

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative

Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative P/N: 09040528190

Zur Verwendung auf dem cobas[®] 5800 System

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit P/N: 09040536190

cobas[®] NHP Negative Control Kit P/N: 09051554190

Zur Verwendung auf den cobas[®] 6800/8800 Systems

cobas[®] HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit P/N: 07862091190 oder
P/N: 09040536190

cobas[®] NHP Negative Control Kit P/N: 07002220190 oder
P/N: 09051554190

cobas[®] Specimen Pre-Extraction Reagent P/N: 08064695190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	5
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	5
Reagenzien und Materialien	8
Reagenzien und Kontrollen für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	8
cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung.....	11
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	12
Lagerungsbedingungen für Reagenzien.....	13
Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System	15
Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems.....	15
Benötigte Geräte und Software	16
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	17
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	17
Umgang mit Reagenzien	18
Gute Laborpraxis	18
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	19
Proben	19
EDTA-Plasma- und Serumproben	19
Trockenblutproben	20
Gebrauchsanweisung	21
Hinweise zum Verfahren	21
Vorbereitung von Trockenblutproben.....	21
Durchführung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests auf dem cobas® 5800 System	22
Durchführung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems.....	23

Ergebnisse	24
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas ® 5800 System	24
Kontrollergebnisse auf dem cobas ® 5800 System.....	24
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas ® 6800/8800 Systems	24
Kontroll-Flags auf den cobas ® 6800/8800 Systems.....	25
Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas ® 5800 System	26
Interpretation der Ergebnisse auf den cobas ® 6800/8800 Systems.....	27
Verfahrenseinschränkungen	28
 Nichtklinische Leistungsmerkmale.....	 29
Wichtige Leistungsmerkmale zu den cobas ® 6800/8800 Systems	29
Nachweisgrenze (LoD)	29
Laborinterne Präzision	32
Verifizierung und Inklusivität der Gruppen/Subtypen.....	34
Spezifität	37
Serokonversions-Panels.....	37
Analytische Spezifität.....	39
Analytische Spezifität – Störsubstanzen	40
Korrelation der Methoden.....	41
Gesamtsystemausfall.....	42
Kreuzkontamination.....	42
 Klinische Leistungsmerkmale.....	 43
Reproduzierbarkeit.....	43
Vergleich der klinischen Methoden.....	44
Klinische Sensitivität für HIV-1 und HIV-2.....	44
Proben von Personen mit HIV-1-Infektion.....	44
Proben von Personen mit HIV-2-Infektion.....	45
Systemäquivalenz und -vergleich	47

Weitere Informationen	47
Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests.....	47
Symbole.....	48
Technischer Support	49
Herstellung und Import	49
Marken und Patente.....	49
Copyright.....	49
Literatur	50
Dokumentversion	52

Verwendungszweck

Der **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems ist ein *in vitro*-Nukleinsäure-Amplifikationstest für den qualitativen Nachweis und die Unterscheidung des Humanen Immundefizienz-Virus vom Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2) in humanen Serum-, Plasma- und Trockenblutproben.

Der Test ist als Hilfsmittel zur Diagnose von HIV-1/HIV-2 vorgesehen. Der Nachweis von HIV-1- oder HIV-2-Nukleinsäure zeigt eine HIV-1- bzw. HIV-2-Infektion an. Die Gegenwart von HIV-1- oder HIV-2-Nukleinsäure im Plasma oder Serum von Personen ohne Antikörper gegen HIV-1 oder HIV-2 zeigt eine akute Infektion oder eine Primärinfektion an. Neugeborene von HIV-infizierten Müttern können mütterliche Antikörper gegen HIV-1 oder HIV-2 besitzen, und die Gegenwart von HIV-Nukleinsäure zeigt eine aktive Infektion an. **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative kann auch zur Bestätigung einer HIV-1- oder HIV-2-Infektion bei Personen verwendet werden, deren Proben auf HIV-1- oder HIV-2-Antikörper oder -Antigene reaktiv sind.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) ist der Erreger des erworbenen Immundefizienz-Syndroms (AIDS).¹ HIV-1 ist mit über 35 Millionen Infizierten weltweit die häufigste Ursache für AIDS.² Infizierte Personen treten nach der Infektion typischerweise in eine klinisch stabile, relativ symptomfreie Phase ein, die über Jahre andauern kann. Ohne antivirale Therapie schreitet die Infektion normalerweise zu AIDS fort, einer Krankheit, bei der die CD4+-Zellen im Immunsystem abnehmen, eine hohe Anfälligkeit für opportunistische Infektionen besteht, und die schließlich zum Tod führt.³ HIV-2 kommt hauptsächlich in Westafrika vor und kann ebenfalls AIDS verursachen. Es wird davon ausgegangen, dass weltweit etwa 1 bis 2 Millionen Menschen mit HIV-2 infiziert sind.

Eine Unterscheidung zwischen HIV-1 und HIV-2 ist aus den folgenden Gründen wichtig: (1) HIV-2 ist scheinbar weniger virulent als HIV-1, mit einer geringeren Viruslast, einem langsamer ablaufenden CD4+-Zellverlust und einer langsameren Progression zu opportunistischen Infektionen. (2) Die HIV-2-Viruslast wird mit Tests zur Bestimmung der HIV-1-Viruslast u. U. falsch quantifiziert und (3) einige HIV-1-Arzneimittel, insbesondere nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, sind gegen HIV-2 nicht wirksam.⁴ Zudem ist eine Koinfektion mit HIV-1 und HIV-2 möglich. Eine Koinfektion hat zwar keinen offensichtlichen Effekt auf die Rate der Personen, bei denen eine Progression zu AIDS auftritt, die Überwachung der Viruslast und die antiretrovirale Therapie werden dadurch jedoch erschwert.⁴ Aufgrund der Bedeutung einer Unterscheidung zwischen HIV-1- und HIV-2-Infektionen sehen nationale und internationale Leitlinien für eine korrekte Diagnose von HIV-Infektionen die Identifikation und Unterscheidung zwischen HIV-1 und HIV-2 vor.^{5,6}

Nutzen von PCR-Tests

Historisch gesehen basieren HIV-Tests auf der Antikörperreaktion, die Patienten gegen das Virus zeigen. Diese Antikörper können das Virus zwar nicht wirksam bekämpfen, sie kommen jedoch in fast allen chronisch infizierten Patienten vor. Die größte Einschränkung von Antikörpertests stellt die diagnostische Lücke dar, die während der akuten Infektion vor dem Einsetzen einer nachweisbaren Antikörperreaktion mehrere Wochen andauert. Diese diagnostische Lücke wurde in HIV-Immunoassays der vierten Generation verkürzt, die neben den Antikörpern auch das HIV-p24-Antigen nachweisen.⁷ Aufgrund der höheren Sensitivität von PCR-Methoden im Vergleich zu Proteinmethoden können Nukleinsäure-

Amplifikationstests jedoch die diagnostische Lücke von Immunassays der vierten Generation zum Nachweis einer HIV-Infektion potenziell noch weiter verkürzen.⁷

Je nach dem HIV-Infektionsrisiko der zu testenden Population kann die Verkürzung der diagnostischen Lücke von Nukleinsäuretests sowohl für den Einzelnen als auch für die Gemeinschaft wichtige Auswirkungen haben.⁸ Für den Einzelnen bietet die Diagnose von HIV während der akuten Infektion die Möglichkeit, sofort behandelt zu werden, wodurch ein Fortschreiten der Krankheit potenziell verzögert werden kann. Denn eine Schädigung des Immunsystems wird verhindert und die Immunreaktionen gegen die HIV-Zellen bleiben erhalten. Bei einer frühzeitigen Behandlung wird u. U. auch die Größe und die genetische Diversität des gebildeten Virusreservoirs eingeschränkt, so dass die Chancen einer funktionellen Heilung der behandelten Patienten während der akuten Infektion steigen. In den Gemeinschaften kommt den akut infizierten Patienten eine wichtige Rolle bei der HIV-Übertragung zu, da diese Patienten normalerweise sehr hohe Viruslasten aufweisen und sich ihrer Infektion nicht bewusst sind. Die Identifizierung und Behandlung dieser Patienten sind somit Grundvoraussetzungen, um die Ausbreitung von HIV-Epidemien zu stoppen.^{9,10} PCR gilt bereits als Goldstandard bei der Diagnose von HIV bei Säuglingen und die hohe Sensitivität und Spezifität der PCR würde nicht nur den Nachweis akuter Infektionen bei Personen aller Altersgruppen ermöglichen, sondern auch zur Bestätigung von HIV-Diagnosen bei seropositiven oder serologisch unbestimmten Personen dienen.^{11,12}

Erklärung des Tests

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ist ein qualitativer Test zur Verwendung auf dem **cobas® 5800 System**, dem **cobas® 6800 System** oder dem **cobas® 8800 System**. **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** dient zur gleichzeitigen Detektion und Unterscheidung von HIV-1- und HIV-2-Nukleinsäuren in EDTA-Plasma (EDTA = Ethylendiamintetraessigsäure), Serum und Trockenblut von infizierten Patienten. Zwei Sonden dienen zur Detektion von HIV-1, jedoch nicht zur Unterscheidung zwischen den Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1. Eine dritte Sonde dient zur Detektion von HIV-2, jedoch nicht zur Unterscheidung zwischen Gruppe A und Gruppe B von HIV-2.

Testprinzipien

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative beruht auf einer vollautomatisierten Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) gefolgt von PCR-Amplifikation und Detektion. Das **cobas® 5800 System** ist als ein integriertes Gerät ausgelegt. Die **cobas® 6800/8800 Systems** bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Aufarbeitungsmodul und einem Analysenmodul. Die automatische Datenverwaltung erfolgt über die Software des **cobas® 5800 Systems** bzw. der **cobas® 6800/8800 Systems**, die jedem Test das Ergebnis „nicht reaktiv“, „reaktiv“ oder „ungültig“ zuweist. Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen, exportiert oder als PDF-Bericht ausgedruckt werden.

In den Patientenproben enthaltene Nukleinsäure und hinzugegebene Armored RNA-IC-Moleküle (die als Prozesskontrolle für die Probenvorbereitung und die Amplifikation/Detektion dienen; IC = interne Kontrolle) werden gleichzeitig extrahiert. Zusätzlich kommen bei dem Test drei externe Kontrollen zum Einsatz: zwei Positiv- und eine Negativkontrolle. Die virale Nukleinsäure wird schließlich durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Silica-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren, werden durch anschließende Waschschriffe entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glaspartikeln eluiert.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure aus der Probe werden viruspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die aus hochkonservierten Regionen der HIV-1- und HIV-2-Genome ausgewählt wurden. Das HIV-1-gag-Gen, die HIV-1-LTR-Region („Dual Target“-Prinzip für HIV-1) und die HIV-2-LTR-Region werden vom **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Test** amplifiziert.

Zur selektiven Amplifikation der internen Kontrolle (IC) werden speziell ausgewählte, sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die keine Homologien mit den HIV-1- oder HIV-2-Genomen aufweisen. Für die reverse Transkription und die PCR-Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt. Die Ziel- und IC-Sequenzen werden unter Verwendung eines universellen PCR-Amplifikationsprofils mit vordefinierten Temperaturschritten und vordefinierter Zyklusanzahl gleichzeitig amplifiziert. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird.¹³⁻¹⁵ Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate aus vorherigen PCR-Läufen werden im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase eliminiert. Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht eliminiert, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Der **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Master-Mix** enthält zwei Detektionssonden, die für HIV-1-Zielsequenzen spezifisch sind, eine Detektionssonde, die für HIV-2-Zielsequenzen spezifisch ist und eine weitere, die für die interne Kontrolle spezifisch ist. Die Sonden sind mit zielspezifischen fluoreszierenden Reporterfarbstoffen markiert, die den gleichzeitigen Nachweis der HIV-1-Zielsequenz, der HIV-2-Zielsequenz und der internen Kontrolle in drei verschiedenen Zielkanälen ermöglichen.^{16,17} Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielsequenz gebundenen Sonden wird durch einen Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikationsschritts hybridisieren die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates und werden durch die 5'-3'-Exonukleaseaktivität der DNA-Polymerase gespalten. Dadurch kommt es zur Trennung der Reporter- und Quencher-Farbstoffe, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Mit jedem PCR-Zyklus werden zunehmende Mengen gespaltener Sonden erzeugt, und das kumulative Signal des Reporter-Farbstoffs steigt entsprechend an. Die Echtzeit-Detektion und Unterscheidung der PCR-Produkte wird durch Messen der Fluoreszenz der freigesetzten Reporterfarbstoffe erreicht, die die Viruszielsequenzen und die interne Kontrolle repräsentieren.

Reagenzien und Materialien

Reagenzien und Kontrollen für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Sämtliche ungeöffnete Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 5 empfohlen gelagert werden.

Tabelle 1 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Bei 2–8 °C lagern. Kassette mit 192 Tests (P/N 09040528190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 192 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase, Glycerin EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	22,3 ml
Interne Kontrolle (IC)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % Armored-RNA-Konstrukt (in Bakteriophage MS2 verkapselte nicht-infektiöse RNA) als interne Kontrolle, < 0,002 % Poly rA RNA (synthetisch), < 0,1 % Natriumazid	21,2 ml
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	21,2 ml
Master-Mix-Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	7,5 ml
HIV-1/HIV-2- Master-Mix-Reagenz 2 (HIV-1/HIV-2 MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, 18 % Dimethylsulfoxid, Glycerin, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dCTP, dGTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-HIV-1-, -HIV-2-Primer und -IC-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte HIV-1- und HIV-2-Sonden, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte IC-Sonde, < 0,01 % Oligonukleotid- Aptamer, < 0,01 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,01 % AmpErase- Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	9,7 ml

Tabelle 2 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit

cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit Bei 2–8 °C lagern. Zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System (P/N 09040536190) Zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07862091190 und P/N 09040536190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
HIV-1M-/HIV-2-Positivkontrolle (HIV-1M/HIV-2 (+)C)	< 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1-Gruppe M, < 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte synthetische (Armored) HIV-2-RNA, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA und HIV-2-RNA nachgewiesen werden konnte. 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  WARNUNG H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 55965-84-9 Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1).
HIV-1O-Positivkontrolle (HIV-1O (+)C)	< 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1-Gruppe O, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA und HIV-2-RNA nachgewiesen werden konnte. 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  WARNUNG H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung. P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 55965-84-9 Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1).

* Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

** Gefährliche Substanz

Tabelle 3 cobas® NHP Negative Control Kit

cobas® NHP Negative Control Kit			
Bei 2–8 °C lagern. Zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System (P/N 09051554190) Zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems (P/N 07002220190 und P/N 09051554190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
Normal-Humanplasma-Negativkontrolle (NHP-NC)	Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA und HIV-2-RNA nachgewiesen werden konnte < 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	16 ml (16 × 1 ml)	  WARNUNG H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen. 55965-84-9 Reaktionsmasse von: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1).

* Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

** Gefährliche Substanz

cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 4 cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung*

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 × 875 ml	Keine Angabe
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997538190)	43 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol, Dihydro-Natriumcitrat	4 × 875 ml	 <p>GEFAHR</p> <p>H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen.</p> <p>H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.</p> <p>EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.</p> <p>P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.</p> <p>P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen.</p> <p>P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Bei 15–30 °C lagern. (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	4,2 l	Keine Angabe

* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 11 und Tabelle 12).

** Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

*** Gefährliche Substanz

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Tabelle 5 cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent*

cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent Bei 2–8 °C lagern. (P/N 08064695190)			
Reagenz	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)	28 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat, 6 % (Massenvol.-%) Polidocanol, 1 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol, Dihydro-Natriumcitrat	600 ml (15 × 40 ml)	<p>GEFAHR</p> <p>H302: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.</p> <p>H314 Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>H412: Schädlich für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.</p> <p>EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Augenschutz/Gesichtsschutz tragen.</p> <p>P301 + P330 + P331 BEI VERSCHLUCKEN: Mund ausspülen. KEIN Erbrechen herbeiführen.</p> <p>P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen.</p> <p>P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol</p>

* Dieses Reagenz ist nicht Bestandteil des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Kits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 11 und Tabelle 12).

** Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

Lagerungsbedingungen für Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 angegeben gelagert und gehandhabt werden. Das für den Arbeitsablauf mit Trockenblut verwendete **cobas®** Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) muss gemäß den in Tabelle 9 und Tabelle 10 beschriebenen Vorgaben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien, die sich nicht im **cobas®** 5800 System oder den **cobas®** 6800/8800 Systems befinden, bei der in Tabelle 6 angegebenen Temperatur lagern.

Tabelle 6 Reagenzlagerung (wenn sich das Reagenz nicht im System befindet)

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	2–8 °C
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Handhabung der Reagenzien für das **cobas®** 5800 System

Reagenzien im **cobas®** 5800 System werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Das System lässt die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 7 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 7 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die vom **cobas®** 5800 System geprüft werden.

Tabelle 7 Bedingungen für die Haltbarkeit der Reagenzien, die vom **cobas®** 5800 System geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 36 Tage*
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe**	Keine Angabe	Max. 36 Tage*
cobas® NHP Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe**	Keine Angabe	Max. 36 Tage*
cobas omni Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe

* Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in das **cobas®** 5800 System.

** Reagenz für den Einmalgebrauch

Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systems

Reagenzien in den cobas® 6800/8800 Systems werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Die cobas® 6800/8800 Systems lassen die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 8 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 8 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden.

Tabelle 8 Haltbarkeit für Reagenzien, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät (kumulative Zeit im Gerät außerhalb der Kühlung)
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 40 Stunden
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 8 Stunden
cobas® NHP Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 10 Stunden
cobas omni Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe

^a Reagenz für den Einmalgebrauch.

* Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in die cobas® 6800/8800 Systems.

Das cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (für den Trockenblut-Arbeitsablauf) ist bei der in Tabelle 9 aufgeführten Temperatur zu lagern.

Tabelle 9 Lagerung des cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	2–8 °C

Das cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent ist bis zum angegebenen Verfallsdatum stabil. Geöffnet bleibt dieses Reagenz bei Lagerung bei 2–8 °C, einschließlich einer kumulativen Zeit von 13 Stunden bei 30 °C, 30 Tage bzw. maximal bis zum Verfallsdatum stabil (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10 Haltbarkeit des cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Stabilität bei 30 °C außerhalb des Kühlschranks (kumulative Zeit)
cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab erstem Gebrauch	Keine Angabe	Max. 13 Stunden

Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System

Tabelle 11 Material und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 1 ml	04639642001
Pipettenspitzen CORE TIPS mit Filter, 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
Beutel für Festabfälle oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz	07435967001 oder 08030073001

Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems

Tabelle 12 Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems

Material	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
Beutel für Festabfälle und Festabfallbehälter oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz und Kit-Schublade	07435967001 und 07094361001 oder 08030073001 und 08387281001

Tabelle 13 Weitere Materialien und Verbrauchsmaterialien, die ausschließlich für die Trockenblut-Anwendung benötigt werden

Materialien
Whatman 903® Filterkarte, Munktell Probenträgerpapier TFN oder gleichwertig (12–13 mm Spotdurchmesser)
Röhrchen, 5 ml, Innengewinde, 12,5 mm Durchmesser, Polypropylen (Cryo.s™) mit Verschlüssen
Eppendorf Thermomixer (z. B. Modell R 5355 oder gleichwertig) mit Thermoblock für 24 Kryoröhrchen
Zange oder Pinzette, steril oder für den Einweggebrauch
Verschließbare Beutel und Trockenmittelbeutel (für die Lagerung von Trockenblutproben)

Benötigte Geräte und Software

Die **cobas**® 5800 Software muss mit dem **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Analysepaket für das **cobas**® 5800 System (dem SW **cobas**® 5800 HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma-Analysepaket und/oder dem SW **cobas**® 5800 HIV-1/2 Qual-DBS Analysepaket) auf dem **cobas**® 5800 Gerät installiert werden. Die Data Manager-Software und der PC für das **cobas**® 5800 System werden mit dem System bereitgestellt.

Die **cobas**® 6800/8800 Software muss mit **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Analysepaket(en) für die **cobas**® 6800/8800 Systems (dem SW **cobas**® HIV-1/2 Qual-Serum/Plasma-Analysepaket und/oder dem SW **cobas**® HIV-1/2 Qual-DBS Analysepaket) auf dem/den Gerät(en) installiert werden. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems.

Tabelle 14 Geräte

Ausstattung	P/N
cobas ® 5800 System	08707464001
cobas ® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 und 06379672001
cobas ® 6800 System (feststehend)	05524245001 und 06379664001
cobas ® 8800 System	05412722001
Probenezufuhrmodul	06301037001

Zusätzliche Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder den Benutzerhandbüchern des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systems.

Hinweis: Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für gestopfte Spitzen und Racktrays, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei allen Testverfahren ist gute Laborpraxis eine unerlässliche Voraussetzung für die uneingeschränkte Leistung dieses Tests. Aufgrund der hohen Sensitivität dieses Tests ist besonders darauf zu achten, dass die Reagenzien und Amplifikationsgemische nicht kontaminiert werden.

- Nur zur Verwendung als *in vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- Dieser Test ist nicht zum Screening von Blut- oder Plasmaspendern bestimmt.
- Alle Patientenproben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.^{18, 19} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Test** und den **cobas® 5800/6800/8800 Systems** vertraut und in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, die jeweiligen Laborverfahren beachten.
 - Wenn Trockenblutproben in **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** (das Guanidinthiocyanat enthält) verschüttet werden, darauf achten, dass diese nicht mit natriumhypochlorit-haltigen Desinfektionsmitteln wie z. B. Bleiche in Berührung kommen. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Das **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit** und das **cobas® NHP Negative Control Kit** enthalten aus Humanblut gewonnenes Plasma. Das Ausgangsmaterial wurde mit zugelassenen Antikörpertests geprüft und erwies sich als nicht-reaktiv auf HIV-1/2-Antikörper. Bei der Untersuchung dieses normalen Humanplasmas konnte mit PCR-Methoden keine HIV-1-RNA (Gruppen M und O) und HIV-2-RNA nachgewiesen werden. Mit keiner der bekannten Testmethoden kann jedoch eine Übertragung von Infektionserregern durch humane Blutprodukte ausgeschlossen werden.
- **Vollblut und andere Proben in Primärröhrchen nicht einfrieren.**
- Das **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** ist lichtempfindlich und wird in lichtgeschützten Flaschen ausgeliefert.
- Nur die mitgelieferten oder die als erforderlich angegebenen Verbrauchsmaterialien verwenden, um eine optimale Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die optimale Leistung des Tests auswirken.
- Es kann zu falsch-positiven Ergebnissen kommen, wenn während der Handhabung und Bearbeitung der Proben eine Probenverschleppung nicht vermieden wird.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden gemeldet werden.

Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben und Kontrollen zu vermeiden.
- Vor der Verwendung alle Reagenzkassetten, Diluenten, Lysereagenzien, Waschreagenzien und das **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (nur für Trockenblutapplikationen) mittels Sichtprüfung auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.
- **cobas omni** Lysis Reagent und **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent enthalten die potenziell gefährliche Chemikalie Guanidinthiocyanat. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden.
- **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Kits, **cobas omni** MGP Reagent und **cobas omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsmittel. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit diesen Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- **cobas omni** Lysis Reagent und **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent enthalten Guanidinthiocyanat und dürfen nicht in Kontakt mit Natriumhypochloritlösung (Haushaltsbleiche) gebracht werden. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Sämtliche Materialien, die mit Proben und Reagenzien in Berührung gekommen sind, gemäß den geltenden Vorschriften entsorgen.

Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille zu tragen. Um Kontamination zu vermeiden, müssen die Handschuhe zwischen der Handhabung von Proben und **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Kits sowie **cobas omni** Reagenzien jeweils gewechselt werden. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Kitreagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen). Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abwischen.
- Wenn Flüssigkeiten auf dem **cobas**® 5800 System verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems reinigen und dekontaminieren.
- Wenn Flüssigkeiten auf den **cobas**® 6800/8800 Systems verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der **cobas**® 6800/8800 Systems reinigen und dekontaminieren.

Entnahme, Transport und Lagerung von Proben

Hinweis: Alle Proben und Kontrollen sind wie potenzielle Überträger von Infektionserregern zu behandeln.

Alle Proben bei den angegebenen Temperaturen lagern.

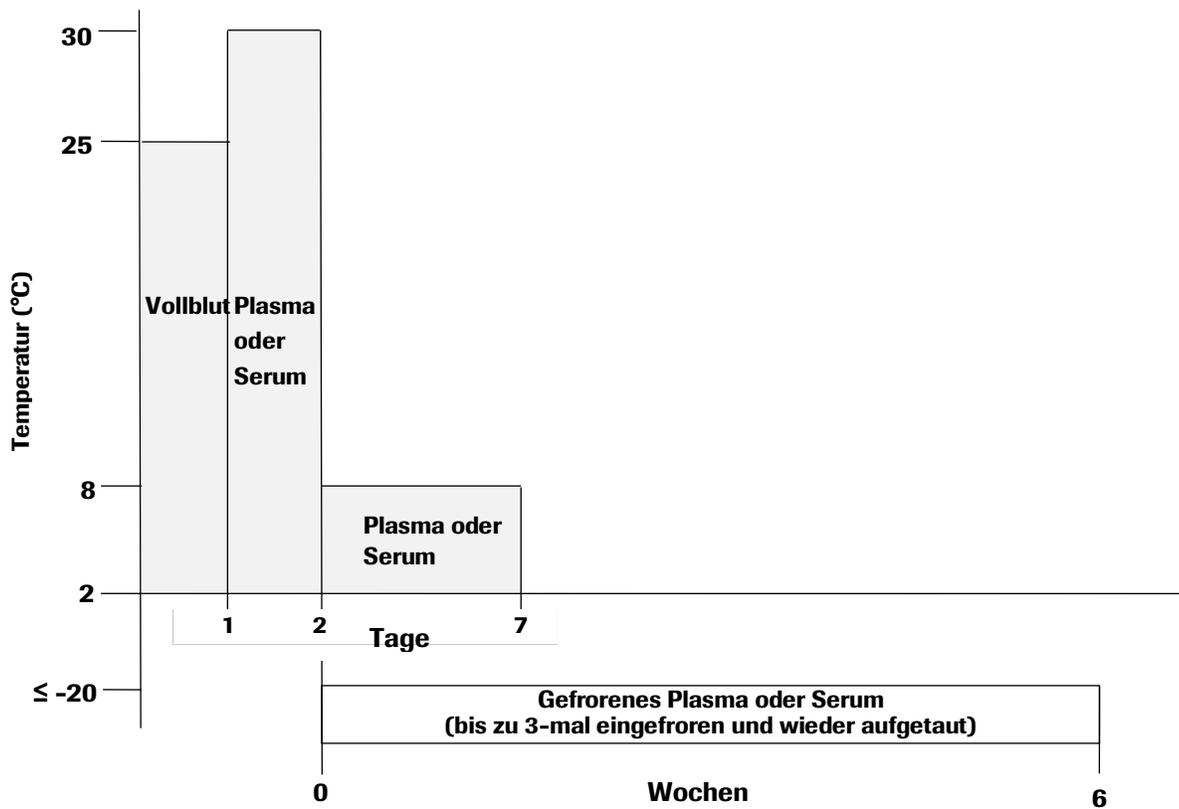
Erhöhte Umgebungstemperaturen wirken sich auf die Probenstabilität aus.

Bei Verwendung gefrorener Proben in Sekundärrohrchen die Proben bei Zimmertemperatur (15–30 °C) vollständig auftauen lassen, kurz mischen (z. B. 3 bis 5 Sekunden im Vortexer) und anschließend zentrifugieren, um das gesamte Probenvolumen am Röhrchenboden zu sammeln.

Proben

EDTA-Plasma- und Serumproben

- Das Vollblut ist in SST™ Serumentrennröhrchen, BD Vacutainer® PPT™ Plasmavorbereitungsröhrchen für molekulare diagnostische Tests oder in sterilen Röhrchen mit EDTA als Antikoagulans zu sammeln. Die Anweisungen des Probenröhrchen-Herstellers beachten.
- Vollblut, das in SST™ Serumentrennröhrchen, BD Vacutainer® PPT™ Plasmavorbereitungsröhrchen für molekular-diagnostische Tests oder in sterilen Röhrchen mit EDTA als Antikoagulans gesammelt wurde, kann vor der Vorbereitung des Plasmas bzw. Serums bei 2 °C bis 25 °C maximal 24 Stunden lang gelagert und transportiert werden. Beim Zentrifugieren die Anweisungen des Geräteherstellers beachten.
- Nach der Abtrennung können EDTA-Plasma- oder -Serumproben bis zu 24 Stunden bei 30 °C und anschließend bei 2 bis 8 °C maximal 5 Tage oder bei ≤ -20 °C maximal 6 Wochen in Sekundärrohrchen gelagert werden. Die Langzeitlagerung sollte bei ≤ -60 °C erfolgen.
- Plasma- und Serumproben dürfen bei Lagerung bei ≤ -20 °C dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.
- Die Lagerbedingungen der einzelnen Probenarten sind Abbildung 1 zu entnehmen.

Abbildung 1 Lagerbedingungen für Vollblut-, Plasma- und Serumproben

- Wenn Proben versandt werden sollen, sind sie gemäß den geltenden nationalen und internationalen Vorschriften für den Transport von Proben und Krankheitserregern zu verpacken und zu beschriften.

Trockenblutproben

- Trockenblutproben gemäß den entsprechenden klinischen Verfahren gewinnen.
- Es wird empfohlen, mindestens 70 µl Kapillarblut in jeden vorgezeichneten Kreis auf der Trockenblutkarte zu geben.
- BEIDE Seiten des Papiers sollten gesättigt sein und der vorgezeichnete Kreis sollte vollständig gefüllt sein.
- Die Trockenblutprobe mindestens 3 Stunden bei Raumtemperatur (18–25 °C) trocknen lassen und die Karte dabei vor direktem Sonnenlicht schützen.
- Weitere Informationen sind der Packungsbeilage der verwendeten Filterkarten zu entnehmen.
- Es wird empfohlen, pro Patientenprobe mindestens 3 Stanzlinge vorzubereiten.
- Die Trockenblutproben in einzelnen verschließbaren Beuteln mit jeweils einem Trockenmittelbeutel lagern.
- Trockenblutproben können bei 15–30 °C transportiert und maximal drei Monate aufbewahrt werden.
- Wenn Proben versandt werden sollen, sind sie gemäß den geltenden nationalen und internationalen Vorschriften für den Transport von Proben und Krankheitserregern zu verpacken und zu beschriften.

Gebrauchsanweisung

Hinweise zum Verfahren

- Die **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien, das **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit, das **cobas**® NHP Negative Control Kit, **cobas omni** Reagenzien oder das **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterialien nicht wiederverwenden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung der Geräte finden Sie in der Benutzerunterstützung und/oder dem Benutzerhandbuch des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systems.

Vorbereitung von Trockenblutproben

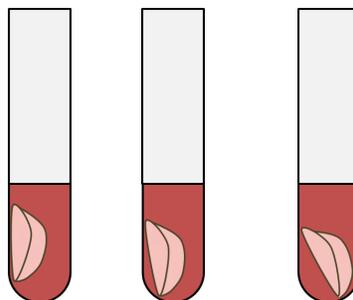
- Das **cobas**® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER) vor dem Gebrauch auf Umgebungstemperatur äquilibrieren lassen.
- Eine Trockenblutprobe aus der Trockenblutkarte stanzen.
- Den Spot mit einer sterilen oder für den Einmalgebrauch vorgesehenen Zange oder Pinzette in ein Röhrchen (5 ml, Innengewinde, 12,5 mm Durchmesser, Polypropylen [Cryo.s™]) geben.
- Die Trockenblutprobe muss sich wie in Abbildung 2 dargestellt unten im Röhrchen befinden.
- 1150 µl SPER in das Röhrchen mit der Trockenblutprobe pipettieren und das Röhrchen verschließen.
- Die Trockenblutprobe muss vollständig mit SPER bedeckt sein.
- Die Röhrchen in die Positionen 1–24 eines vorgeheizten Eppendorf Thermomixer (z. B. Modell R 5355 oder gleichwertig) mit Thermoblock für 24 Kryoröhrchen stellen und 10 Minuten bei 56 °C und 1000 rpm inkubieren, um das Virus aus getrockneten Vollblut zu extrahieren.
- Die Röhrchen öffnen und sicherstellen, dass die Trockenblutprobe an der Röhrchenwand haftet (Abbildung 3), um eine Gerinnung der Probe zu verhindern.
- Flüssigkeitsfilme, die sich über dem Füllstand der Flüssigkeit befinden (Abbildung 4), ggf. mit einer sterilen Pipettierspitze entfernen (um eine vorzeitige Füllstandserkennung zu verhindern).
- Die Röhrchen in das **cobas**® 5800 System bzw. die **cobas**® 6800/8800 Systems überführen.

Abbildung 2
Trockenblutprobe im Röhrchen



Gültig

Abbildung 3
Position der Trockenblutprobe

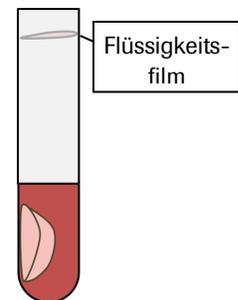


Gültig

Gültig

Potenzielles
Gerinnungsrisiko

Abbildung 4
Flüssigkeitsfilm



Potenzielles Risiko einer vorzeitigen
Füllstandserkennung

Durchführung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests auf dem cobas® 5800 System

Zur Durchführung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative sind 650 µl Probe (beim Arbeitsablauf mit 500 µl Plasma-/Serumprobe) oder 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (beim Arbeitsablauf mit 850 µl Trockenblutprobe) erforderlich. Trockenblutproben können gleichzeitig mit Plasma- oder Serumproben bzw. mit den cobas® HIV-1 PSC-Arbeitsabläufen analysiert werden (Mixed Batching). Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch des cobas® 5800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 5 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 5 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Testablauf auf dem cobas® 5800 System

1	Beim System anmelden.
2	Proben in das System laden: <ul style="list-style-type: none"> • Probenracks in das System laden. • Vorbereitung erfolgt automatisch durch das System. • Tests auswählen.
3	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Testspezifische Reagenzkassette(n) laden. • Kontroll-Miniracks laden. • Probenaufarbeitungsspitzen laden. • Elutionsspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • Platten für Flüssigabfall laden. • Amplifikationsplatten laden. • MGP-Kassette laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
4	Starten Sie den Lauf, indem Sie in der Benutzeroberfläche die Schaltfläche für den Bearbeitungsstart auswählen; alle nachfolgenden Läufe starten automatisch, sofern sie nicht manuell verschoben werden.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch entnehmen und verschließen. Das Gerät reinigen: <ul style="list-style-type: none"> • Leere Kontroll-Miniracks entnehmen. • Leere testspezifische Reagenzkassette(n) entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Durchführung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems

Zur Durchführung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ist mindestens 650 µl Probe (beim Arbeitsablauf mit 500 µl Plasma- oder Serumprobe) oder 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (beim Arbeitsablauf mit 850 µl Trockenblutprobe) erforderlich. Ein Mixed Batching mit dem cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Arbeitsablauf für Trockenblutproben wurde ausschließlich in Verbindung mit dem cobas® HIV-1-PSC-Arbeitsablauf evaluiert. Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der cobas® 6800/8800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 6 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 6 cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Testablauf auf den cobas® 6800/8800 Systems

1	<p>Beim System anmelden. Zum Vorbereiten des Systems „Start“ drücken. Tests auswählen.</p>
2	<p>Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testspezifische Reagenzkassette laden. • Kontrollkassetten laden. • Pipettierspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • MGP-Reagenz laden. • Amplifikationsplatten laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
3	<p>Proben in das System laden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probenracks und Racks für gestopfte Spitzen in das Probenzufuhrmodul laden. • Sicherstellen, dass die Proben im Transfermodul aufgenommen wurden.
4	<p>Lauf mit der Schaltfläche „Manuell starten“ in der Benutzeroberfläche starten oder den automatischen Start des Laufs nach 120 Minuten (oder wenn der Batch vollständig ist) programmieren.</p>
5	<p>Ergebnisse prüfen und exportieren.</p>
6	<p>Probenröhrchen, die die Anforderungen an das Mindestvolumen erfüllen, bei Bedarf für den zukünftigen Gebrauch entnehmen und verschließen.</p> <p>Das Gerät reinigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leere Kontrollkassetten entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Ergebnisse

Das **cobas**® 5800 System und die **cobas**® 6800/8800 Systems führen für Proben und Kontrollen automatisch eine gleichzeitige Detektion und Unterscheidung von HIV-1 und HIV-2 durch und zeigen die Gültigkeit des Tests, die Gesamtergebnisse sowie die einzelnen Ergebnisse nach Zielsequenz an.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem **cobas**® 5800 System

- Mindestens alle 72 Stunden oder mit jeder neuen Kitcharge werden eine Normal-Humanplasma-Negativkontrolle [(-) C] und zwei Positivkontrollen [HIV-1M/HIV-2 (+)C und HIV-1O (+)C] mitgeführt. Positiv- bzw. Negativkontrollen können, wenn dies aufgrund der Laborverfahren und/oder der geltenden Vorschriften erforderlich ist, auch häufiger angesetzt werden.
- Die **cobas**® 5800 Software und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit des Batches zu überprüfen.

Die **cobas**® 5800 Software markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- oder Positivkontrollen automatisch als ungültig.

HINWEIS: Das **cobas**® 5800 System wird mit der Standardeinstellung ausgeliefert, bei der mit jedem Lauf ein Satz Kontrollen (Positiv- und Negativkontrollen) analysiert wird; es kann aber je nach Laborverfahren und geltenden Vorschriften auch so konfiguriert werden, dass das Intervall bis zu 72 Stunden beträgt. Für weitere Informationen wenden Sie sich an Ihren Roche Servicetechniker und/oder den technischen Kundendienst von Roche.

Kontrollergebnisse auf dem **cobas**® 5800 System

Die Ergebnisse der Kontrollen werden in der **cobas**® 5800 Software in der Anwendung „Kontrollen“ angezeigt.

- Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Gültig“ gekennzeichnet, wenn alle Zielsequenzen der Kontrolle als gültig ausgegeben werden. Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Ungültig“ gekennzeichnet, wenn alle oder mindestens eine Zielsequenz der Kontrolle als ungültig ausgegeben werden.
- Bei mit „Ungültig“ gekennzeichneten Kontrollen erscheint in der Spalte „Flags“ ein Hinweis. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Kontrolle als ungültig ausgegeben wurde und was der Flag bedeutet.
- Ist eine der Positivkontrollen ungültig, testen Sie alle Positivkontrollen und alle zugehörigen Proben erneut. Ist die Negativkontrolle ungültig, testen Sie alle Kontrollen und alle zugehörigen Proben erneut.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den **cobas**® 6800/8800 Systems

- Mit jedem Batch werden eine Normal-Humanplasma-Negativkontrolle [(-) C] und zwei Positivkontrollen [HIV-1M/HIV-2 (+)C und HIV-1O (+)C] mitgeführt.
- Die **cobas**® 6800/8800 Software und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit des Batches zu überprüfen.
- Der Batch ist gültig, wenn für keine der drei Kontrollen Flags ausgegeben werden.

Die **cobas**® 6800/8800 Software markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- und Positivkontrollen automatisch als ungültig.

Kontroll-Flags auf den cobas® 6800/8800 Systems

Tabelle 15 Kontroll-Flags für Negativ- und Positivkontrollen

Negativkontrolle	Flag	Ergebnis	Interpretation
(-) C	Q02 (Kontrollbatch fehlerhaft)	Ungültig	Wenn das Ergebnis für (-) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
Positivkontrolle	Flag	Ergebnis	Interpretation
HIV-1M/HIV-2 (+)C	Q02 (Kontrollbatch fehlerhaft)	Ungültig	Wenn das Ergebnis für HIV-1M/HIV-2 (+)C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
HIV-1O (+)C	Q02 (Kontrollbatch fehlerhaft)	Ungültig	Wenn das Ergebnis für HIV-1O (+)C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.

Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test des gesamten Batch einschließlich der Proben und Kontrollen wiederholt werden.

In der cobas® 6800/8800 Software steht (-) C für die NHP Negativkontrolle, HIV-1M/HIV-2 (+)C für die cobas® HIV-1M/HIV-2 Positivkontrolle und HIV-1O (+)C für die cobas® HIV-1O Positivkontrolle.

Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System

Die Ergebnisse der Proben werden in der cobas® 5800 Software in der Anwendung „Ergebnisse“ angezeigt.

Bei gültigen Kontroll-Batches die einzelnen Proben in der cobas® 5800 Systemsoftware und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Kontroll-Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Einem gültigen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Gültig“ angezeigt, wenn für alle Kontrollzielsequenzen das Ergebnis „Gültig“ ausgegeben wurde. Einem fehlgeschlagenen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Ungültig“ angezeigt, wenn für alle Kontrollzielsequenzen das Ergebnis „Ungültig“ ausgegeben wurde.
- Wenn die zu einer Probe gehörigen Kontrollen ungültig sind, wird das Probenergebnis mit einem der folgenden Flags versehen:
 - Q05D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Positivkontrolle
 - Q06D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Negativkontrolle
- Die Ergebniswerte in der Spalte „Ergebnisse“ zu den einzelnen Zielsequenzen einer Probe sind wie in Tabelle 16 dargestellt zu interpretieren.
- Wenn mindestens eine Zielsequenz einer Probe als „Ungültig“ gekennzeichnet wurde, zeigt die cobas® 5800 Software einen Hinweis in der Spalte „Flags“ an. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Zielsequenz(en) der Probe als ungültig ausgegeben wurde(n) und was der Flag bedeutet.

Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation bei der Detektion von HIV-1 und HIV-2 sind nachstehend in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Interpretation der Ergebnisse für die Zielsequenzen auf dem cobas® 5800 System

Ergebnis		Interpretation
HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Signal für die HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz detektiert.
HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Signal für die HIV-1-Zielsequenz detektiert. Kein Signal für die HIV-2-Zielsequenz detektiert.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Kein Signal für die HIV-1-Zielsequenz detektiert. Signal für die HIV-2-Zielsequenz detektiert.
HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Kein Signal für die HIV-1- oder HIV-2-Zielsequenz detektiert.
Invalid	Invalid	Sowohl die HIV-1- als auch die HIV-2-Ergebnisse sind ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige HIV-1- und HIV-2-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

Interpretation der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systems

Bei gültigen Batches die einzelnen Proben in der cobas® 6800/8800 Software und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.
- Die Proben werden in der Spalte „Gültig“ mit „Yes“ gekennzeichnet, wenn für alle angeforderten Zielregionen gültige Ergebnisse erhalten wurden. Die Proben werden in der Spalte „Gültig“ mit „No“ gekennzeichnet, wenn ggf. zusätzliche Interpretationen und Maßnahmen erforderlich sind.
- Die Werte in der Spalte „Gesamtergebnis“ sind für einzelne Proben wie folgt zu interpretieren:
 - Reactive: Alle angeforderten Ergebnisse sind reaktiv oder mindestens eines der angeforderten Ergebnisse ist reaktiv und das andere bzw. die anderen nicht reaktiv.
 - Non-Reactive: Alle angeforderten Ergebnisse sind nicht reaktiv.
 - Invalid: Mindestens ein angefordertes Ergebnis ist ungültig.
- Die für einzelne Proben angegebenen Ergebnisse der Zielregionen sind gültig, sofern nicht anderweitig angegeben.

Die Ergebnisse und die zugehörige Interpretation bei der Detektion von HIV-1 und HIV-2 sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17 Interpretation der Ergebnisse für die Zielsequenzen auf den cobas® 6800/8800 Systems

Gültig	Gesamtergebnis	Zielregion 1	Zielregion 2	Interpretation
Yes	Reactive	HIV-1 Reactive	HIV-2 Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Signal für die HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz detektiert.
Yes	Reactive	HIV-1 Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Signal für die HIV-1-Zielsequenz detektiert. Kein Signal für die HIV-2-Zielsequenz detektiert.
Yes	Reactive	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Kein Signal für die HIV-1-Zielsequenz detektiert. Signal für die HIV-2-Zielsequenz detektiert.
Yes	Non-Reactive	HIV-1 Non-Reactive	HIV-2 Non-Reactive	Alle angeforderten Ergebnisse waren gültig. Kein Signal für die HIV-1- oder HIV-2-Zielsequenz detektiert.
No	Invalid	Invalid	Invalid	Sowohl die HIV-1- als auch die HIV-2-Ergebnisse sind ungültig. Originalprobe neu testen, um gültige HIV-1- und HIV-2-Ergebnisse zu erhalten. Sind die Ergebnisse weiterhin ungültig, sollte eine neue Probe verwendet werden.

Verfahrenseinschränkungen

- **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent**, **cobas omni Wash Reagent** und **cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent** (für den Arbeitsablauf mit Trockenblut) auf den **cobas® 5800/6800/8800 Systems** validiert.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen vom richtigen Probentyp (EDTA-Plasma oder Serum) sowie der sachgemäßen Entnahme, Lagerung und Handhabung der Proben ab. Die Verwendung des Tests mit anderen Probentypen liefert möglicherweise keine genauen Ergebnisse.
- Die Detektion von HIV-1- und HIV-2-Nukleinsäure hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Viruspartikel ab und kann durch Entnahmeverfahren, Lagerung und Handhabung der Proben, patientenbezogene Faktoren (Alter, Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium beeinflusst werden.
- Mutationen in den hochkonservierten Regionen des viralen Genoms, das durch **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** abgedeckt wird, treten zwar selten auf, können jedoch die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Nichterkennung des Virus führen.
- Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Außerdem sollten Benutzer stets die eigenen Richtlinien und Verfahren beachten.
- **cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative** ist nicht zur Verwendung als Screening-Test für HIV-1/HIV-2 in Blutspenden oder Blutprodukten vorgesehen.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtige Leistungsmerkmale zu den cobas® 6800/8800 Systems

Nachweisgrenze (LoD)

Internationale WHO-Standards/Roche-Primärstandards

Die Nachweisgrenze von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde anhand der folgenden Standards bestimmt:

- Dritter internationaler WHO-Standard für HIV-1-RNA der Gruppe M (NIBSC-Code 10/152) für EDTA-Plasma-, Serum- und Trockenblutproben
- Internationaler WHO-Standard für HIV-2-RNA (NIBSC-Code 08/150) für Plasma- und Serumproben
- Roche-Primärstandards für HIV-2-RNA in Trockenblutproben
- Roche-Primärstandards für HIV-1-RNA der Gruppe O für EDTA-Plasma- und Serumproben

Für HIV-1-RNA der Gruppe O existiert derzeit kein internationaler Standard. Der Roche-Standard für HIV-1-RNA der Gruppe O ist auf den CBER HIV-1-Subtyp-RNA Referenz-Panel Nr. 1, Charge 01 rückführbar. Die Roche-Primärstandards für HIV-1-RNA Gruppe O sind von im Handel erhältlichen, kultivierten Virusstämmen, P/N 2420 (Bestellnr. 500493, SeraCare Life Sciences), abgeleitet. Der Roche-Standard für HIV-2-RNA ist auf den internationalen Standard für HIV-2-RNA (NIBSC-Code 08/150) rückführbar. Die Roche-Primärstandards für HIV-2-RNA sind von handelsüblichen kultivierten Virusstämmen, P/N HIV-2 NIH-Z (Bestellnr. 10-27-000, Applied Biotechnologies, Inc.), abgeleitet. Eine Kopie HIV-1-RNA entspricht 1,7 Internationalen Einheiten (IE) und eine Kopie HIV-2-RNA entspricht 0,2 IE.

Es wurde eine Verdünnungsreihe der Standards in HIV-negativem, humanem EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben angesetzt. Panels mit fünf oder sechs Konzentrationen und einer Negativprobe wurden mit drei Chargen von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien an mehreren Tagen mit mehreren Läufen, Anwendern und Geräten getestet.

Für jedes Virus wurde eine 95 % PROBIT-Analyse der kombinierten Daten aller Verdünnungsreihen und Reagenzchargen durchgeführt, um die Nachweisgrenze sowie die Unter- und Obergrenze des 95-%-Konfidenzintervalls zu bestimmen (Tabelle 18). Die in den Studien zur Nachweisgrenze für jedes Virus beobachteten Reaktivitätsraten sind in Tabelle 19 bis Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 18 Ergebnisse der 95 % PROBIT-Analysen zur Bestimmung der Nachweisgrenze unter Verwendung von EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut

Matrix	Analyt	Maßeinheit	Nachweisgrenze	Untere 95-%-Konfidenzgrenze	Obere 95-%-Konfidenzgrenze
EDTA-Plasma	HIV-1 Gruppe M	Kopien/ml	12,6	10,9	15,2
	HIV-1 Gruppe O	Kopien/ml	14,8	12,8	17,7
	HIV-2	Kopien/ml	27,9	22,9	36,6
Serum	HIV-1 Gruppe M	Kopien/ml	12,1	10,5	14,5
	HIV-1 Gruppe O	Kopien/ml	12,6	10,9	15,2
	HIV-2	Kopien/ml	23,4	19,6	29,7
Trockenblut	HIV-1 Gruppe M	Kopien/ml	255	224	299
	HIV-2	Kopien/ml	984	856	1169

Tabelle 19 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-1 Gruppe M in EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut

Matrix	Konzentration der HIV-1-RNA Gruppe M (Kopien/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv
EDTA-Plasma	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	174	189	92 %
	5	124	189	66 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %
Serum	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	187	189	99 %
	10	176	189	93 %
	5	126	189	67 %
	2,5	86	189	46 %
	0	0	189	0 %
Trockenblut	750	252	252	100 %
	600	252	252	100 %
	360	246	250	98 %
	180	220	249	88 %
	90	163	252	65 %
	45	109	250	44 %
	0	0	107	0 %

Tabelle 20 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-1 Gruppe O in EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Konzentration der HIV-1-RNA Gruppe O (Kopien/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv
EDTA-Plasma	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	185	188	98 %
	10	163	189	86 %
	5	117	189	62 %
	2,5	78	189	41 %
	0	0	189	0 %
Serum	40	189	189	100 %
	30	189	189	100 %
	20	186	189	98 %
	10	173	189	92 %
	5	132	189	70 %
	2,5	91	189	48 %
	0	0	189	0 %

Tabelle 21 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-2 in EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut

Matrix	Konzentration der HIV-2-RNA (Kopien/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv
EDTA-Plasma	80	126	126	100 %
	40	124	126	98 %
	20	115	126	91 %
	10	81	126	64 %
	5	61	126	48 %
	0	0	189	0 %
Serum	80	126	126	100 %
	40	125	126	99 %
	20	114	126	90 %
	10	96	126	76 %
	5	49	126	39 %
	0	0	189	0 %
Trockenblut	3000	252	252	100 %
	1450	241	247	98 %
	725	226	246	92 %
	362	167	248	67 %
	181	103	250	41 %
	0	0	108	0 %

Laborinterne Präzision

Die Präzision von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde anhand der folgenden Standards bestimmt:

- Roche-Sekundärstandard für HIV-1 Gruppe M
- Roche-Primärstandard für HIV-2

In dieser Studie wurden zwei Panels aus einzeln formulierten Zielsequenzen von HIV-1 Gruppe M und HIV-2 getestet. Jedes Panel bestand aus 3 Panelproben mit Konzentrationen von ungefähr der 0,6fachen, 1fachen und 3fachen Nachweisgrenze von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Die Tests wurden für die folgenden Variabilitätskomponenten durchgeführt:

- Tag-zu-Tag-Variabilität über 4 Tage
- Charge-zu-Charge-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen Reagenzchargen des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests
- Gerät-zu-Gerät-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen **cobas**® 6800/8800 Systems

Es wurden ungefähr 84 Replikate mit jeweils 3 Panelproben pro Reagenzcharge getestet. Dies entsprach insgesamt 252 Replikaten über alle Reagenzchargen pro Zielsequenz. Zur Evaluierung der Präzisionswerte wurde für jede der analysierten Variabilitätskomponenten der Prozentsatz der reaktiven Testergebnisse für jede Konzentration berechnet.

Die Grenzen der zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalle für jede Reaktivitätsrate wurden für jede der drei Konzentrationen von HIV-1 Gruppe M und HIV-2 berechnet, die an 4 Tagen mit 3 Reagenzchargen auf 3 cobas® 6800/8800 Systems getestet wurden. Die Ergebnisse des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests sind über mehrere Tage, Reagenzchargen und Geräte hinweg reproduzierbar. Die Ergebnisse der Charge-zu-Charge-Variabilität sind in Tabelle 22 und Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 22 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Präzision (EDTA-Plasma) für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls
HIV-1 Gruppe M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	77,4 % (65/84)	67,0 %	85,8 %
		2	76,2 % (64/84)	65,7 %	84,8 %
		3	82,1 % (69/84)	72,3 %	89,6 %
HIV-2	~3 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
	~1 × LoD	1	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		2	98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~0,6 × LoD	1	66,7 % (56/84)	55,5 %	76,6 %
		2	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %
		3	69,0 % (58/84)	58,0 %	78,7 %

Tabelle 23 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Präzision (Trockenblut) für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%- Konfidenzintervalls
HIV-1 Gruppe M	~3 × LoD	1	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		2	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		3	97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	~1 × LoD	1	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		2	96,4 % (81/84)	89,9 %	99,3 %
		3	95,2 % (80/84)	88,3 %	98,7 %
	~0,6 × LoD	1	88,0 % (73/83)	79,0 %	94,1 %
		2	83,3 % (70/84)	73,6 %	90,6 %
		3	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
HIV-2	~3 × LoD	1	100 % (83/83)	95,7 %	100 %

		2	100 % (84/84)	95,7 %	100 %
		3	100 % (83/83)	95,7 %	100 %
		~1 × LoD	1	97,6 % (82/84)	91,7 %
	2		97,6 % (82/84)	91,7 %	99,7 %
	3		98,8 % (83/84)	93,5 %	100 %
	~0,6 × LoD	1	88,1 % (74/84)	79,2 %	94,1 %
		2	91,7 % (77/84)	83,6 %	96,6 %
		3	85,7 % (72/84)	76,4 %	92,4 %

Verifizierung und Inklusivität der Gruppen/Subtypen

Die Leistung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1 sowie für die Gruppe B von HIV-2 wurde wie folgt überprüft:

- Verifizierung der Nachweisgrenze für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O (mittels Verdünnung in Vollblut für Trockenblutproben) und Gruppe N von HIV-1 sowie für die Gruppe B von HIV-2
- Verifizierung der Inklusivität für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1 sowie für Gruppe A und Gruppe B von HIV-2

Verifizierung der Nachweisgrenze für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1 sowie für Gruppe B von HIV-2

Klinische oder kultivierte HIV-Proben für HIV-1 Gruppe M (A, C, D, F, G, H) und zirkulierende rekombinante Formen (CRF01_AE, CRF02_AG), HIV-1 Gruppe N und HIV-2 Gruppe B wurden in EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben verdünnt. Darüber hinaus wurden Proben für HIV-1 Gruppe O in Vollblut für Trockenblutproben verdünnt. Die Verdünnung erfolgte in beiden Fällen auf die Nachweisgrenze der vorherrschenden Kombination aus Gruppe und Subtyp (HIV-1 Gruppe M, Subtyp B oder HIV-2 Gruppe A), wobei die Nachweisgrenze zugrunde gelegt wurde, die anhand einer 95 % PROBIT-Analyse über alle Chargen zusammen bestimmt wurde. Die Reaktivitätsrate wurde anhand von 42 Replikaten bestimmt. Die Tests wurden mit einer Charge von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien durchgeführt. Die Ergebnisse für HIV-1 sind in Tabelle 24 und die für HIV-2 in Tabelle 25 dargestellt. Diese Ergebnisse bestätigen, dass cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative HIV-1 Gruppe M (A, C, D, F, G, H, CRF01_AE, CRF02_AG), HIV-1 Gruppe O, HIV-1 Gruppe N und HIV-2 Gruppe B in der für die jeweilige Matrix als Quantifizierungsgrenze angegebenen Konzentration oder weniger nachweist, wobei das obere 95 %-Konfidenzintervall größer oder gleich der erwarteten Reaktivitätsrate von 95 % ist.

Tabelle 24 Verifizierung der Nachweisgrenze für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1 in EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben

Gruppe	Subtyp	Plasma: 12,6 Kopien/ml			Serum: 12,1 Kopien/ml			Trockenblut: 255 Kopien/ml		
		Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der reaktiven Proben	% Reaktiv (95 % KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der reaktiven Proben	% Reaktiv (95 % KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der reaktiven Proben	% Reaktiv (95 % KI*)
M	A	42	40	95 % (99 %)	42	40	95 % (99 %)	41	37	90 % (97 %)
	C	42	41	98 % (100 %)	42	42	100 % (99,4 %)	42	42	100 % (100 %)
	D	42	37	88 % (96 %)	42	37	88 % (96 %)	42	39	93 % (99 %)
	F	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	40	95 % (99 %)
	G	42	40	95 % (99 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
	H	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF01_AE	42	38	90 % (97 %)	42	38	90 % (97 %)	42	41	98 % (100 %)
	CRF02_AG	42	36	86 % (95 %)	42	39	93 % (99 %)	42	42	100 % (100 %)
O		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	41	39	95 % (99 %)
N		42	39	93 % (99 %)	42	37	88 % (96 %)	41	40	98 % (100 %)

* Oberes 95%-Konfidenzintervall

Tabelle 25 Verifizierung der Nachweisgrenze für HIV-2 Gruppe B in EDTA-Plasma, Serum oder Vollblut für Trockenblutproben

Gruppe	Plasma: 27,9 Kopien/ml			Serum: 23,4 Kopien/ml			Trockenblut: 984 Kopien/ml		
	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der reaktiven Proben	% Reaktiv (95 % KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der reaktiven Proben	% Reaktiv (95 % KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl der reaktiven Proben	% Reaktiv (95 % KI*)
B	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)	42	42	100 % (100 %)

* Oberes 95%-Konfidenzintervall

Verifizierung der Inklusivität für die Gruppe-M-Subtypen, Gruppe O und Gruppe N von HIV-1 sowie für Gruppe A und Gruppe B von HIV-2

Die Leistung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative bei der Detektion von Subtypen von HIV-1 Gruppe M (A, C, D, F, G, H, J, K) und zirkulierenden rekombinanten Formen (CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 Gruppe O, HIV-1 Gruppe N, HIV-2 Gruppe A und HIV-2 Gruppe B wurde durch Testen verschiedener klinischer Proben und/oder Kulturisolate für die verschiedenen Gruppen und Subtypen in EDTA-Plasma oder Serum bestimmt.

HIV-1 Gruppe M

Es wurden insgesamt 105 klinische Proben für HIV-1 Gruppe M mit bekanntem HIV-1-Subtyp getestet. Die Tests erfolgten unverdünnt und nach Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Alle 105 klinischen Proben mit bekannten Subtypen wurden unverdünnt und bei Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze detektiert (Tabelle 26).

Darüber hinaus wurden anhand einer Verdünnungsreihe vier klinische Proben des Gruppe-M-Subtyps CRF12_BF von HIV-1 und eine klinische Probe des Gruppe-M-Subtyps CRF14_BG von HIV-1 getestet. Es wurden ein Replikat jeder unverdünnten Probe und ein Replikat jeder Verdünnung von 1:1,0E+01 bis 1:5,0E+02 (2–4 Verdünnungen pro Probe) für den Gruppe-M-Subtyp CRF12_BF von HIV-1 und von 1:2,0E+01 bis 1:1,2E+02 (4 Verdünnungen) für den Gruppe-M-Subtyp CRF14_BG von HIV-1 getestet; alle Replikate ergaben reaktive Ergebnisse. Alle getesteten klinischen Proben wurden bei Konzentrationen \leq der 5fachen Nachweisgrenze detektiert.

Tabelle 26 Klinische Proben für HIV-1 Gruppe M

Subtyp / zirkulierende rekombinante Formen	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) unverdünnt	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) verdünnt auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze
A	100 % (10/10)	100 % (10/10)
C	100 % (10/10)	100 % (10/10)
D	100 % (10/10)	100 % (10/10)
F	100 % (10/10)	100 % (10/10)
G	100 % (10/10)	100 % (10/10)
H	100 % (10/10)	100 % (10/10)
J	100 % (5/5)	100 % (5/5)
K	100 % (9/9)	100 % (9/9)
CRF01_AE	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF02_AG	100 % (10/10)	100 % (10/10)
CRF12_BF	100 % (2/2)	100 % (2/2)
CRF14_BG	100 % (9/9)	100 % (9/9)

HIV-1 Gruppe O und HIV-1 Gruppe N

Nach dem Ansetzen einer Verdünnungsreihe wurden insgesamt 10 klinische oder kultivierte Proben für HIV-1 Gruppe O und eine klinische oder kultivierte Probe für HIV-1 Gruppe N getestet. Es wurden zwei Replikate jeder unverdünnten Probe und vier Replikate jeder Verdünnung von 1:1,0E+01 bis 1:4,8E+05 (3–5 Verdünnungen pro Probe) für HIV-1 Gruppe O getestet; alle Replikate ergaben reaktive Ergebnisse. Es wurden zwei Replikate jeder unverdünnten Probe und vier Replikate jeder Verdünnung von 1:1,0E+04 bis 1:1,4E+05 (5 Verdünnungen) für HIV-1 Gruppe N getestet. Die unverdünnte Probe und die Verdünnungen von 1:1,0E+04 bis 1:4,5E+04 ergaben 100 % reaktive Ergebnisse, wogegen die Verdünnung 1:1,4E+05 ein reaktives Ergebnis von 50 % ergab. Alle getesteten Proben wurden bei Konzentrationen \leq der 3fachen Nachweisgrenze detektiert.

HIV-2

Es wurden insgesamt 16 klinische oder kultivierte Proben für HIV-2 Gruppe A und Gruppe B getestet. Die Tests erfolgten unverdünnt und nach Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative. Alle 16 HIV-2-Proben wurden unverdünnt und bei Verdünnung auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze detektiert (Tabelle 27).

Darüber hinaus wurden anhand einer Verdünnungsreihe sechs klinische Proben von HIV-2 Gruppe A und vier klinische Proben von HIV-2 Gruppe B getestet. Es wurden ein Replikat jeder unverdünnten Probe und ein Replikat jeder Verdünnung von 1:1,0E+01 bis 1:9,0E+02 (2–5 Verdünnungen pro Probe) für HIV-2 Gruppe A und von 1:2,0E+01 bis 1:6,0E+01 (2–4 Verdünnungen) für HIV-2 Gruppe B getestet; alle Replikate ergaben reaktive Ergebnisse. Alle getesteten klinischen Proben wurden bei Konzentrationen \leq der 3fachen Nachweisgrenze detektiert.

Tabelle 27 Klinische oder kultivierte HIV-2-Proben

Subtyp	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) unverdünnt	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) verdünnt auf ungefähr die 5fache Nachweisgrenze
A	100 % (4/4)	100 % (4/4)
B	100 % (6/6)	100 % (6/6)

Spezifität

Zur Bestimmung der Spezifität von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurden HIV-negative EDTA-Plasma-, Serum- und Trockenblutproben einzelner Blutspender analysiert. Es wurden insgesamt 613 einzelne EDTA-Plasmaproben und 607 einzelne Serumproben mit zwei Chargen von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien getestet. Darüber hinaus wurden 604 einzelne Trockenblutproben mit drei Chargen von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Reagenzien getestet. Alle getesteten Proben waren in Bezug auf HIV-1 und HIV-2 nicht reaktiv. Die Spezifität von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative betrug für alle EDTA-Plasma-, Serum- und Trockenblutproben 100 % (95-%-Konfidenzgrenze: \geq 99,5 %).

Serokonversions-Panels

Die Leistung des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests wurde anhand handelsüblicher Serokonversions-Panels für HIV-1 Gruppe M evaluiert.

Serokonversions-Panels für HIV-1 Gruppe M

Es wurden 25 handelsübliche Serokonversions-Panels verwendet. Jede Panelprobe wurde mit cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative unverdünnt getestet und die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen verglichen, die mit einem von der FDA zugelassenen serologischen HIV-Ag/Ab-Test der 4. Generation und einem von der FDA zugelassenen Vergleichs-Nukleinsäuretest unverdünnt erhalten wurden. Die Leistungsgesamtergebnisse sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28 Leistung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative bei HIV-Serokonversions-Panels

Serokonversions-Panel für HIV	Anzahl der getesteten Panelproben	Anzahl der Panelproben mit reaktivem Ergebnis			Tage bis zum ersten reaktiven Ergebnis			Frühere Detektion mit cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative in Tagen	
		cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Vergleichs-NAT	HIV Ag/Ab Assay	cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Vergleichs-NAT	HIV Ag/Ab Assay	Vergleichs-NAT	HIV Ag/Ab Assay
HIV6243	10	6	6	4	18	18	25	0	7
HIV9011	11	3	3	2	30	30	38	0	8
HIV9012	8	5	5	3	9	7	16	-2	7
HIV9013	7	3	2	2	18	23	23	5	5
HIV9018	10	5	5	3	21	21	28	0	7
HIV9020	21	5	5	3	83	83	90	0	7
HIV9022	9	3	4	2	23	17	25	-6	2
HIV9030	16	6	5	3	40	40	47	0	7
HIV9031	19	8	6	4	120	131	146	11	26
HIV9034	13	4	4	3	41	41	46	0	5
HIV9076	9	3	3	3	66	66	66	0	0
HIV9089	6	5	5	3	7	7	16	0	9
HIV12008	13	7	7	5	21	21	28	0	7
PRB954	7	5	5	2	7	7	17	0	10
PRB956	5	4	4	2	40	40	47	0	7
PRB958	6	6	6	4	0	0	7	0	7
PRB961	9	4	4	2	19	19	27	0	8
PRB962	6	4	4	2	7	7	14	0	7
PRB963	7	4	5	2	9	7	17	-2	8
PRB967	6	5	5	3	3	3	17	0	14
PRB968	10	6	6	4	15	15	26	0	11
PRB969	10	7	6	3	53	53	70	0	17
PRB973	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB976	4	4	4	2	0	0	7	0	7
PRB977	4	4	2	2	0	-*	13	-*	13
Gesamt	230	120	115	70					

* Ungültiges Ergebnis im Vergleichs-Nukleinsäuretest für die erste Panelprobe des Panels PRB977, für die ein reaktives Ergebnis erwartet wurde. Das Panel (PRB977) wurde bei der Auswertung der Ergebnisse des Vergleichs-Nukleinsäuretests daher nicht berücksichtigt.

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde in Bezug auf die Kreuzreaktivität mit einem Mikroorganismen-Panel mit 10⁵ oder 10⁶ Partikeln, Kopien oder PFU/ml für Virenisolate und Bakterienstämme bzw. Hefeisolate evaluiert (Tabelle 29). Die Mikroorganismen wurden HIV-negativem EDTA-Humanplasma zugesetzt und mit und ohne Zugabe von HIV-1 und HIV-2 zur Einstellung einer Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative für jedes Virus getestet. **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative lieferte bei allen Mikroorganismenproben ohne HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz nicht-reaktive Ergebnisse und bei allen Mikroorganismenproben mit HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz reaktive Ergebnisse. Die getesteten Mikroorganismen zeigen keine Kreuzreaktivität mit **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative und stören den Test nicht.

Tabelle 29 Zur Bestimmung der Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

Viren		Bakterien	Hefen
Adenovirus Typ 5	Varicella-Zoster-Virus	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalievirus	West-Nil-Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Epstein-Barr-Virus	St.-Louis-Encephalitis-Virus		
Hepatitis-A-Virus	Murray-Valley-Enzephalitis-Virus		
Hepatitis-B-Virus	Dengue-Virus Typ 1, 2, 3 und 4		
Hepatitis-C-Virus	TBE-Virus (Stamm HYPR)		
Hepatitis-D-Virus	Influenza-A-Virus		
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ 1 und 2	Zika-Virus		
Humanes Herpesvirus Typ 6	Humanes Papillomavirus		
Herpes-Simplex-Virus Typ 1 und 2	Gelbfiebervirus		

Es wurden EDTA-Plasmaproben von allen in Tabelle 30 aufgeführten Erkrankungen (eine vom Adenovirus Typ 5 und zehn von jeder anderen Erkrankung) mit und ohne Zugabe von HIV-1 und HIV-2 getestet. Für jedes Virus wurde eine Konzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests eingestellt. Die getesteten Erkrankungen zeigen keine Kreuzreaktivität mit **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative und stören den Test nicht.

Tabelle 30 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Erkrankungen

Erkrankung		
Adenovirus Typ 5	Hepatitis-B-Virus	Herpes-simplex-Virus Typ 2
Cytomegalievirus	Hepatitis-C-Virus	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I
Dengue-Virus	Hepatitis-E-Virus	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ II
Epstein-Barr-Virus	Herpes-simplex-Virus Typ 1	West-Nil-Virus

Analytische Spezifität – Störsubstanzen

Es wurden Proben mit erhöhten Werten von Triglyzeriden (33 g/l), konjugiertem Bilirubin (0,2 g/l), unkonjugiertem Bilirubin (0,2 g/l), Albumin (60 g/l), Hämoglobin (2 g/l) und humaner DNA (2 mg/l) sowie Proben mit Autoimmun-erkrankungen wie systemischer Lupus erythematosus (SLE), rheumatoide Arthritis (RA) und antinukleäre Antikörper (ANA) mit und ohne HIV-1- und HIV-2-RNA getestet.

Zusätzlich wurden die in Tabelle 31 aufgeführten Wirkstoffe in dreifacher C_{max} -Konzentration mit und ohne HIV-1- und HIV-2-RNA getestet.

Keine der potenziellen Störsubstanzen führt zu einer Störung der Testleistung, mit Ausnahme von Triglyceriden und Human-DNA. Konzentrationen von mehr als 25 g/l Triglyceriden und 1,5 mg/l Human-DNA können zu ungültigen Ergebnissen führen. cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative lieferte bei allen Proben ohne HIV-Zielsequenz nicht-reaktive Ergebnisse und bei allen Proben mit HIV-1- und HIV-2-Zielsequenz reaktive Ergebnisse.

Tabelle 31 Wirkstoffe, die auf eine mögliche Störung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests getestet wurden

Wirkstoffklasse	Freiname	
Immunmodulatoren	Peginterferon α -2a	Ribavirin
	Peginterferon α -2b	
HCV-Inhibitoren	Simeprevir	Sofosbuvir
Reverse-Transkriptase- und DNA-Polymerase-Inhibitoren	Emtricitabin	Tenofovir
	Entecavir	Adefovir dipivoxil
	Foscarnet	Telbivudin
	Cidofovir	Aciclovir
	Lamivudin	Valganciclovir
	Ganciclovir	
Substanzen zur Behandlung von opportunistischen Infektionen	Azithromycin	Pyrazinamid
	Clarithromycin	Rifabutin
	Ethambutol	Rifampicin
	Fluconazol	Sulfamethoxazol
	Isoniazid	Trimethoprim
Statin	Atorvastatin	
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Fluoxetin	Paroxetin
	Sertralin	
Antihistaminikum	Loratadin	
Betablocker	Nadolol	
Dekongestivum	Phenylephrin-HCl	
Nicht-steroidales Antirheumatikum	Naproxen	Ibuprofen
Schmerzmittel	Acetaminophen	Acetylsalicylsäure
Vitamine	Ascorbinsäure	

Korrelation der Methoden

EDTA-Plasma und Serum

Die Leistung von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 (HIV-1-EDTA-Plasmaproben) und einem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest (HIV-1- und HIV-2-EDTA-Plasma- und -Serumproben) verglichen.

Für die Korrelation mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 wurden klinische EDTA-Plasmaproben in einem externen Labor analysiert. Für die HIV-1-positiven und HIV-1-negativen klinischen EDTA-Plasmaproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 100 % erhalten. Dies belegt, dass die Leistung des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests und des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Tests, v2.0 vergleichbar ist (Tabelle 32).

Tabelle 32 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-1-EDTA-Plasmaproben

Korrelation der Methoden HIV-1-EDTA-Plasmaproben		COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0	
		Reaktiv	Nicht reaktiv
cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktiv	68	0
	Nicht reaktiv	0	80

Für den Vergleich mit einem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest wurden in einem externen Labor klinische EDTA-Plasmaproben oder Serumproben analysiert. Für die HIV-1-positiven und HIV-1-negativen EDTA-Plasmaproben oder Serumproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 100 % erhalten. Für die HIV-2-positiven und HIV-2-negativen EDTA-Plasmaproben oder Serumproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 99,7 % erhalten. Dies belegt, dass die Leistung von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative mit dem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest vergleichbar ist (Tabelle 33 und Tabelle 34).

Tabelle 33 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-1-EDTA-Plasmaproben und -Serumproben

Korrelation der Methoden HIV-1-EDTA-Plasmaproben und -Serumproben		CE-gekennzeichneter HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest		
		Reaktiv	Nicht reaktiv	Unbestimmt
cobas ® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktiv	138	0	0
	Nicht reaktiv	0	164	1*

* Die Probe, für die mit **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative ein nicht-reaktives Ergebnis und mit dem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest ein unbestimmtes Ergebnis erhalten wurde, wurde mit einem CE-gekennzeichneten serologischen HIV-Ag/Ab-Test der 4. Generation als negativ bestätigt.

Tabelle 34 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-2-EDTA-Plasmaproben und -Serumproben

Korrelation der Methoden HIV-2-EDTA-Plasmaproben und -Serumproben		CE-gekennzeichneter HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest		
		Reaktiv	Nicht reaktiv	Unbestimmt
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktiv	14	0	0
	Nicht reaktiv	1	287	1*

* Die Probe, für die mit cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ein nicht-reaktives Ergebnis und mit dem CE-gekennzeichneten HIV-1/HIV-2-Antikörperdifferenzierungstest ein unbestimmtes Ergebnis erhalten wurde, wurde mit einem CE-gekennzeichneten serologischen HIV-Ag/Ab-Test der 4. Generation als negativ bestätigt.

Trockenblut

Die Leistung von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde mit der des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Tests, v2.0 verglichen. Dazu wurden in einem externen Labor klinische Trockenblutproben von Säuglingen analysiert. Für die HIV-1-positiven und HIV-1-negativen Trockenblutproben wurde zwischen den beiden Tests eine prozentuale Gesamtübereinstimmung von 99,6 % erhalten. Dies belegt, dass die Leistung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests und des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Tests, v2.0 vergleichbar ist (Tabelle 35).

Tabelle 35 Zusammenfassung des Methodenvergleichs für HIV-1-Trockenblutproben

Korrelation der Methoden HIV-1-Trockenblutproben		COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0	
		Reaktiv	Nicht reaktiv
cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative	Reaktiv	127	1*
	Nicht reaktiv	0	151

* Die Probe, für die mit cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative ein reaktives Ergebnis und mit dem COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Qualitative Test, v2.0 ein nicht-reaktives Ergebnis erhalten wurde, wurde mittels „nested-PCR“ (verschachtelte PCR) als HIV-1-positiv bestätigt.

Gesamtsystemausfall

Zur Bestimmung der Gesamtsystemausfall-Rate für cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurden 100 Replikate von EDTA-Plasma und 100 Replikate von Vollblut für Trockenblutproben getestet. Beide Probenarten wurden sowohl mit HIV-1 vom Gruppe-M-Subtyp B als auch mit HIV-2 versetzt. Diese Proben wurden mit einer Zielsequenzkonzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze getestet.

Die Studie ergab, dass alle Replikate gültig und für die HIV-1- und HIV-2-Zielsequenzen positiv waren, was einer Gesamtsystemausfall-Rate von 0 % für EDTA-Plasma und Trockenblut entspricht. Das exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervall betrug bei beiden Zielsequenzen und Matrizen 0 % für die Untergrenze und 3,6 % für die Obergrenze.

Kreuzkontamination

Zur Bestimmung der Kreuzkontaminationsrate von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurden 240 Replikate von HIV-negativen Trockenblutproben sowie 225 Replikate einer Trockenblutprobe mit einem hohen HIV-1-Titer von 2,0E+07 Kopien/ml getestet. Die Studie wurde gemäß dem Arbeitsablauf für die Vorbereitung von Trockenblutproben durchgeführt. Es wurden insgesamt fünf Läufe mit Positiv- und Negativproben in Schachbrettkonfiguration durchgeführt.

Alle 240 Replikate der negativen Probe waren nicht-reaktiv, was einer Kreuzkontaminationsrate von 0 % entspricht. Das 95%-Konfidenzintervall betrug 0 % für die Untergrenze und 1,5 % für die Obergrenze.

Klinische Leistungsmerkmale

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit von **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative wurde in EDTA-Plasma für unterschiedliche Reagenzchargen, Testorte, Gerätesysteme, Anwender, Tage, Batches und innerhalb eines Batches bewertet. Die Reproduzierbarkeit wurde an 6 Tagen an drei Standorten mit drei Reagenzchargen, zwei **cobas**® 6800 Systems und einem **cobas**® 8800 System durch zwei Anwender ermittelt. Für jedes Batch wurden drei Replikate jeder Panelprobe getestet. Jedes Panel umfasste eine negative Panelprobe und sechs positive Panelproben. Die negative prozentuale Übereinstimmung betrug 100 %, mit einem entsprechenden exakten 95 %-KI von 98,9 % bzw. 100,0 %, und die positive prozentuale Übereinstimmung betrug 100 % für jede Panelprobe, sowohl für HIV-1 als auch für HIV-2.

Für HIV-1-positive Panelproben betrug der Variationskoeffizient (VK (%)) für alle Panelproben $\leq 1,9$ %. Dies belegt eine sehr geringe Variabilität der Ergebnisse des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests für unterschiedliche Reagenzchargen, Standorte/Geräte, Tage, Anwender und Batches.

Tabelle 36 Zuordenbarer Prozentsatz der Gesamtvarianz, der Standardabweichung der Gesamtpräzision und des VK (%) der Zyklusschwellenwerte von reaktiven HIV-1-Ergebnissen mit dem **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Test nach positiver HIV-1-Panelprobe

Panelprobe	N ^a	Charge ^b	Standort ^b	Anwender ^b	Tag ^b	Batch ^b	Innerhalb eines Batches ^b	Standardabweichung der Gesamtpräzision ^c	VK (%) der Gesamtpräzision ^d
~3 × LoD (3,78E1) HIV-1, HIV-2 negativ	324	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	2,2 % (0,3 %)	6,6 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	91,1 % (1,8 %)	0,69	1,9 %
>3 × LoD (1,00E5) HIV-1, HIV-2 negativ	322	0,0 % (0,0 %)	15,5 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	33,1 % (0,5 %)	4,5 % (0,2 %)	46,9 % (0,6 %)	0,24	0,9 %
>3 × LoD (1,00E5) HIV-1, ~3 × LoD (8,37E1) HIV-2	323	0,0 % (0,0 %)	7,8 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	45,0 % (0,6 %)	10,9 % (0,3 %)	36,3 % (0,6 %)	0,25	1,0 %
~3 × LoD (3,78E1) HIV-1, >3 × LoD (1,00E5) HIV-2	323	1,5 % (0,2 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	0,0 % (0,0 %)	98,5 % (1,8 %)	0,67	1,8 %

Hinweis: Die Tabelle umfasst nur Ergebnisse mit nachweisbarem Analyt.

^a Anzahl der gültigen Tests mit nachweisbarem Analyt.

^b Die Zellen in den Spalten für Charge, Standort, Anwender, Tag, Batch und Innerhalb eines Batches zeigen den Prozentsatz der Gesamtvarianz (%) und in Klammern den Variationskoeffizienten in Prozent (VK %) an.

^c Anhand Gesamtvariabilität aus SAS-MIXED-Verfahren berechnet.

^d $VK (\%) = (\text{Standardabweichung} \div \text{Mittelwert}) \times 100 \%$.

Für HIV-2-positive Panelproben betrug der Variationskoeffizient (VK (%)) für alle Panelproben $\leq 1,7$ %. Dies belegt eine sehr geringe Variabilität der Ergebnisse des **cobas**® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests für unterschiedliche Reagenzchargen, Standorte/Geräte, Tage, Anwender und Batches.

Tabelle 37 Zuordenbarer Prozentsatz der Gesamtvarianz, der Standardabweichung der Gesamtpräzision und des VK (%) der Zyklusschwellenwerte von reaktiven HIV-2-Ergebnissen mit dem cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Test nach positiver HIV-2-Panelprobe

Panelprobe	N ^a	Charge ^b	Standort ^b	Anwender ^b	Tag ^b	Batch ^b	Innerhalb eines Batches ^b	Standardabweichung der Gesamtpräzision ^c	VK (%) der Gesamtpräzision ^d
HIV-1 negativ, ~3 × LoD (8,37E1) HIV-2	324	60,0 % (1,3 %)	3,3 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	14,6 % (0,7 %)	4,5 % (0,4 %)	17,6 % (0,7 %)	0,59	1,7 %
HIV-1 negativ, >3 × LoD (1,00E5) HIV-2	324	31,9 % (0,9 %)	10,0 % (0,5 %)	0,0 % (0,0 %)	32,9 % (1,0 %)	0,0 % (0,0 %)	25,1 % (0,8 %)	0,42	1,7 %
>3 × LoD (1,00E5) HIV-1, ~3 × LoD (8,37E1) HIV-2	323	26,0 % (0,7 %)	4,0 % (0,3 %)	0,0 % (0,0 %)	9,9 % (0,4 %)	4,2 % (0,3 %)	55,9 % (1,0 %)	0,46	1,3 %
~3 × LoD (3,78E1) HIV-1, >3 × LoD (1,00E5) HIV-2	323	38,2 % (0,9 %)	8,2 % (0,4 %)	0,0 % (0,0 %)	24,7 % (0,8 %)	0,0 % (0,0 %)	28,9 % (0,8 %)	0,39	1,5 %

Hinweis: Die Tabelle umfasst nur Ergebnisse mit nachweisbarem Analyt.

^a Anzahl der gültigen Tests mit nachweisbarem Analyt.

^b Die Zellen in den Spalten für Charge, Standort, Anwender, Tag, Batch und Innerhalb eines Batches zeigen den Prozentsatz der Gesamtvarianz (%) und in Klammern den Variationskoeffizienten in Prozent (VK %) an.

^c Anhand Gesamtvariabilität aus SAS-MIXED-Verfahren berechnet.

^d $VK (\%) = (\text{Standardabweichung} \div \text{Mittelwert}) \times 100 \%$.

Vergleich der klinischen Methoden

Klinische Sensitivität für HIV-1 und HIV-2

Die Leistung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems wurde mit einem anderen qualitativen HIV-1- bzw. HIV-2-NAT-Test bei Personen mit bekannter HIV-1- oder HIV-2-Infektion verglichen.

Proben von Personen mit HIV-1-Infektion

Insgesamt wurden 1030 Proben von Personen mit bekannter HIV-1-Infektion getestet, deren Viruslast ≥ 100 Kopien/ml betrug. Von 1030 statistisch auswertbaren Proben stammten 537 (52,1 %) von weiblichen und 752 (73,0 %) von afroamerikanischen Studienteilnehmern. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 37 Jahre (18–81 Jahre). 736 Proben waren vom HIV-1-Subtyp B und 294 Proben waren nicht vom HIV-1-Subtyp B.

Die HIV-1-Sensitivität des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests betrug 100 % (1030/1030, 95%-KI: 99,6–100 %). Die Sensitivität gilt für Proben mit Virus-RNA-Konzentrationen von mindestens 100 Kopien/ml (Tabelle 38). Die Leistung wies bei Plasma- und Serumproben keine maßgeblichen Unterschiede auf.

Tabelle 38 HIV-1-Sensitivität von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative für die Population mit bekannter HIV-1-Infektion

Population, Probenart	Bekannt positive Proben insgesamt	Anzahl reaktive Proben nach Test	HIV-1-Sensitivität	Exaktes 95-%-KI
HIV-1, Gesamt	1030	1030	100 %	(99,6 %, 100 %)
HIV-1, Plasma	712	712	100 %	(99,5 %, 100 %)
HIV-1, Serum	318	318	100 %	(98,8 %, 100 %)

Proben von Personen mit HIV-2-Infektion

Insgesamt wurden 183 Proben von Personen mit bekannter HIV-2-Infektion getestet, bei denen mittels quantitativem Plasma-RNA-Test eine Viruslast von ≥ 100 Kopien/ml ermittelt wurde. Von den 183 auswertbaren Proben waren 92 (50,3 %) von männlichen und alle von Studienteilnehmern afrikanischer Herkunft. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 50 Jahre (23–77 Jahre).

Die HIV-1-Sensitivität des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests betrug 99,5 % (182/183, 95-%-KI: 97,0–99,99 %) (Tabelle 39). Die Sensitivität gilt für Proben mit Virus-RNA-Konzentrationen von mindestens 100 Kopien/ml. Die Leistung wies bei Plasma- und Serumproben keine maßgeblichen Unterschiede auf.

Tabelle 39 HIV-2-Sensitivität von cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative für die Population mit bekannter HIV-2-Infektion

Population, Probenart	Bekannt positive Proben insgesamt	Anzahl reaktive Proben nach Test	HIV-2-Sensitivität	Exaktes 95-%-KI
HIV-2, Gesamt	183	182	99,5 %	(97,0 %, 99,99 %)
HIV-2, Plasma	115	115	100,0 %	(96,8 %, 100 %)
HIV-2, Serum	68	67	98,5 %	(92,1 %, 99,96 %)

Klinische Spezifität

Die klinische Spezifität des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems wurde mit einem klinischen Algorithmus verglichen, indem zwei Immunassays gefolgt von einem NAT-Test zur Klärung unbestimmter Ergebnisse in einer Population mit geringem HIV-Risiko durchgeführt wurden (Algorithmus für HIV-Labortests gemäß US Centers For Disease Control and Prevention). Die Population mit geringem HIV-Risiko bestand aus 1988 gesunden Blutspendern und 3929 Studienteilnehmern mit geringem Risiko aus einem Gebiet mit einer HIV-Prävalenz von < 1 %. Von 5917 statistisch auswertbaren Proben stammten 3301 (55,8 %) von weiblichen und 3942 (66,6 %) von weißen Studienteilnehmern. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 36 Jahre (17–92 Jahre).

Insgesamt betrug die HIV-1-Spezifität und die HIV-2-Spezifität des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests 100 %, unabhängig davon, ob es sich um eine Plasma- oder eine Serumprobe handelte (Tabelle 40).

Tabelle 40 Spezifität des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests nach analysierter Zielsequenz in der Population mit geringem HIV-Risiko

Analysierte Zielsequenz, Probenart	Gesamtzahl nicht reaktiver Proben mit dem cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative Control Kit	Proben mit negativem Status nach CDC-HIV-Testalgorithmus	Spezifität	Exaktes 95%-KI
HIV-1, Gesamt ^a	5902	5902	100 %	(99,94 %, 100 %)
HIV-1, Plasma ^a	3608	3608	100 %	(99,90 %, 100 %)
HIV-1, Serum ^a	2294	2294	100 %	(99,84 %, 100 %)
HIV-2, Gesamt ^b	5914	5914	100 %	(99,94 %, 100 %)
HIV-2, Plasma ^b	3618	3618	100 %	(99,90 %, 100 %)
HIV-2, Serum ^b	2296	2296	100 %	(99,84 %, 100 %)

^a Fünfzehn Proben, die nach dem CDC-HIV-Testalgorithmus HIV-1-positiv waren, wurden nicht in die Analyse zur Spezifität für die HIV-1-Zielsequenz einbezogen (10 Plasma- und 5 Serumproben).

^b Drei Serumproben wurden nicht berücksichtigt, da aufgrund eines unzureichenden Probenvolumens kein CDC-HIV-Testalgorithmus-Ergebnis für den HIV-2-NAT-Test vorlag.

Prospektive Studie an Personen mit hohem Risiko für eine HIV-1-Infektion

Die Leistung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests wurde mit einem anderen qualitativen HIV-1-NAT-Test bei Personen mit hohem Risiko für eine HIV-1-Infektion verglichen. Alle 519 Proben von Personen mit hohem Risiko für eine HIV-1-Infektion stammten von Personen mit mindestens einem Risikofaktor für eine HIV-Infektion. Dazu zählen: Konsumenten von injizierbaren Drogen (derzeit oder früher), ungeschützter Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person (derzeit oder früher), Diagnose einer sexuell übertragbaren Krankheit innerhalb des letzten Jahres, unterschiedliche Sexualpartner (mehr als ein Partner in den letzten 12 Monaten), Männer, die gleichgeschlechtlichen Sexualverkehr haben (derzeit oder früher), ungeschützter Geschlechtsverkehr mit einer Person, bei der innerhalb des letzten Jahres eine sexuell übertragbare Krankheit diagnostiziert wurde. Von den 519 auswertbaren Proben stammten 345 (66,5 %) von männlichen und 289 (55,7 %) von afroamerikanischen Studienteilnehmern. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 39 Jahre (18–80 Jahre).

Die HIV-1-PPA des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests betrug 100 % (5/5), und die HIV-1-NPA betrug ebenfalls 100 % (514/514, 95%-KI: 99,3–100 %). Die Leistung wies bei Plasma- und Serumproben keine maßgeblichen Unterschiede auf.

Prospektive Studie an Personen mit hohem Risiko für eine HIV-2-Infektion

Die Leistung des cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Tests wurde mit einem klinischen Algorithmus verglichen, indem zwei Immunassays gefolgt von einem NAT-Test zur Klärung unbestimmter Ergebnisse in einer Population mit hohem HIV-2-Risiko durchgeführt wurden (Algorithmus für HIV-Labortests gemäß US Centers For Disease Control and Prevention).

Alle Proben der Studienteilnehmer mit hohem Risiko für eine HIV-2-Infektion stammten aus einem endemischen HIV-2-Gebiet in Westafrika (Guinea-Bissau, Kamerun, Elfenbeinküste). Von den 499 auswertbaren Proben waren 366 (73,3 %) von männlichen und alle von Studienteilnehmern afrikanischer Herkunft. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 28 Jahre (19–66 Jahre).

Mit dem cobas® HIV-1/HIV-2 Qualitative-Test betrug die HIV-1-PPA in der Population mit hohem HIV-2-Risiko 79,0 % (79/100; 95%-KI: 69,7–86,5 %) und die HIV-1-NPA 99,5 % (395/397; 95%-KI: 98,2–99,9 %). Mit dem cobas® HIV-

1/HIV-2 Qualitative-Test betrug die HIV-2-PPA in der Population mit hohem HIV-2-Risiko 44,4 % (4/9; 95-%-KI: 13,7–78,8 %) und die HIV-2-NPA 100 % (490/490; 95-%-KI: 99,2–100 %). Die Leistung wies bei Plasma- und Serumproben keine maßgeblichen Unterschiede auf.

Systemäquivalenz und -vergleich

Die Systemäquivalenz der cobas® 5800, cobas® 6800 und cobas® 8800 Systems wurde anhand von Leistungsstudien belegt. Die in der Gebrauchsanweisung aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass die Leistungsmerkmale für alle Systeme gleich sind.

Weitere Informationen

Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

Probenmaterial	EDTA-Plasma, Serum und Trockenblut		
Erforderliche Probenmindestmenge	650 µl für EDTA-Plasma- und Serumproben oder eine Trockenblutprobe (70 µl getrocknetes Blut pro Spot) in 1150 µl cobas® Specimen Pre-Extraction Reagent (SPER)		
Probenverarbeitungsvolumen	500 µl für EDTA-Plasma- und Serumproben oder 850 µl für Trockenblutproben		
Analytische Sensitivität		<u>HIV-1M</u>	<u>HIV-2</u>
	EDTA-Plasma	12,6 Kopien/ml	27,9 Kopien/ml
	Serum	12,1 Kopien/ml	23,4 Kopien/ml
	Trockenblut	255 Kopien/ml	984 Kopien/ml
Spezifität	100 % (einseitiges 95-%-Konfidenzintervall: 99,5 %) (EDTA-Plasma/Serum) 100 % (einseitiges 95-%-Konfidenzintervall: 99,5 %) (Trockenblut)		
Inklusivität der Gruppen/Subtypen	HIV-1 M (A–D, F–H, J, K, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF12_BF, CRF14_BG), HIV-1 O, HIV-1 N, HIV-2 (A und B)		

Symbole

Die folgenden Symbole werden bei der Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten verwendet.

Tabelle 41 Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

 Alter oder Geburtsdatum	 Gerät nicht für eine patientennahe Testung geeignet	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
 Zusatz-Software	 Gerät nicht für Selbsttests geeignet	 Seriennummer
 Sollbereich (Kopien/ml)	 Vertrieb (Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)	 Zentrum, Labor
 Sollbereich (IE/ml)	 Nicht wiederverwenden	 Standardverfahren
 Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft	 Frauen, weiblich	 Mit Ethylenoxid sterilisiert
 Barcode-Datenblatt	 Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung	 Im Dunkeln lagern
 Chargenbezeichnung	 Globale Artikelnummer GTIN	 Temperaturbegrenzung
 Biogefährdung	 Import	 Datei mit Testdefinitionen
 Bestellnummer	 <i>In-vitro</i> -Diagnostikum	 Diese Seite oben
 CE-Kennzeichnung für Konformität; dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung für <i>In-vitro</i> -Diagnostika.	 Unterer Grenzwert des Sollbereichs	 Ultrasensitives Verfahren
 Entnahmedatum	 Männer, männlich	 Eindeutige Gerätekenung
 Gebrauchsanweisung beachten	 Hersteller	 Oberer Grenzwert des Sollbereichs
 Ausreichend für <n> Tests	 Negativkontrolle	 Fülllinie für Urin
 Inhalt der Packung	 Nicht steril	 Nur für die USA: In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.
 Kontrolle	 Patientennamen	 Verwendbar bis
 Herstellungsdatum	 Patienten-ID	
 Gerät für eine patientennahe Testung	 Hier abziehen	
 Gerät für Selbsttests	 Positivkontrolle	
	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion	

Technischer Support

Für technischen Support wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Herstellung und Import

Tabelle 42 Herstellung und Import



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

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

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

Copyright

©2022 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Literatur

1. American Academy of HIV Medicine. *Fundamentals of HIV Medicine for the HIV Specialist*. Washington, D.C.: American Academy of HIV Medicine, 2007.
2. UNAIDS. Global AIDS Update. Available at: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. Accessed December 6, 2020.
3. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1922-6. PMID: 7902536.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:780-7. PMID: 21367732.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed December 6, 2020.
6. Gökengin D, Geretti AM, Begovac J, et al. 2014 European Guideline on HIV testing. *Int J STD AIDS*. 2014;25:695-704. PMID: 24759563.
7. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, et al. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S17-22. PMID: 21981983.
8. O'Brien M, Markowitz M. Should we treat acute HIV infection? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9:101-10. PMID: 22415472.
9. Branson BM, Mermin J. Establishing the diagnosis of HIV infection: new tests and a new algorithm for the United States. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S3-4. PMID: 21993308.
10. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1943-54. PMID: 21591946.
11. World Health Organization. WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. Available at: <https://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>. Accessed December 6, 2020.
12. Wittek M, Stürmer M, Doerr HW, Berger A. Molecular assays for monitoring HIV infection and antiretroviral therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2007;7:237-46. PMID: 17489731.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF>. Accessed December 2, 2020.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed December 2, 2020.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht	
Doc Rev. 3.0 09/2022	<p>Auf der Titelseite sowie in Tabelle 2 und Tabelle 3 wurden die Bestellnummern für die Kontrollkits hinzugefügt.</p> <p>Der Abschnitt Marken und Patente einschließlich des darin enthaltenen Links wurde aktualisiert.</p> <p>Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.</p>