoje)

Reagentai	Laikymo temperatūra
cobas® DPX – 96	2–8 °C
cobas® DPX Control Kit	2–8 °C
cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Į **cobas®** 6800/8800 Systems įkelti reagentai laikomi tinkamoje temperatūroje, o jų galiojimo laiką stebi sistema. Sistema leidžia naudoti reagentus tik jei laikomasi visų 6 lentelėje nurodytų sąlygų. Sistema automatiškai neleidžia naudoti nebegaliojančių reagentų. 6 lentelė padeda naudotojui suprasti reagentų naudojimo sąlygas, taikomas **cobas®** 6800/8800 Systems.

6 lentelė Reagentų galiojimo sąlygos, taikomos **cobas®** 6800/8800 Systems

Reagentai	Rinkinio galiojimo laiko pabaiga	Atidaryto rinkinio stabilumas	Tyrimo atlikimų skaičius, kiek kartų galima naudoti šį rinkinį	Buvimo prietaiso viduje stabilumas (bendras buvimo prietaise (ne šaldytuve) laikas)
cobas® DPX – 96	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo pirmojo naudojimo	Daugiausia 10 tyrimo atlikimų	Daugiausia 8 val.
cobas® DPX Control Kit	Galiojimo laikas nepraėjo	Netaikoma	Netaikoma	Daugiausia 8 val.
cobas® Buffer Negative Control Kit	Galiojimo laikas nepraėjo	Netaikoma	Netaikoma	Daugiausia 10 val.
cobas omni Lysis Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo*	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni MGP Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo*	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni Specimen Diluent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo*	Netaikoma	Netaikoma
cobas omni Wash Reagent	Galiojimo laikas nepraėjo	30 dienų nuo įkėlimo*	Netaikoma	Netaikoma

* Laikas matuojamas nuo pirmo karto, kai reagentas buvo įkeltas į **cobas®** 6800/8800 Systems.

Papildomos reikalingos medžiagos

2.15

7 lentelė Medžiagos ir reikmenys, skirti naudoti **cobas® 6800/8800 Systems**

Medžiaga	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
Kietųjų atliekų maišas	07435967001
Kietųjų atliekų indas	07094361001

Reikalingi instrumentai ir programinė įranga

cobas® 6800/8800 programinė įranga ir **cobas® DPX** analizės paketas įdiegiami instrumente (-uose). Instrumento tinklų sąsajos (IG) serveris bus pateiktas su sistema.

8 lentelė Instrumentai

cobas® 6800 / 8800 Systems	P/N
cobas® 6800 System (paslanki)	05524245001 ir 06379672001
cobas® 6800 System (fiksuoja)	05524245001 ir 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Mėginių tiekimo modulis	06301037001
Lašinimo ir kaupinių kūrimo parinktys	P/N
cobas p 680 instrumentas	06570577001
cobas® Synergy programinė įranga, skirta naudoti kartu su Hamilton Microlab® STAR IVD	07788096001 ir 07788339001
Hamilton Microlab® STAR IVD	04640535001

Papildomos informacijos apie įrenginiuose galimus naudoti pirminius ir antrinius mėginių mėgintuvėlius žr. **cobas® 6800/8800 Systems** vartotojo vadove ir **cobas p 680** įrenginio vartotojo vadove arba kreipkitės **cobas® Synergy** programinės įrangos vartotojų pagalbos tarnybą.

Pastaba: Kreipkitės į vietinį Roche atstovą dėl išsamaus užsakymo sąrašo, kuriame nurodytos instrumente tinkamos naudoti mėginių lentynėlės, antgaliams su krešuliais skirtos lentynėlės ir lentynėlių dėklai.

Atsargumo priemonės ir naudojimo reikalavimai

Perspėjimai ir atsargumo priemonės

Kaip ir bet kuriam tyrimui, šiam tyrimui tinkamai atlikti reikalinga gera laboratorinė praktika. Dėl didelio šio tyrimo jautrumo reikia imtis atsargumo priemonių, kad nebūtų užteršti reagentai ir amplifikacijos mišiniai.

- Skirta tik *in vitro* diagnostikai.
- Su visais mėginiais reikia elgtis kaip su užkrečiamais, taikant geros laboratorinės praktikos procedūras, aprašytas dokumente „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ (Biologinė sauga mikrobiologijos ir biomedicinos laboratorijose) ir CLSI dokumente M29-A4.^{55, 56} Šią procedūrą turi atlikti tik su infekcijų sukėlėjais užterštomis medžiagomis mokantys elgtis darbuotojai, išmokyti atlikti **cobas® DPX** tyrimą ir dirbti su **cobas® 6800/8800 Systems** ir (pasirinktinai) su **cobas p 680** instrumentu arba Hamilton Microlab® STAR IVD naudojant **cobas® Synergy Core**.
- Visas iš žmogaus išskirtas medžiagas reikia laikyti potencialiai užkrečiamomis, todėl reikia taikyti universalias atsargumo priemones. Jei medžiaga išsipila, nedelsdami dezinfekuokite šviežiai paruoštą 0,5 % natrio hipochlorito tirpalu, sumaišytu su distiliuotu ar dejonizuotu vandeniu (buityje naudojamą baliklį atskiedus santykiu 1:10) arba vadovaukitės atitinkamomis vietinėmis procedūromis.
- **cobas® DPX** kontrolių rinkinyje yra iš žmogaus kraujo išskirtos plazmos. Pradinė medžiaga buvo tirta naudojant licencijuotą antikūnų tyrimą, ir nustatyta, kad ji nėra reaktyvi esamiems antikūnams prieš B19 IgG ir IgM. Normalios žmogaus plazmos tyrimas naudojant PGR metodus parodė, kad nėra nustatomų HAV RNR bei B19 DNR koncentracijų, jos neaptinkamos arba yra tokios mažos, kad neturi įtakos teigiamos DPX kontrolės funkcionalumui. Nėra žinomų tyrimo metodų, galinčių visiškai užtikrinti, kad produktai, išskirti iš žmogaus kraujo, neperduos infekcijos.
- Viso kraujo neužšaldykite.
- Rekomenduojama naudoti vienkartinės pipetės ir pipetinių antgalius be nukleazių. Norėdami užtikrinti didžiausią tyrimo efektyvumą, naudokite tik pateikiamus arba nurodytus reikalingus reikmenis.
- Saugos duomenų lentelės (SDS) galite gauti iš vietinio Roche atstovo.
- Kad tyrimas būtų atliktas tinkamai, kruopščiai atlikite procedūras ir laikykitės pateiktų rekomendacijų. Bet koks nukrypimas nuo procedūrų ir rekomendacijų gali turėti įtakos optimaliam tyrimo atlikimui.
- Jei naudojant ir apdorojant mėginius nebus imtasi apsaugos priemonių dėl mėginių kryžminio užteršimo, galima gauti klaidingai teigiamus rezultatus.

Reagentų naudojimas

- Visus reagentus, kontroles ir mėginius naudokite laikydamiesi geros laboratorinės praktikos, kad išvengtumėte mėginių ar kontrolių pernašos.
- Prieš naudodami apžiūrėkite kiekvieną reagentų kasetę, skiediklį, lizės reagentą ir plovimo reagentą, kad įsitikintumėte, jog nėra išsiliejimo požymių. Jei pastebėjote kokių nors skysčio išsiliejimo žymių, tos medžiagos tyrimams nenaudokite.
- Į **cobas omni** Lysis Reagent įeina guanidino tiocianatas – galimai pavojinga cheminė medžiaga. Stenkitės, kad šių reagentų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu, nes to nepadarius gali atsirasti nudegimų.
- Į **cobas® DPX** tyrimų rinkinius, **cobas omni** MGP Reagent ir **cobas omni** Specimen Diluent kaip konservantas įeina natrio azidas. Stenkitės, kad šių reagentų nepatektų ant odos, į akis ar ant gleivinių. Jei medžiagų vis dėlto pateko, nedelsdami nuplaukite dideliu vandens kiekiu, nes to nepadarius gali atsirasti nudegimų. Išpylę kurį nors reagentą, prieš išvalydami vietą sausu audiniu, pirmiausia užpilkite ant jos vandens.
- Saugokitės, kad **cobas omni** Lysis Reagent, kuriame yra guanidino tiocianato, neturėtų sąlyčio su natrio hipochlorito (baliklio) tirpalu. Toks mišinys gali išskirti labai nuodingas dujas.
- Visas medžiagas, kurios lietsi su mėginiais ir reagentais, išmeskite pagal šalies ir vietines taisykles.

Gera laboratorinė praktika

- Nepipetukite burna.
- Nevalgykite, negerkite ir nerūkykite nustatytose darbo vietose.
- Dirbdami su mėginiais ir reagentais, mėvėkite laboratorines pirštines bei apsirenkite specialiais laboratoriniais drabužiais ir naudokite apsauginius akinius. Pirštines keiskite tarp mėginių, **cobas® DPX** rinkinių ir **cobas omni** reagentų apdorojimų, kad būtų išvengta užkrėtimo. Dirbdami su mėginiais ir kontrolėmis nesilieskite prie jų nešvariomis pirštinėmis.
- Baigę dirbti su mėginiais bei rinkinio reagentais ir nusimovę pirštines, kruopščiai nusiplaukite rankas.
- Švariai nuvalykite ir dezinfekuokite visus laboratorijos darbo vietų paviršius, naudodami šviežiai paruoštą 0,5 % natrio hipochlorito tirpalą, sumaišytą su distiliuotu ar dejonizuotu vandeniu (buityje naudojamą baliklį atskiedus santykiu 1:10). Tada nušluostykite paviršių 70 % etanolium.
- Jei apipylėte **cobas® 6800/8800 Systems**, vykdykite **cobas® 6800/8800 System** vartotojo vadove pateiktas instrukcijas, kaip tinkamai nuvalyti ir dezinfekuoti instrumento (-ų) paviršių.

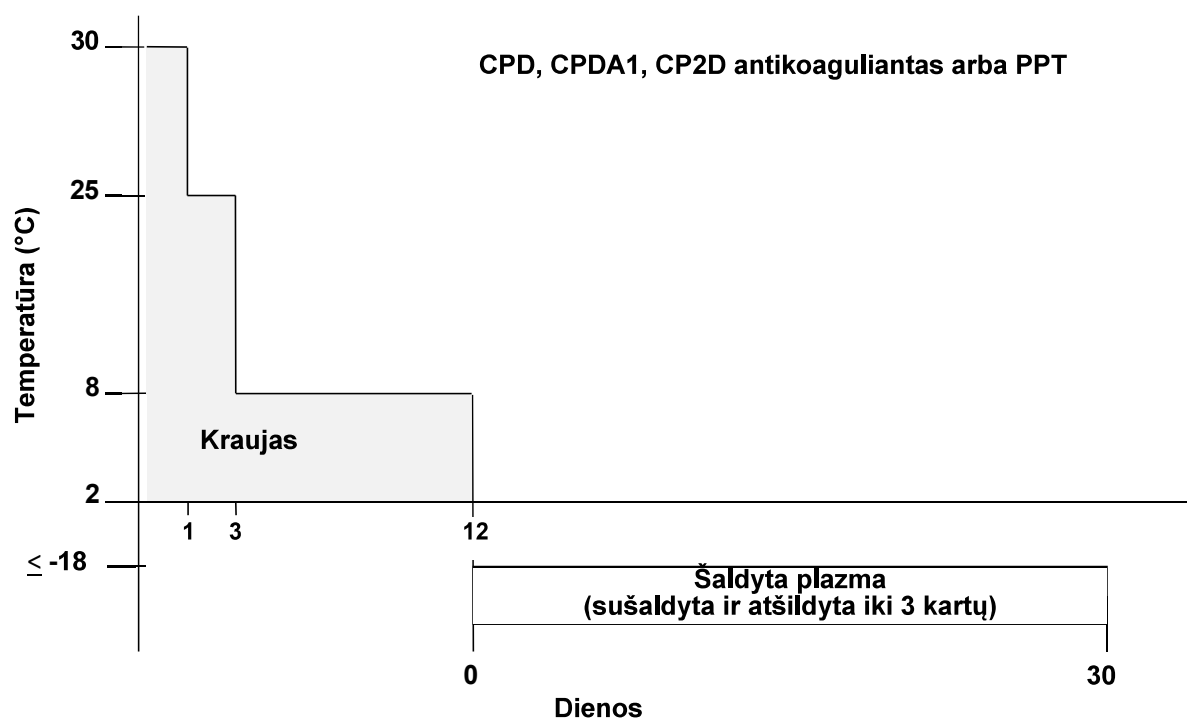
Mėginių rinkimas, transportavimas, laikymas ir kaupinių kūrimas

Pastaba: visus mėginius ir kontroles naudokite taip, lyg jie galėtų perduoti infekciją.
Visus donorų mėginius laikykite nurodytoje temperatūroje.
Aukšta temperatūra turi įtakos mėginių stabilumui.

Gyvųjų donorų mėginiai

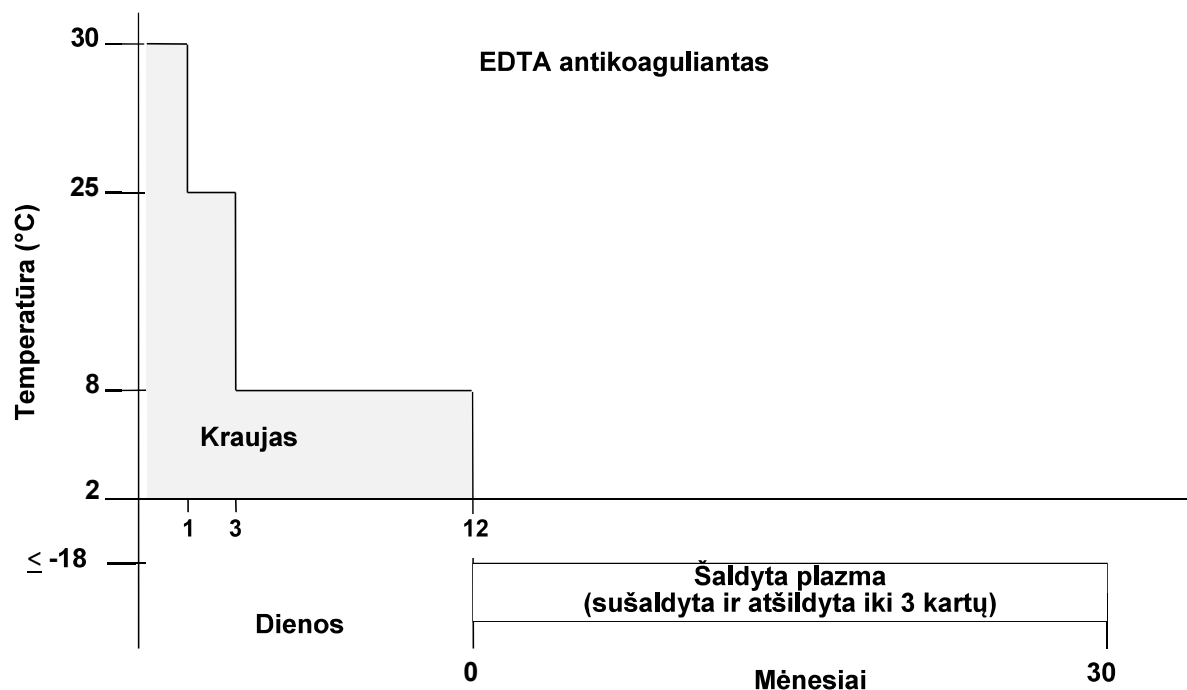
- Atliekant **cobas® DPX** tyrimą galima naudoti plazmą, surinktą naudojant EDTA, CPD, CPDA1, CP2D ir 4 % natrio citrato antikoagulantus. Rinkdami mėginius laikykitės mėgintuvėlių / maišelių gamintojo naudojimo ir centrifugavimo instrukcijų. 2.13
- Kraują, surinktą naudojant CPD, CPDA1, CP2D antikoagulantą arba plazmos paruošimo mėgintuvėlius Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™), galima laikyti iki 12 dienų toliau nurodytomis sąlygomis.
 - Mėginiai turi būti nucentrifuguoti per 72 valandas nuo kraujo paėmimo.
 - Laikant aukštesnėje nei 8 °C temperatūroje, mėginius galima 72 valandas laikyti iki 25 °C temperatūroje ir 24 valandas iki 30 °C temperatūroje per 72 valandų laikotarpį.
 - Kitais atvejais mėginiai turi būti laikomi 2–8 °C temperatūroje. Be to, nuo ląstelių atskirtą plazmą galima 30 dienų laikyti ≤ –18 °C temperatūroje užšaldžius / atšildžius tris kartus. Žr. 1 pav. 2.14

1 pav. Donoro mėginio laikymo sąlygos



- EDTA antikoaguliantu surinktą kraują galima laikyti iki 12 dienų esant šioms sąlygoms:
 - Mėginiai turi būti nucentrifuguoti per 72 valandas nuo kraujo paėmimo.
 - Laikant aukštesnėje nei 8 °C temperatūroje, mėginius galima 72 valandas laikyti iki 25 °C temperatūroje ir 24 valandas iki 30 °C temperatūroje per 72 valandų laikotarpį.
 - Kitais atvejais mėginiai turi būti laikomi 2–8 °C temperatūroje. Be to, atskyrus nuo ląstelių, plazmą galima laikyti 12 mėnesių ≤ –18 °C temperatūroje užšaldžius / atšildžius tris kartus. Žr. 2 pav.

2 pav. Donoro mėginio laikymo sąlygos



- Į 4 % natrio citrato antikoagualiantą surinktą plazmą galima laikyti iki 30 dienų 2–8 °C temperatūroje.
 - Laikant aukštesnėje nei 8 °C temperatūroje, mėginius galima 72 valandas laikyti iki 25 °C temperatūroje ir 24 valandas iki 30 °C temperatūroje per 72 valandų laikotarpį.
 - Kitais atvejais mėginiai turi būti laikomi 2–8 °C temperatūroje. Be to, atskyrus nuo ląstelių, plazmą galima laikyti 12 mėnesių ≤ –18 °C temperatūroje užšaldžius / atšildžius tris kartus.
- Jei mėginiai bus gabenami, juos reikia supakuoti ir pažymėti pagal taikomas šalies ir (arba) tarptautines taisykles dėl mėginių ir etiologinių medžiagų transportavimo.

Naudojimo instrukcijos

Automatizuotas mėginių lašinimas ir kaupinių kūrimas (pasirinktinis)

Kaip pasirinktinį **cobas®** 6800/8800 Systems komponentą, naudojamą automatizuotai lašinti ir lygiomis dalimis išpilstyti pirminius mėginius, sukuriant vieną mėginių kaupinį, galima naudoti arba **cobas p 680** įrenginį, arba **cobas® Synergy Core**.

Daugiau informacijos žr. **cobas p 680** instrumento vartotojo vadove arba **cobas® Synergy** programinės įrangos naudotojui skirtose pagalbinėje medžiagoje.

Ribinės vertės nustatymas parvovirusams B19

cobas® 6800/8800 Systems

B19V titro ribinę vertę (angl. Cut-off) nustato laboratorijos vadovas, nustatydamas ribinę vertę kaupiniams iš 1 mėginio. Šią nurodytą vertę programinė įranga naudoja priskirti rezultatui „B19V < cut off“ arba „B19V ≥ cut off“ (10 lentelė). Programinė įranga automatiškai apskaičiuoja rezultatą, remdamasi įvesta ribine verte ir kaupinio dydžiu.

B19V titro ribinės vertės nustatymas:

DPX-B19V ribinę vertę galima rasti naudotojo sąsajoje (NI), pasirinkus „Administration --> Settings --> Processing settings --> Roche tests“. Pasirinkus „Settings“ DPX-B19V ASAP ribinę vertę galima nustatyti naudojant mygtuką „Edit“.

cobas® Synergy solution

Galutiniai B19 ir DPX tyrimų rezultatai pasiekiami tik **cobas® Synergy** programinėje įrangoje, bet ne **cobas®** 6800/8800 Systems.

Nustatydami B19V titro ribinę vertę (kaupinio dydžiui, išreiškiant TV/ml), vadovaukitės **cobas® Synergy** programinės įrangos pagalbinėje medžiagoje naudotojui pateiktu aprašymu. Rekomenduojama **cobas®** 6800/8800 SW nustatyti ribinę vertę, lygią 1.

Procedūros pastabos

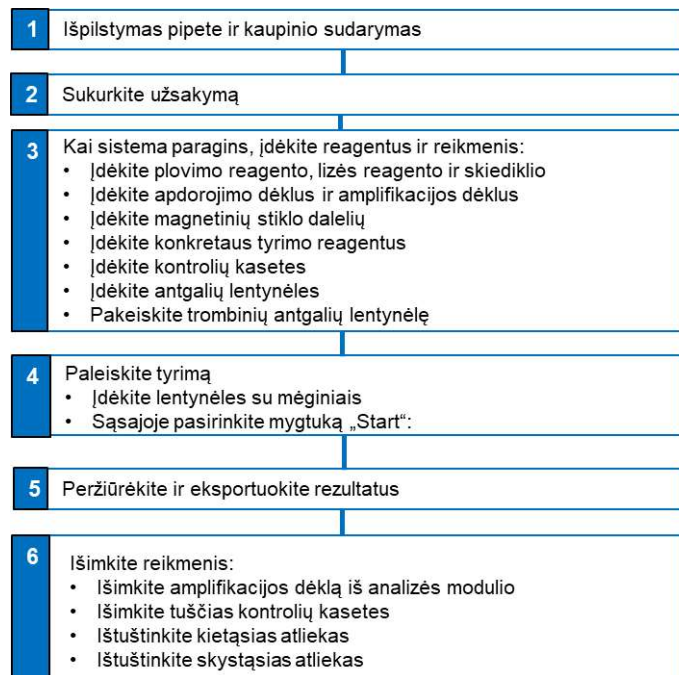
- Pasibaigus galiojimo laikui nenaudokite **cobas®** DPX tyrimo reagentų, **cobas®** DPX kontrolių rinkinio, **cobas®** buferinio tirpalo neigiamos kontrolės rinkinio ar **cobas omni** reagentų.
- Pakartotinai nenaudokite vienkartinų priemonių. Jie yra vienkartiniai.
- Informacijos apie tinkamą instrumentų priežiūrą žr. **cobas®** 6800/8800 sistemų naudotojo vadove arba **cobas® Synergy** programinės įrangos naudotojui skirtose pagalbinėje medžiagoje.

cobas® DPX tyrimo atlikimas

Tyrimo procedūra išsamiai aprašyta **cobas® 6800/8800 Systems** vartotojo vadove. Daugiau informacijos apie pasirinktines kaupinių kūrimo procedūras žr. **cobas p 680** įrenginio vartotojo vadove arba kreipkitės į **cobas® Synergy** programinės įrangos vartotojų pagalbos tarnybą.

Šios procedūros santrauka pateikta tolesniame 3 pav.

3 pav. cobas® DPX tyrimo procedūra



Rezultatai

cobas® 6800/8800 Systme automatiškai nustato parvovirusų B19 DNR koncentraciją donoro ir kontroliniuose mėginiuose. Parvovirusų B19 DNR koncentracija pateikiama tarptautiniais vienetais mililitre (TV/ml). Be to, **cobas® 6800/8800** Systems automatiškai tiriamuosiuose ir kontroliniuose mėginiuose aptinka HAV RNR.

2.6

Kokybės kontrolė ir rezultatų patikimumas

- Tiriant kiekvieną mėginių grupę apdorojama viena neigiama kontrolė [(-)C] ir dvi teigiamos kontrolės [DPX D(+)C ir DPX H(+)C].
- cobas® 6800/8800** programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitoje patikrinkite žymas ir su jomis susijusius rezultatus, kad užtikrintumėte grupės rezultatų patikimumą.
- Mėginių grupės rezultatai teisingi, jei prie visų trijų kontrolių nėra žymų.

2.11

Pagal neigiamų ir teigiamų kontrolių klaidas rezultatų netinkamumą automatiškai nustato **cobas® 6800/8800** programinė įranga.

Kontrolių žymos

9 lentelė Neigiamų ir teigiamų kontrolių žymos

Neigiama kontrolė	Žyma	Rezultatas	Aiškinimas
(-)C	Q02	Invalid	Jei (-)C rezultatas yra netinkamas vertinti, tada visa grupė žymima kaip netinkama vertinti.
Teigiama kontrolė	Žyma	Rezultatas	Aiškinimas
DPX D(+)C	Q02	Invalid	Rezultatas netinkamas vertinti arba apskaičiuotojo parvoviruso B19 titro rezultatas nepatenka į nustatytą diapazoną ar HAV tyrimo rezultatas yra nereaktyvus. Tik B19: rezultatas netinkamas vertinti atsižvelgiant į atitinkamą QS arba apskaičiuotojo parvoviruso B19 titro rezultatas nepatenka į nustatytą diapazoną. Tik HAV: rezultatas netinkamas vertinti atsižvelgiant į atitinkamą IC arba HAV tyrimo rezultatas yra nereaktyvus.
DPX H(+)C	Q02	Invalid	Rezultatas netinkamas vertinti arba stipriai teigiamos kontrolės apskaičiuotas titro rezultatas yra už priskirtos skalės ribų.

Jei grupė netinkama vertinti, pakartokite visos grupės, įskaitant mėginius ir kontroles, tikrinimą.

Rezultatų aiškinimas

Kad mėginių grupė būtų tinkama vertinti, patikrinkite, ar **cobas® 6800/8800** programinėje įrangoje ir (arba) ataskaitoje prie kiekvieno atskiro mėginio nėra žymų. Rezultatai turi būti aiškinami tokiu būdu:

- Tinkamoje grupėje gali būti ir tinkamų vertinti, ir netinkamų vertinti donorų mėginių rezultatų, atsižvelgiant į gaunamas atskirų mėginių žymas.
- Mėginių rezultatai yra tinkami vertinti tik jei yra tinkamos vertinti atitinkamos grupės teigiamos kontrolės ir neigiama kontrolė.

Vienu metu matuojami keturi kiekvieno mėginio parametrai: vienas – parvoviruso B19, vienas – HAV, vienas – kiekio nustatymo standarto ir vidinės kontrolės. Galutiniai **cobas® DPX** tyrimų rezultatai pateikiami programinės įrangos ataskaitoje. Kaupinyje, kurio tyrimo rezultatas yra nevertinamas, esančius donoro mėginius reikia ištirti pakartotinai. Be bendrųjų rezultatų, **cobas® 6800/8800** programinėje įrangoje bus rodomi individualaus taikinio rezultatai, kurie turi būti aiškinami, kaip nurodyta toliau.

T2.

10 lentelė Tiksliniai rezultatai ir pavienių tikslinių rezultatų vertinimas

Taikinio rezultatai	Aiškinimas
HAV Non-Reactive	Neaptiktas joks HAV taikinio signalas, aptiktas IC signalas.
HAV Reactive	Aptiktas HAV taikinio signalas, o IC signalas gali būti aptiktas arba neaptiktas.
B19 < cut off	<p>B19 titras yra mažesnis už naudotojo nustatytą ribinę vertę; titras yra nurodomas.</p> <p>B19 Non-Reactive: tikslinio B19 DNR signalo neaptikta, QS signalas aptiktas.</p> <p>B19 < Titer Min: B19 aptiktas, o apskaičiuotoji titro vertė mažesnė už tyrimo apatinę kiekybinio aptikimo ribą (LLOQ).</p> <p>Pastaba:</p> <p>cobas p 680 – cobas® 6800/8800 Systems programinė įranga rodo B19 ribinę vertę.</p> <p>cobas® Synergy – cobas® Synergy programinė įranga rodo B19 ribinę vertę.</p>
B19 ≥ cut off	<p>B19 titras didesnis už naudotojo nustatytą ribinę vertę; titras yra nurodomas.</p> <p>B19 > Titer Max: apskaičiuotoji titro vertė yra didesnė už tyrimo viršutinę kiekybinę aptikimo ribą (ULOQ).^a</p> <p>Pastaba:</p> <p>cobas p 680 – cobas® 6800/8800 Systems programinė įranga rodo B19 ribinę vertę.</p> <p>cobas® Synergy – cobas® Synergy programinė įranga rodo B19 ribinę vertę.</p>
Invalid	<p>HAV taikinio ir vidinės kontrolės signalas neaptiktas.</p> <p>Jeigu B19 titras bus > 10⁶ TV/ml, HAV nereaktyvūs rezultatai bus pateikti kaip nevertinami.</p> <p>B19 QS signalas neaptiktas, o B19 tikslinis signalas gali būti aptiktas arba neaptiktas.</p>

^a Jei reikia kiekybinių rezultatų, pradinį mėginį reikia atskiesti EDTA plazma, kurioje nėra parvovirusų B19, ir tyrimą pakartoti. Gauti rezultatai dauginami iš atskiedimo koeficiento.

Pakartotinis atskirų mėginių tyrimas

Mėgintuvėlius su mėginiais, kurių bent vieno taikinio galutiniai rezultatai buvo netinkami, reikia pakartotinai ištirti nepaisant įvertintų kitų taikinių rezultatų. Pakartotinis HAV tyrimo rezultatas lieka nevertinamas, jei nustatomas aukštas B19 titras (> 10⁶ TV/ml).

Procedūros apribojimai

- cobas® DPX** tyrimas buvo įvertintas tik jį atliekant su **cobas® DPX Control Kit**, **cobas® Buffer Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** ir **cobas omni Wash Reagent** naudojant su **cobas® 6800/8800 Systems**.
- Patikimi rezultatai priklauso nuo tinkamai atliktų mėginių surinkimo, laikymo ir apdorojimo procedūrų.
- Šiam tyrimui atlikti nenaudokite heparinizuotos plazmos, nes įrodyta, kad heparinas slopina PGR.
- Retais atvejais mutacijos konservatyviuose virusinio genomo regionuose, kurie tiriami atliekant **cobas® DPX** tyrimą, gali daryti įtaką pradmenų ir (arba) zondų prisijungimui, todėl kiekybinio viruso įvertinimo rezultatas gali būti žemesnis, nei yra, arba virusas gali būti neaptinkamas.
- Dėl technologijoms būdingų skirtumų naudotojams rekomenduojama prieš pakeičiant vieną technologiją kita savo laboratorijose atlikti metodų koreliacinę analizę, kad būtų įvertinti technologijų skirtumai. Naudotojai turėtų laikytis savo pačių nustatytų specifinių nurodymų/procedūrų.

Neklinikinis efektyvumo įvertinimas

Pagrindinės tyrimo savybės – gyvųjų donorų mėginiai

Aptikimo riba (LoD)

PSO tarptautinis standartas

cobas® DPX HAV RNR ir parvovirusų B19 DNR aptikimo ribos (LoD) buvo nustatytos naudojant PSO tarptautinius standartus HAV (NIBSC kodas 00/560) ir parvovirusams B19 (NIBSC 99/802).

Žmogaus plazmos su EDTA antikoagulantu kaupiniuose, kuriuose neaptikta virusų, kiekvienam viruso standartui buvo paruošta po tris nepriklausomas skiedinių serijas. Kiekviena skiedinių serija buvo ištirta naudojant 3 skirtingas **cobas® DPX** tyrimo rinkinių partijas, su kiekviena partija tiriant apytiksliai po 21 pakartotinė mėginį, iš viso – maždaug 189 kiekvienos koncentracijos pakartojimus. Įvertinant LoD ir dvipusius 95 % pasikliautuosius intervalus buvo atlikta kiekvieno ištirto viruso visų pakartotinai tirtų mėginių duomenų PROBIT analizė. 11 lentelėje – 13 lentelėje apibendrinti atlikto aptikimo ribų tyrimo rezultatai.

11 lentelė LoD duomenų, tiriant virusų standartus EDTA plazmoje, PROBIT analizės rezultatai

2.7

Analitė	Matavimo vienetai	LoD	Apatinė 95 % patikimumo riba	Viršutinė 95 % patikimumo riba
HAV	TV/ml	1,1	0,9	1,3
Parvovirusas B19	TV/ml	13,9	11,7	17,4

12 lentelė HAV EDTA plazmoje reaktyvių rezultatų dažnio apibendrinimas

HAV RNR koncentracija (TV/ml)	Reaktyvių rezultatų skaičius	Tinkamus vertinti rezultatus turinčių pakartojimų skaičius	Reaktyvių rezultatų %	95 % apatinė pasikliautinio intervalo riba (vienpusė)
6	189	189	100 %	98,1 %
3	189	189	100 %	98,1 %
1,5	186	189	98,4 %	98,9 %
0,75	165	189	87,3 %	81,7 %
0,375	119	189	63,0 %	55,7 %

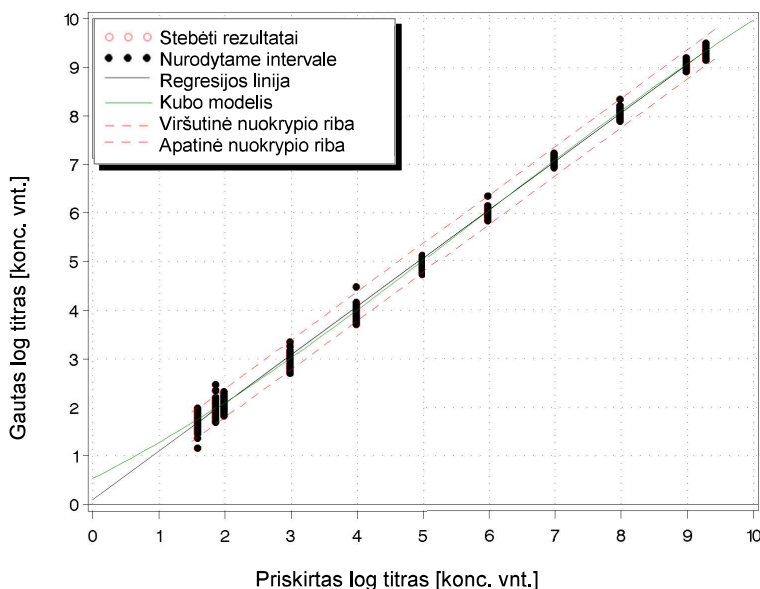
13 lentelė Parvovirusų B19 EDTA plazmoje reaktyvių rezultatų dažnio apibendrinimas

Parvovirusų B19 DNR koncentracija (TV/ml)	Reaktyvių rezultatų skaičius	Tinkamus vertinti rezultatus turinčių pakartojimų skaičius	Reaktyvių rezultatų %	95 % apatinė pasikliautinio intervalo riba (vienpusė)
40	187	189	98,9 %	96,2 %
20	184	189	97,4 %	93,9 %
10	175	189	92,6 %	87,9 %
5	145	189	76,7 %	70,0 %
2,5	91	189	48,1 %	40,8 %

Parvovirusų B19 kiekio nustatymo tiesinis diapazonas

Parvovirusų B19 kiekio nustatymo tiesiškumo atliekant **cobas® DPX** tyrimą studija buvo atliekama tiriant 12 elementų rinkinio skiedinių serijas pagal labiausiai paplitusio parvoviruso B19 1 genotipo numatomą tiesinį diapazoną. Vertinimas atliktas vadovaujantis CLSI gairėmis EP6-A. Ištirti trijų partijų reagentai naudojant tris **cobas®** 6800/8800 Systems, dirbant trimis operatoriams. Per 12 tyrimo dienų kiekvienam rinkinio elementui ir reagentų partijai atlikta po 16 pakartotinių tyrimų.

Studija buvo atlikta naudojant trijų partijų reagentus. Nustatytas tiesinis diapazonas nuo 40 TV/ml iki 1,00E+09 TV/ml (38,5 TV/ml – 1,93E+09 TV/ml), pasižymintis mažesniu nei $\pm 0,3 \log_{10}$ absoliučioju nuokrypiu nuo labiau atitinkančios netiesinės regresijos žmogaus EDTA plazmoje (žr. 4 pav.).

4 pav. Parvovirusų B19 EDTA plazmoje tiesinio diapazono nustatymas

Atkartojamumas

cobas® DPX tyrimo atkartojamumas buvo įvertintas naudojant trijų partijų reagentus, tyrimus atliekant 3 skirtingomis dienomis; su keturiomis atskiromis sistemomis dirbant keturiems operatoriams įvertinti skirtumai tarp atskirų tyrimų atlikimų. Reagentų partijų rezultatai apibendrinti 14 lentelėje.

14 lentelė Rezultatų atkartojamumas naudojant skirtingų partijų reagentus

Analitė	Koncentracija	Reagentų partija	% aptikta (aptikti / tinkami vertinti pakartojimai)	95 % patikimumo intervalo apatinė riba	95 % patikimumo intervalo viršutinė riba
HAV	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		2	96,8 % (61/63)	89,0 %	99,6 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 x LoD	1	79,4 % (50/63)	67,3 %	88,5 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %

Glaudumas

cobas® DPX tyrimo glaudumas parvovirusams B19 nustatytas atliekant parvovirusams B19 teigiamo mėginio serijinių skiedinių neigiamoje EDTA plazmoje analizę. Naudodami tris **cobas® DPX** tyrimo reagentų partijas trys operatoriai trimis prietaisais per 12 dienų atliko aštuonių lygių skiedimų tyrimus, kiekvienam lygiui tiriant po 48 pakartotinius mėginius. Kiekvienas mėginys buvo tiriamas laikantis visų **cobas® DPX** tyrimo procedūrų, naudojant visiškai automatizuotą **cobas® 6800/8800 Systems**. Todėl čia pateikiami glaudumo duomenys atspindi visus tyrimo procedūros aspektus. Rezultatai pateikiami 15 lentelėje.

cobas® DPX parvovirusų B19 tyrimas buvo labai glaudus naudojant visų trijų serijų reagentus ir tiriant koncentracijų diapazone nuo 1,00E+03 TV/ml iki 2,0E+09 TV/ml.

15 lentelė **cobas® DPX** tyrimo glaudumas vienoje laboratorijoje*

Nominalioji koncentracija (TV/ml)	Priskirta koncentracija (TV/ml)	Pradinė medžiaga	EDTA plazma			
			1 partija	2 partija	3 partija	Visos partijos
			SD	SD	SD	Jungtinis SD
2,00E+09	1,93E+09	Klinikinis mėginys	0,08	0,05	0,04	0,06
1,00E+09	9,63E+08	Klinikinis mėginys	0,05	0,06	0,04	0,05
1,00E+08	9,63E+07	Klinikinis mėginys	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+07	9,63E+06	Klinikinis mėginys	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E+06	9,63E+05	Klinikinis mėginys	0,12	0,04	0,04	0,08
1,00E+05	9,63E+04	Klinikinis mėginys	0,06	0,05	0,02	0,05
1,00E+04	9,63E+03	Klinikinis mėginys	0,06	0,12	0,04	0,08
1,00E+03	9,63E+02	Klinikinis mėginys	0,05	0,09	0,04	0,06

* Titro duomenys laikomi logaritmiškai įprastai pasiskirstę ir analizuojami pagal \log_{10} transformaciją. Standartinio nuokrypio (SD) stulpeliuose pateikta kiekvienos iš trijų reagentų partijų logaritmuojant transformuoto titro bendra suma.

Įtraukti genotipai – HAV

cobas® DPX tyrimo tinkamumas aptikti tris HAV genotipus buvo įvertintas tiriant iš viso 12 unikalių klinikinių mėginių, HAV PSO standartą (NIBSC kodas 00/560) ir aštuonias HAV kultūrose išaugintas padermes, kurių genotipas buvo žinomas. Visi klinikiniai mėginiai ir kultūrose išaugintos padermės buvo kiekybiškai įvertinti atliekant **cobas® DPX** tyrimą su dviem kalibravimo standartais. Visi klinikiniai mėginiai buvo ištirti neskiesti ir praskiesti su įprasta žmogaus EDTA plazma be virusų (HAV) iki **cobas® DPX** tyrimo $3,6 \times \text{LoD}$ koncentracijos. Visos 8 kultūrose išaugintos padermės ir HAV PSO standartas buvo ištirti praskiedus įprasta žmogaus EDTA plazma be virusų (HAV) iki **cobas® DPX** tyrimo $3,6 \times \text{LoD}$ koncentracijos. Visuose neskiestuose ir iki $3,6 \times \text{LoD}$ koncentracijos praskiestuose klinikiniuose ir kultūrose išaugintų padermių mėginiuose buvo aptiktos nukleino rūgštys (16 lentelė).

16 lentelė HAV klinikiniai mėginiai ir kultūrose išaugintos padermės

Genotipas	Klinikiniai mėginiai		Kultūrose išaugintos padermės
	% aptikta (aptikti/tirti mėginiai) neskiesti	% aptikta (aptikti/tirti mėginiai) atskiesti iki $3,6 \times \text{LoD}$	% aptikta (aptikti/tirti mėginiai) atskiesti iki $3,6 \times \text{LoD}$
I A	100,0 % (11/11)	100,0 % (12/12)**	Netirta*
I B	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
II A	Netirta*	Netirta*	100,0 % (1/1)
II B	Netirta*	Netirta*	100,0 % (1/1)
III A	Netirta*	Netirta*	100,0 % (3/3)
III B	Netirta*	Netirta*	100,0 % (2/2)

* Nepakankamas tūris tiriant neskiestą / praskiestą mėginį

** Įskaitant PSO HAV standartą (NIBSC kodas 00/560)

Parvoviruso B19 genotipų ištyrimo patvirtinimas

cobas® DPX tyrimo charakteristikos nustatant parvovirusų B19 genotipus buvo įvertintos:

- Patvirtinant 1, 2 ir 3 genotipų aptikimo ribas
- Patvirtinant 2 ir 3 genotipų tiesinį diapazoną

1–3 genotipų aptikimo ribų patvirtinimas

Klinikiniai mėginiai, kuriuose buvo trijų skirtingų genotipų (1, 2 ir 3a) parvovirusų B19 DNR, buvo praskiesti EDTA plazmoje iki vienodo koncentracijos lygmens. 3b genotipo parvoviruso B19 plazmidė buvo praskiesta EDTA plazmoje iki vieno koncentracijos lygio. Teigiamų rezultatų dažnis buvo nustatytas atliekant 21 pakartotinio mėginio ištyrimą. Tyrimai buvo atliekami naudojant vienos partijos **cobas® DPX** reagentus. EDTA plazmos tyrimų rezultatai pateikti 17 lentelėje. Šie rezultatai patvirtina, kad **cobas® DPX** tyrimas aptinka trijų skirtingų genotipų parvovirusų B19 DNR, kai koncentracija yra 10,3 TV/ml–17,4 TV/ml su 100 % teigiamų rezultatų dažniu.

17 lentelė Parvovirusų B19 genotipo pasireiškimas

Genotipas	Koncentracija	% aptikta (aptikti / tinkami vertinti pakartojimai)	95 % patikimumo intervalo apatinė riba	95 % patikimumo intervalo viršutinė riba
1	17,4 TV/ml	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
2	10,3 TV/ml	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3a	10,3 TV/ml	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3b	17,4 TV/ml	100 % (20/20)	83,2 %	100,0 %

2 ir 3a genotipų tiesinio diapazono patvirtinimas

cobas® DPX tyrimo genotipų tiesiškumo patvirtinimo studijai naudotos naudota septynių rinkinio elementų skiedinių serija, apimanti tiesinį diapazoną. Didelio titro elementai buvo ruošiami iš didelio titro plazmidinės DNR koncentrato, o mažesnio titro mėginiai buvo ruošiami iš pirmojo PSO parvovirusų B19 genotipo (NIBSC 09/110) referentinio rinkinio. Tiesiškumui tirti rinkinys buvo sudarytas taip, kad iš dviejų šaltinių gautų mėginių titrai persidengtų maždaug $2 \log_{10}$. **cobas® DPX** tyrimo tiesinis diapazonas buvo nuo LLoQ (40 TV/ml) iki ULoQ ($1,00E+09$ TV/ml) ir apėmė vieną tašką, svarbų medicininiam vertinimui. Tyrimai buvo atliekami naudojant vienos partijos **cobas® DPX** reagentą; su vieno lygmens skiediniu EDTA plazmoje buvo atlikta po 11 pakartotinių mėginių tyrimų. Tiesinis **cobas® DPX** tyrimo diapazonas buvo patvirtintas abiem genotipams (2 ir 3a). Didžiausias nuokrypis tarp tiesinės regresijos ir geriau atitinkančios netiesinės regresijos buvo lygus ar mažesnis nei $0,3 \log_{10}$.

Analitinis specifiškumas

Analitinis **cobas® DPX** tyrimo specifiškumas buvo įvertintas tiriant kryžminį reaktyvumą, tyrimui naudojant 27 mikroorganizmų rinkinį – po 10^6 vienetų, TV, kopijų arba CFU/ml, kaip nurodyta 18 lentelėje. Į normalią, virusų neturinčią žmogaus apjungtą plazmą buvo pridėta mikroorganizmų ir atliktas tyrimas, papildomai pridėdant arba nepridėdant HAV arba parvoviruso B19 iki apytikslės **cobas® DPX** tyrimui nustatytos $3 \times \text{LoD}$ HAV koncentracijos ir $5 \times \text{LLoQ}$ parvoviruso B19 koncentracijos. Visiems mėginiams su mikroorganizmais atliekant **cobas® DPX** tyrimą nepridėjus HAV ar parvovirusų B19 gautas rezultatas „nereaktyvus“; visiems mėginiams su mikroorganizmais atliekant tyrimą su HAV ar parvovirusais B19 gautas rezultatas „reaktyvus“. Be to, visų teigiamų parvovirusų B19 mėginių su galimai kryžminės reakcijos sukeliančiais organizmais vidutinis \log_{10} titras buvo $\pm 0,5 \log_{10}$ ribose, palyginti su pridėto teigiamo mėginio vidutiniu \log_{10} titru. Atliekant **cobas® DPX** tyrimą tirtų mikroorganizmų kryžminės reakcijos su tyrimu nebuvo.

Ištirti mikroorganizmai neturėjo įtakos **cobas® DPX** tyrimui.

18 lentelė Mikroorganizmai, ištirti vertinant analitinį specifiškumą

Virusai	Flavivirusas	Bakterijos	Mielės
Adenovirusas 5	Vakarių Nilo virusas (WNV)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Čikungunjos virusas	Dengė 1 tipo virusas	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Citomegalovirusas (CMV)	Usutu virusas	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Epstein Barr virusas (EBV)		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Hepatito B virusas (HBV)		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Hepatito C virusas (HCV)		<i>Streptococcus viridans</i>	
Hepatito E virusas (HEV)			
Hepatito G virusas (GBV C)			
Paprastosios pūslelinės virusas, 1-o tipo (HSV-1)			
Paprastosios pūslelinės virusas, 2-o tipo (HSV-2)			
Žmogaus pūslelinės 6A tipo virusas (HHV-6)			
Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV-1M ir ŽIV-2 potipiai)			
I tipo žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas (HTLV I)			
II tipo žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas (HTLV II)			
Gripo A tipo virusas			
Varicella-zoster virusas (VZV)			

Plazmos mėginiai iš kiekvienos 19 lentelėje išvardytų ligos būsenų buvo tirti pridėjus ir neprisidėjus HAV arba parvoviruso B19 iki **cobas® DPX** tyrimui nustatytos $3 \times \text{LoD}$ HAV koncentracijos ir $5 \times \text{LLoQ}$ parvoviruso B19 koncentracijos. Visų ligoms būsenų mėginių, į kuriuos neprisidėjo HAV arba parvovirusų B19, **cobas® DPX** tyrimo rezultatas buvo „nereaktyvus“. Visų tam tikroms ligoms būdingų mėginių, į kuriuos buvo pridėta HAV arba parvovirusų B19, **cobas® DPX** tyrimo rezultatas buvo „reaktyvus“. Be to, visų teigiamų parvovirusų B19 mėginių su galimai kryžminės reakcijos sukeliančiais organizmais vidutinis \log_{10} titras buvo $\pm 0,5 \log_{10}$ ribose, palyginti su pridėto teigiamo mėginio vidutiniu \log_{10} titru. Atliekant **cobas® DPX** tyrimą ligų būsenos tyrimo rezultatams įtakos neturėjo.

19 lentelė Ligų būsenų mėginiai, tirti dėl analitinio specifiškumo

Ligos būsena		
5 tipo adenovirusas	Hepatito C virusas	I tipo žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas
Citomegalovirusas	Hepatito E virusas	II tipo žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas
Dengė virusas	1 tipo paprastosios pūslelinės virusas	Vakarų Nilo virusas
Epšteino–Baro virusas	2 tipo paprastosios pūslelinės virusas	
Hepatito B virusas	Žmogaus imunodeficitą virusas (ŽIV-1M)	

Analitinis specifiškumas – interferuojančios medžiagos

Endogeninės interferencinės medžiagos

Plazmos mėginiai, kurių neįprastai aukštas trigliceridų (iki 33 g/l), hemoglobino (iki 2 g/l), nekonjuguoto bilirubino (iki 0,2 g/l), konjuguoto bilirubino (iki 0,2 g/l), albumino (iki 60 g/l) ar žmogaus DNR (iki 1,8 mg/l) lygis, buvo ištirti atliekant **cobas® DPX** tyrimą pridėjus ir neprisidėjus HAV ar parvovirusų B19 iki **cobas® DPX** tyrimui nustatytos $3 \times \text{LoD}$ HAV koncentracijos ir $5 \times \text{LLoQ}$ parvoviruso B19 koncentracijos. Mėginiai su šiomis endogeninėmis medžiagomis neturėjo įtakos **cobas® DPX** tyrimo jautrumui, kiekybiniam įvertinimui ar specifiškumui.

Egzogeninės interferencinės medžiagos

Normalios žmogaus EDTA plazmos be virusų mėginiai, kuriuose buvo nenormaliai didelės vaistų koncentracijos (20 lentelė), buvo tiriami į juos pridėjant ar neprisidėjant HAV arba parvovirusų B19 iki **cobas® DPX** tyrimui nustatytos $3 \times \text{LoD}$ HAV koncentracijos ir $5 \times \text{LLoQ}$ parvoviruso B19 koncentracijos. Šios egzogeninės medžiagos neturėjo įtakos **cobas® DPX** tyrimo jautrumui, kiekybiniam įvertinimui ar specifiškumui.

20 lentelė Tirti klinikiniai mėginiai, kuriuose buvo vaistų

Tirto vaisto pavadinimas	Koncentracija
Acetaminofenas	1 324 $\mu\text{mol/l}$
Acetilsalicilinė rūgštis	3 620 $\mu\text{mol/l}$
Askorbo rūgštis	342 $\mu\text{mol/l}$
Atorvastatinas	600 $\mu\text{g Eq/l}$
Fluoksetinas	11,2 $\mu\text{mol/l}$
Ibuprofenas	2 425 $\mu\text{mol/l}$
Loratadinas	0,78 $\mu\text{mol/l}$
Nadololas	3,88 $\mu\text{mol/l}$
Naproksenas	2 170 $\mu\text{mol/l}$
Paroksetinas	3,04 $\mu\text{mol/l}$
Fenilefrinas HCl	491 $\mu\text{mol/l}$
Sertralinas	1,96 $\mu\text{mol/l}$

Koreliacija

cobas® DPX tyrimo efektyvumo įvertinimas lyginant su cobas® TaqScreen DPX versijos tyrimu

Buvo palygintos cobas® DPX tyrimo ir cobas® TaqScreen DPX tyrimų charakteristikos tiriant 84 HAV NAT teigiamus plazmos mėginius, 100 parvovirusų B19 NAT teigiamus mėginius ir 100 mėginių, kuriuose HAV bei parvovirusų B19 nebuvo.

Neigiamų mėginių specifiškumas buvo 100 %; taikant abu metodus gauta 100 iš 100 nereaktyvių rezultatų.

Tiriant HAV teigiamus mėginius cobas® DPX tyrimo ir cobas® TaqScreen DPX tyrimo rezultatai sutapo 84 atvejais iš 84 (21 lentelė). Šie rezultatai rodo, kad teigiami tyrimo rezultatai sutapo 100 %.

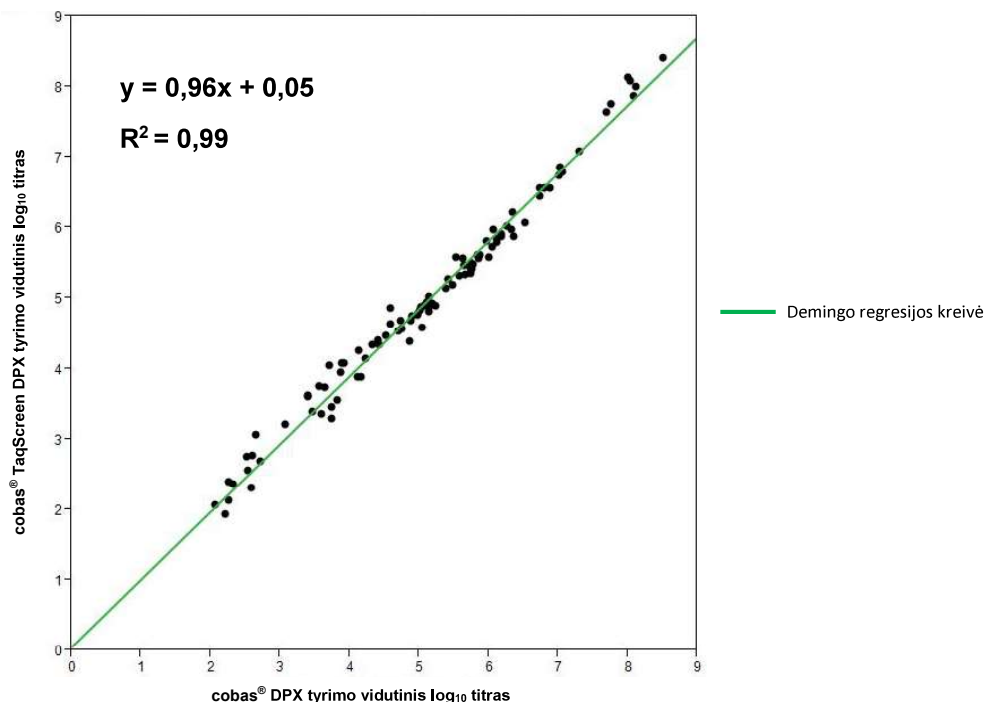
21 lentelė HAV teigiamų ir neigiamų mėginių koreliacija

Metodai		HAV rezultatas	
cobas® TaqScreen DPX	cobas® DPX	Teigiami mėginiai	Neigiami mėginiai
Nereaktyvus	Nereaktyvus	0	100
Reaktyvus	Nereaktyvus	0	0
Nereaktyvus	Reaktyvus	0	0
Reaktyvus	Reaktyvus	84	0
Iš viso		84	100
McNemaro tyrimas, p reikšmė (dvišalis, $\alpha = 0,05$)		1,00	1,00

Tiriamoji medžiaga, kurioje buvo parvovirusų B19, buvo tiriama atliekant po du cobas® DPX tyrimus ir cobas® TaqScreen DPX tyrimus. Buvo atlikta Demingo regresinė analizė. Mėginiams, tirtiems abiem tyrimais, nustatytas vidutinis titro nuokrypis 0,15 log₁₀. Be to, titrui esant 1,0E+03–1,0E+06 TV/ml diapazone, nustatytas vidutinis titro nuokrypis 0,14 log₁₀.

Demingo regresijos rezultatai pateikti 5 pav.

5 pav. cobas® DPX ir cobas® TaqScreen DPX tyrimų regresijos analizė; 100 parvovirusui B19 teigiamų mėginių



Visos sistemos sutrikimas

Visos sistemos sutrikimų dažnis atliekant **cobas®** DPX tyrimą nustatytas kelis kartus tiriant 100 EDTA plazmos mėginių, į kuriuos pridėta HAV ir parvovirusų B19. Šie mėginiai tirti taikinio koncentracijai esant apytiksliai 3 kartus didesnei už LoD ir apdoroti kaupiniuose iš 1 (neskiesti). Tyrimas atliktas naudojant **cobas®** 8800 System su **cobas p** 680 instrumentu (lašinant pipete ir sudarant kaupinius).

Šios studijos rezultatai parodė, kad visi pakartotinai atliekami tyrimai buvo teigiami parvovirusui B19, taigi bendras visos sistemos sutrikimo rodiklis buvo 0 %. Dvišalis 95 % tikslumo patikimumo intervalas buvo 0 % apatinei ribai ir 3,62 % viršutinei ribai [0 %: 3,62 %].

Šios studijos rezultatai parodė, kad 99 pakartotinių tyrimų iš 100 rezultatai buvo HAV teigiami, taigi bendras visos sistemos sutrikimo rodiklis buvo 1 %. Dvišalis 95 % tikslumo patikimumo intervalas buvo 0 % apatinei ribai ir 5,45 % viršutinei ribai [0 %: 5,45 %].

Kryžminis užteršimas

cobas® DPX tyrimo kryžminės taršos rodiklis nustatytas atliekant 239 pakartotinius neigiamos kontrolės buferinio tirpalo tyrimus ir 223 pakartotinius mėginio, kuriame buvo didelis parvovirusų B19 titras ($1,00E+08$ TV/ml), tyrimus. Tyrimas atliktas naudojant **cobas®** 8800 System. Iš viso buvo atliktos penkios tyrimų procedūros, pakaitomis tiriant teigiamus ir neigiamus mėginius.

Visi 239 pakartotiniai neigiamos kontrolės buferinio tirpalo tyrimai buvo nereaktyvūs, taigi kryžminės taršos rodiklis buvo 0 %. Dvišalis 95 % tikslumo patikimumo intervalas buvo 0 % apatinei ribai ir 1,53 % viršutinei ribai [0 %: 1,53 %].

Klinikinis efektyvumas

Atkartojamumas

cobas® DPX tyrimo atkartojamumas buvo įvertintas tiriant 16 elementų rinkinį, sudarytą iš dviejų plazmos rinkinio elementų, kuriuose nebuvo aptikta HAV ir parvovirusų B19 kiekis buvo mažesnis už apatinę kiekybinio aptikimo ribą (LLOQ), ir 14 teigiamų plazmos mėginių, iš kurių buvo po du HAV teigiamus mėginius su 3 skirtingomis koncentracijomis (maždaug 0,5, 1,0 ir 3,0 kartus viršijančiose 0,5, 1,0 ir 3,0 **cobas® DPX** HAV LoD) bei po du parvovirusams B19 teigiamus mėginius keturioms skirtingoms koncentracijoms (diapazone nuo 10^3 iki 10^6 TV/ml).

Operatoriai trijose skirtingose **cobas® DPX** atlikimo vietose penkias dienas tyrė mėginius, naudodami 3 partijų **cobas® DPX** reagentus, per dieną atlikdami po dvi tinkamas vertinti tyrimų serijas. Kiekvienai koncentracijai buvo tiriama po du pakartotinius mėginius, taip ištiriant iki 180 mėginių kiekvienam rinkinio elemento virusui, kiekvienai iš trijų HAV koncentracijai ir kiekvienai iš 4 parvoviruso B19 koncentracijai.

Tiriant HAV, visi tinkami vertinti serijų rezultatai buvo išanalizuoti apskaičiavus kiekvieno rinkinio elemento tyrimo reaktyvių rezultatų dalį procentais ir neigiamos kontrolės rinkinio elemento nereaktyvių rezultatų dalį procentais (22 lentelė). Šis tyrimas pademonstravo, kad **cobas® DPX** tyrimo rezultatai yra atkartojami tiriant visus vertintus kintamuosius (partiją, tyrimo atlikimo vietą / instrumentą, dieną, seriją ir vienos serijos ribose) ir tris skirtingas HAV koncentracijas.

22 lentelė HAV tyrimo rezultatai, apibendrinti pagal tyrimo atlikimo vietą / instrumentą, partiją, dieną ir seriją (rinkinio mėginiai, kuriems gauti teigiami rezultatai)

				Reaktyvių tyrimų skaičius / bendras vertinti tinkamų rezultatų skaičius											
HAV koncentracija	Vidut. Ct	Ct SD	Ct CV %	Partija			Vieta / instrumentas			Diena			Serija		
				ID Nr.	Reaktyvus / tinkamas vertinti	%	ID Nr.	Reaktyvus / tinkamas vertinti	%	ID Nr.	Reaktyvus / tinkamas vertinti	%	ID Nr.	Reaktyvus / tinkamas vertinti	%
0,5 × LoD	37,50	0,799	2,1	1	53/60	88,3	1	48/60	80,0	1	30/36	83,3	1	76/90	84,4
				2	48/60	80,0	2	51/60	85,0	2	33/36	91,7	2	77/90	85,6
				3	52/60	86,7	3	54/60	90,0	3	31/36	86,1			
										4	26/36	72,2			
										5	33/36	91,7			
1,0 × LoD	37,04	0,763	2,1	1	57/59	96,6	1	55/60	91,7	1	34/36	94,4	1	88/89	98,9
				2	58/60	96,7	2	59/59	100,0	2	35/35	100,0	2	85/90	94,4
				3	58/60	96,7	3	59/60	98,3	3	36/36	100,0			
										4	34/36	94,4			
										5	34/36	94,4			
3,0 × LoD	35,95	0,725	2,0	1	60/60	100,0	1	60/60	100,0	1	36/36	100,0	1	90/90	100,0
				2	60/60	100,0	2	60/60	100,0	2	36/36	100,0	2	90/90	100,0
				3	60/60	100,0	3	60/60	100,0	3	36/36	100,0			
										4	36/36	100,0			
										5	36/36	100,0			

Pastaba: Ct – ciklo ribinė vertė

Tiriant parvovirusus B19, visi tinkami vertinti serijų ir tyrimų rezultatai buvo analizuojami kiekvienam kintamajam (partijai, tyrimo atlikimo vietai/instrumentui, dienai, serijai ir vienos serijos ribose) apskaičiuojant standartinį nuokrypį bei kiekvienai B19 koncentracijai apskaičiuojant bendrą glaudumo standartinį nuokrypį (23 lentelė). Šis tyrimas pademonstravo, kad **cobas® DPX** tyrimo rezultatai yra atkartojami tiriant visus vertintus kintamuosius (partiją, tyrimo atlikimo vietą / instrumentą, dieną, seriją ir vienos serijos ribose) ir keturias skirtingas parvovirusų B19 koncentracijas.

23 lentelė Parvovirusų B19 tyrimo rezultatai, apibendrinti pagal tyrimo atlikimo vietą / instrumentą, partiją, dieną ir seriją (rinkinio mėginiai, kuriems gauti teigiami rezultatai)

Tikėtina parvovirusų B19 DNR koncentracija (\log_{10} TV/ml)	Tikėtina parvovirusų B19 DNR koncentracija (TV/ml)	Vidutinė B19 DNR koncentracija (\log_{10} TV/ml)	Log normali vidutinė B19 DNR koncentracija (TV/ml) ^a	Tyrimų skaičius ^b	Partija	Tyrimo atlikimo vieta / instrumentas	Diena	Serija	Vienos serijos	Suminis \log_{10} B19 DNR koncentracijos standartinis nuokrypis
3,000	1 000	3,09	1252	176	0,0444	0,0092	0,0000	0,0000	0,0559	0,072
4,000	10 000	4,04	11008	178	0,0348	0,0141	0,0248	0,0135	0,0543	0,072
5,000	100 000	5,04	111745	179	0,0305	0,0221	0,0000	0,0265	0,0663	0,081
6,000	1 000 000	6,08	1216471	179	0,0248	0,0181	0,0166	0,0141	0,0718	0,081

^a Log normali vidutinė – $10^{\hat{\mu} + \hat{\sigma}^2 \cdot 1.151}$, kai vidutinis ir standartinis nuokrypis apskaičiuojamas pagal kintamųjų komponentų atsitiktinių poveikių modelius.

^b Tyrimų, kai aptinkamas virusų kiekis, skaičius. Vienam rinkinio elementui buvo suplanuota bent 180 tyrimų. Tyrimai, kurių rezultatai buvo netinkami vertinti, pakartotinai neatlikti.

Papildoma informacija

Pagrindinės tyrimo ypatybės

Mėginio tipas	Plazma
Reikiamas mėginio tūris	1000 µl
Apdorojamas mėginio tūris	850 µl
Tyrimo trukmė	Rezultatai gaunami ne vėliau nei per 3,5 val. nuo mėginio įdėjimo į sistemą.

Simboliai

Šie simboliai naudojami Roche PGR diagnostikos produktams žymėti.

24 lentelė Simboliai, naudojami Roche PGR diagnostikos produktams žymėti



Papildoma programinė įranga



In vitro diagnostikos medicinos priemonė



Įgaliotasis atstovas
Europos Bendrijoje



Priskirtos skalės apatinė riba



Brūkšninio kodo duomenų lentelė



Gamintojas



Partijos kodas



Laikyti tamsoje



Biologinė rizika



Yra pakankamai $<n>$ tyrimų



Katalogo numeris



Temperatūros ribojimas



Žiūrėti naudojimo taisykles



Tyrimo nustatymų laikmena



Rinkinio sudėtis



Priskirtos skalės viršutinė riba



Platintojas



Galiojimo laikas



Skirta tik IVD našumui įvertinti



Visuotinis prekės numeris

Rx Only

Taikytina tik JAV: pagal
federalinius įstatymus šį prietaisą
galima parduoti tik gydytojui arba
gydytojo nurodymu.



Šis produktas atitinka Europos direktyvos 98/79/EB dėl *in vitro* diagnostikos medicinos
prietaisų reikalavimus.

JAV klientų techninės pagalbos tarnyba 1-800-526-1247

Gamintojas ir platintojai

25 lentelė Gamintojas ir platintojai



Pagaminta JAV

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



Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguare, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Prekių ženklai ir patentai

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

Autorių teisės

©2019 Roche Molecular Systems, Inc.



2.1, 2.2.

Šaltinių sąrašas

1. Blümel J, Burger R, Drosten C, et al. Parvovirus B19 - Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:339-350.
2. Molenaar-deBacker MW, Lukashov VV, vanBinnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS One*. 2012;7:e43206.
3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-9134.
4. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485-505.
5. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1354-1362.
6. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1564-1575.
7. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 2013;92:179-184.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-597.
9. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011;21:24-31.
10. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Intern Med*. 2007;46:1975-1978.
11. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803-807.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118:175-186.
13. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jenum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG*. 2009;116:1492-1498.
14. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al., National Heart, Lung, Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47:1756-1764.
15. Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84:300-307.
16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78:12169-12178.
17. Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler E, Jilg W, Modrow S. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45:1811-1815.
18. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, et al., NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Distribution of parvovirus B19 DNA in blood components and persistence of virus in blood donors. *Transfusion*. 2011;51:1896-1908.
19. Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*. 2004;44:97-103.

20. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677-3683.
21. Wu CG, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45:1003-1010.
22. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996;93:714-719.
23. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH. Parvovirus B19 DNA contamination in coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost*. 1999;81:476-477.
24. Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-235.
25. Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983;2:482-484.
26. Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally-attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39:228-230.
27. Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42:1473-1481.
28. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40:1203-1206.
29. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-522.
30. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47:883-889.
31. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatol*. 2006;43:S164-S172.
32. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Phys*. 2012;86:1027-1034.
33. Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:227-237-238.
34. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-243.
35. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-2099.
36. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion*. 2004;44:1555-1561.
37. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A virus via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-540.
38. Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *J Med Virol*. 2004;72:10-16.
39. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*. 1998;38:573-579.
40. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol*. 1999;57:91-99.

41. Kishore J, Sen M. Parvovirus B-19 induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfecting with hepatitis A and E. *J Trop Pediatr*. 2009;55:335-337.
42. Ozcay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infection in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:148-150.
43. Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S, et al. Coinfection of parvovirus B19 with other hepatitis viruses leading to fulminant hepatitis of unfavorable outcome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:649-650.
44. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, Layon AG, Goodnough LT, Galel SA. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion*. 2014;54:2202-2206.
45. Jones S, Leighton K, Chapa J, et al. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and high-titer parvovirus B19 in recovered and source plasma donations. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 2):211A.
46. Müller MM, Fraile MI, Hourfar MK, et al. Evaluation of two, commercial, multi-dye, nucleic acid amplification technology tests for HBV/HCV/HIV-1/HIV-2 and B19V/HAV, for screening blood and plasma for further manufacture. *Vox Sang*. 2013;104:19-29.
47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products. 2009 July. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm071592.htm>
48. Human anti-D immunoglobulin, Monograph 0557 (since 1/1/2004); Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration, Monograph 1527 (since 1/1/2004); Human plasma pooled and treated for virus inactivation, Monograph 1646 (since 1/7/2004). Ph.Europe. 6th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
49. Human plasma pooled and treated for virus inactivation, Monograph 1646 (since 1/2011). Ph.Europe. 6th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
50. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990; 93:125-128.
51. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995; 373:487-493.
52. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-878.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
54. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
55. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4:Wayne, PA;CLSI, 2014.

Dokumento leidimas

Dokumento leidimo informacija	
Doc Rev. 4.0 01/2019	<p>Atnaujinti patikros tyrimų aprašymai naudojami NHP patikroje 2 lentelėje bei skyriuje Perspėjimai ir atsargumo priemonės.</p> <p>Įterptas simbolis „Rx Only“ ir atnaujinti suderintų simbolių puslapio aprašai.</p> <p>Atnaujinti įspėjimai dėl pavojaus.</p> <p>Jei turite klausimų, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.</p>
Doc Rev. 5.0 05/2019	<p>3b genotipo duomenis įtraukite į 17 lentelę.</p> <p>Patikslintas 3a genotipas naudojamas tiesiniam diapazonui patvirtinti.</p> <p>Ištaisyta spausdinimo klaida PSO tarptautinio standarto pavadinime.</p> <p>Ištaisytas bendras ištirtų mėginių skaičius (Iš viso), nurodytas 21 lentelėje.</p> <p>Jei turite klausimų, kreipkitės į vietinį Roche atstovą.</p>