



Rx Only

cobas[®] HCV

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

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] HCV P/N: 09040765190

Zur Verwendung auf dem cobas[®] 5800 System

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit P/N: 09040773190

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

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

cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit P/N: 06997767190 oder
P/N: 09040773190

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

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	5
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	5
Reagenzien und Materialien	8
cobas® HCV-Reagenzien und Kontrollen.....	8
cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung	11
Lagerungsbedingungen für Reagenzien	12
Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System	12
Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systems	13
Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System	14
Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems	14
Benötigte Geräte und Software.....	15
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	16
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	16
Umgang mit Reagenzien	17
Gute Laborpraxis.....	17
Entnahme, Transport und Lagerung von Proben	18
Proben.....	18
Gebrauchsanweisung	19
Hinweise zum Verfahren	19
Durchführung des cobas® HCV-Tests auf dem cobas® 5800 System.....	20
Durchführung des cobas® HCV-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems.....	21

Ergebnisse	22
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas ® 5800 System.....	22
Kontrollergebnisse auf dem cobas ® 5800 System	22
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas ® 6800/8800 Systems.....	22
Kontroll-Flags auf den cobas ® 6800/8800 Systems.....	23
Interpretation der Ergebnisse	24
Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas ® 5800 System.....	24
Interpretation der Ergebnisse auf den cobas ® 6800/8800 Systems	25
Verfahrenseinschränkungen.....	25
Nichtklinische Leistungsmerkmale	25
Wichtige Leistungsmerkmale zu den cobas ® 6800/8800 Systems.....	25
Nachweisgrenze (LoD).....	25
Linearer Bereich.....	28
Laborinterne Präzision.....	30
Genotypverifizierung	33
Spezifität.....	35
Analytische Spezifität	35
Analytische Spezifität – Störsubstanzen	36
Korrelation der Methoden.....	38
Äquivalenzerhebung: EDTA-Plasma gegen Serum	39
Gesamtsystemausfall	39
Kreuzkontamination	39

Klinische Leistungsmerkmale	40
Charge-zu-Charge-Variabilität und Reproduzierbarkeit	40
Charge-zu-Charge-Variabilität	40
Reproduzierbarkeit	43
Vergleich zwischen dem cobas ® 6800 und dem cobas ® 8800 System – Charge-zu-Charge-Variabilität und Reproduzierbarkeit.....	45
Klinischer Nutzen.....	45
Vorhersage des Ansprechens auf die antivirale Therapie.....	47
Vergleich zwischen dem cobas ® 6800 und dem cobas ® 8800 System – Klinischer Nutzen ...	49
Diagnostischer Nutzen.....	50
Kreuzreaktivität bei Studienteilnehmern mit einer nicht HCV-bedingten Lebererkrankung.....	51
Vergleich zwischen dem cobas ® 6800 und dem cobas ® 8800 System – Diagnose.....	54
Schlussfolgerung.....	54
Systemäquivalenz und -vergleich.....	55
Weitere Informationen	55
Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests	55
Symbole	56
Technischer Support.....	57
Herstellung und Import	57
Marken und Patente.....	57
Copyright.....	57
Literatur	58
Dokumentversion.....	60

Verwendungszweck

Der **cobas**® HCV-Test ist ein *in-vitro*-Nukleinsäure-Amplifikationstest, der sowohl zur Detektion als auch zur quantitativen Bestimmung von Hepatitis-C-(HCV-)RNA der Genotypen 1 bis 6 in humanem EDTA-Plasma oder Serum von HCV-infizierten Personen vorgesehen ist.

cobas® HCV ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von HCV-Infektionen in den folgenden Gruppen vorgesehen: Personen mit Evidenz einer Lebererkrankung und HCV-Antikörpern, Personen mit Verdacht auf eine aktive Infektion und HCV-Antikörper-Evidenz und Personen mit HCV-Antikörper-Evidenz, bei denen das Risiko einer HCV-Infektion besteht. Die Detektion von HCV-RNA weist auf ein replizierendes Virus hin und ist daher ein Nachweis für eine aktive Infektion.

Der Test ist in Verbindung mit dem klinischen Bild und weiteren Labormarkern einer HCV-Infektion für das Management von Patienten mit chronischer HCV-Infektion bestimmt. Mit dem Test kann die Wahrscheinlichkeit eines anhaltenden virologischen Ansprechens (*Sustained Virologic Response*, SVR) zu einem frühen Zeitpunkt der antiviralen Therapie vorhergesagt und das virologische Ansprechen auf eine antivirale Behandlung anhand der Veränderungen der HCV-RNA-Konzentration im Serum oder EDTA-Plasma beurteilt werden (*Response-Guided Therapy*, RGT). Die Ergebnisse müssen im Kontext aller relevanten klinischen Befunde und Laborwerte interpretiert werden.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) gilt als der primär verantwortliche Erreger bei 90–95 % aller Fälle von Posttransfusionshepatitis.¹⁻⁴ HCV ist ein einzelsträngiges Plus-Strang-RNA-Virus, dessen Genom sich aus etwa 9500 Nukleotiden zusammensetzt, die für 3000 Aminosäuren kodieren. HCV ist ein hämatogenes Virus, das über Blut und Blutprodukte übertragen werden kann. Der weit verbreitete Einsatz von HCV-Blutscreeningtests hat das Risiko transfusionsbedingter Hepatitis deutlich reduziert. Die Inzidenz von HCV-Infektionen ist bei intravenösem Drogenmissbrauch am höchsten und bei sonstiger perkutaner Exposition etwas geringer.⁴

Die Quantifizierung der HCV-RNA zur Ermittlung der Viruslast bei Baseline und zur Behandlungsüberwachung gilt als geeignetes Mittel, um die Wirksamkeit der antiviralen Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (pegIFN/RBV) zu belegen.⁵⁻⁹ In den Leitlinien für das Management und die Behandlung von HCV^{10,11} werden quantitative HCV-RNA-Tests vor Beginn der antiviralen Therapie, zu bestimmten Zeitpunkten während der Therapie (Response-gesteuerte Therapie, RGT) sowie frühestens 12 Wochen nach Behandlungsende empfohlen.

Behandlungsziel ist die mit einem sensitiven Test nachweisbare Abwesenheit von HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende, da dies darauf schließen lässt, dass ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR, Sustained Virologic Response) erzielt wurde.¹⁰

Die Bestimmung der viralen Kinetik während der Therapie wird auch zur individuellen Anpassung der Therapiedauer bei Anwendung von in jüngerer Zeit neu zugelassenen direkt wirksamen antiviralen Wirkstoffen, den Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir, eingesetzt.¹²⁻¹⁵

Nutzen von HCV-Tests

Trotz der sehr dynamischen und gut gefüllten Drug-Discovery-Pipeline für weitere HCV-Therapien bleibt die Überwachung der Viruslast der Labortest der Wahl, um zu bestätigen, dass der Einsatz direkt wirksamer antiviraler Wirkstoffe, beispielsweise Proteaseinhibitoren der zweiten Generation, nukleosidische Inhibitoren der HCV-Polymerase und andere antivirale Wirkmechanismen, zu einem SVR geführt hat.¹⁶⁻¹⁹

Der **cobas**® HCV-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems ist ein Test zur quantitativen Bestimmung von HCV-RNA und viraler Kinetik zum Einsatz in Laboren, die an klinischen Studien mitwirken oder die routinemäßige Behandlung von HCV-Patienten in der klinischen Praxis unterstützen.

Erklärung des Tests

Der **cobas**® HCV-Test ist ein quantitativer Test zur Verwendung auf dem **cobas**® 5800 System, dem **cobas**® 6800 System oder dem **cobas**® 8800 System. Der **cobas**® HCV-Test ermöglicht den Nachweis und die quantitative Bestimmung von HCV-RNA in EDTA-Plasma oder Serum von infizierten Patienten. Anhand von zwei Sonden werden die Genotypen 1 bis 6 nachgewiesen und quantifiziert, nicht jedoch differenziert. Zur quantitativen Bestimmung der Viruslast dient ein nicht aus HCV stammender Armored-RNA-Quantifizierungsstandard (RNA-QS), der bei der Probenvorbereitung jeder Probe zugegeben wird. Der RNA-QS fungiert auch als interne Kontrolle, mit der der gesamte Prozess der Probenvorbereitung und PCR-Amplifikation überwacht wird. Zusätzlich kommen bei dem Test drei externe Kontrollen zum Einsatz: eine Positivkontrolle mit hohem Titer, eine Positivkontrolle mit niedrigem Titer und eine Negativkontrolle. Die hoch positiven und niedrig positiven externen Kontrollen werden durch Verdünnung einer Stammlösung mit einem Titer hergestellt, der auf den internationalen WHO-Standard für HCV rückführbar ist. Jede Charge des Amplifikations-/Detektions-Kits ist so kalibriert, dass sie auf den internationalen WHO-Standard für HCV rückführbar ist.

Testprinzipien

Der **cobas**® HCV-Test 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 automatisierte Datenverwaltung erfolgt über die Software des **cobas**® 5800 Systems oder der **cobas**® 6800/8800 Systems, die die Ergebnisse aller Tests als „nicht nachgewiesen“, „unter unterer Quantifizierungsgrenze“, „über oberer Quantifizierungsgrenze“ oder „HCV-RNA nachgewiesen“ einstuft. Im letzteren Fall liegt das Ergebnis im linearen Bereich von „untere Quantifizierungsgrenze < x < obere Quantifizierungsgrenze“. Die Ergebnisse können direkt am Bildschirm des Systems eingesehen, exportiert oder in PDF-Form als Bericht ausgedruckt werden.

In der Patientenprobe enthaltene Nukleinsäure, externe Kontrollen und hinzugegebene RNA-QS-Moleküle werden gleichzeitig extrahiert. Die viralen Nukleinsäuren werden 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 Waschreagenzschritte entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glaspartikeln gelöst.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure aus der Patientenprobe werden virusspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die aus hochkonservierten Regionen des HCV-Genoms ausgewählt wurden. Zur selektiven Amplifikation des RNA-QS werden speziell ausgewählte, sequenzspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die

keine Homologien mit dem HCV-Genom aufweisen. Für die reverse Transkription und die PCR-Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt. Die Ziel- und RNA-QS-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.²⁰⁻²² Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikat aus vorherigen PCR-Läufen werden im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Gemisch enthaltene Enzym AmpErase eliminiert. Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht eliminiert, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Der **cobas**® HCV-Master-Mix enthält zwei Detektionssonden, die für die HCV-Zielsequenzen spezifisch sind (sog. „Dual Probe“-Prinzip), und eine, die für den RNA-QS spezifisch ist. Die Sonden sind mit zielspezifischen fluoreszierenden Reporterfarbstoffen markiert, die den gleichzeitigen Nachweis der HCV-Zielsequenz und des RNA-QS in zwei verschiedenen Zielkanälen ermöglichen.^{23, 24} Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielsequenz gebundenen Sonde wird durch einen Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikationsschritts werden die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates hybridisiert und durch die 5'-3'-Nukleaseaktivität der DNA-Polymerase gespalten. Dadurch kommt es zur Trennung der Reporter-Farbstoffe und des Quencher-Farbstoffs, 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 den RNA-QS repräsentieren.

Reagenzien und Materialien

cobas® HCV-Reagenzien und Kontrollen

Sämtliche ungeöffnete Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 4 empfohlen gelagert werden.

Tabelle 1 cobas® HCV

cobas® HCV

Bei 2–8 °C lagern.

Kassette mit 192 Tests (P/N 09040765190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 192 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Kann allergische Reaktionen hervorrufen. Enthält: Subtilisin, 9014-01-1	22,3 ml
RNA-Quantifizierungsstandard (RNA-QS)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % nicht aus HCV stammendes Armored-RNA-Konstrukt mit primer- und sondenspezifischen Primer-Sequenzregionen (nicht-infektiöse RNA in MS2-Bakteriophage), < 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
HCV-Master-Mix-Reagenz 2 (HCV MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, 18 % Dimethylsulfoxid, Glycerin, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP und dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-HCV-Primer, < 0,01 % Quantifizierungsstandard-Forward- und -Reverse-Primer, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte, für HCV bzw. den HCV-Quantifizierungsstandard spezifische Oligonukleotidsonden, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer, < 0,01 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,1 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	9,7 ml

Tabelle 2 cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**

Bei 2–8 °C lagern.

Zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System (P/N 09040773190)

Zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems (P/N 06997767190 und P/N 09040773190)

Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
Niedrig positive HBV/HCV/HIV-1-Kontrolle (HBV/HCV/HIV-1 L(+))C)	< 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte Armored-RNA der HIV-1 Gruppe M, < 0,001 % in Lambda-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Plasmid-)HBV-DNA, < 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) HCV-RNA; Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBc-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p>WARNUNG</p> <p>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).</p>
Hoch positive HBV/HCV/HIV-1-Kontrolle (HBV/HCV/HIV-1 H(+))C)	< 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1-Gruppe M mit hohem Titer, < 0,001 % in Lambda-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Plasmid-)HBV-DNA, < 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) HCV-RNA; Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBc-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	5,2 ml (8 × 0,65 ml)	  <p>WARNUNG</p> <p>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).</p>

* 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 HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBe-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA 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. 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 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® HCV-Testkits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 9).

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

*** Gefährliche Substanz

Lagerungsbedingungen für Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien, die sich nicht im cobas® 5800 System oder den cobas® 6800/8800 Systems befinden, bei der in Tabelle 5 angegebenen Temperatur lagern.

Tabelle 5 Reagenzlagerung (wenn sich das Reagenz nicht im System befindet)

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® HCV	2–8 °C
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	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 6 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 6 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die vom cobas® 5800 System geprüft werden.

Tabelle 6 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® HCV – 192	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 36 Tage*
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 36 Tage*
cobas® NHP Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	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

^a Reagenzien für den Einmalgebrauch

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

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 7 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 7 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden.

Tabelle 7 Bedingungen für die 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® HCV	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 40 Stunden
cobas® HBV/HCV/HIV-1 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 Reagenzien für den Einmalgebrauch

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

Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System

Tabelle 8 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 9 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

Benötigte Geräte und Software

Die **cobas**® 5800 Systemsoftware und das **cobas**® HCV-Analysepaket für das **cobas**® 5800 System müssen 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 Software der **cobas**® 6800/8800 Systems und das **cobas**® HCV-Analysepaket für die **cobas**® 6800/8800 Systems müssen auf dem/den Gerät(en) installiert werden. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems.

Tabelle 10 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
Probenzufuhrmodul	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.
- Der **cobas**® HCV-Test wurde nicht zur Verwendung als Screening-Test für das Vorliegen von HCV in Blut oder Blutprodukten evaluiert.
- 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.^{25,26} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas**® HCV-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, betroffenes Areal unverzüglich mit einer frisch zubereiteten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen) desinfizieren oder die jeweiligen Laborverfahren beachten.
- Das **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 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 HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg und HBc-Antikörper. Bei der Untersuchung dieses normalen Humanplasmas konnte mit PCR-Methoden keine HIV-1-RNA (Gruppen M und O), HIV-2-RNA, HCV-RNA oder HBV-DNA 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.**
- 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.
- Das Probeninputvolumen von 200 µl nicht verwenden, wenn zu erwarten ist, dass die Viruslast unter 100 IE/ml liegt.
- 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.
- Alle Reagenzkassetten, Verdünnungslösungen, Lyse-Reagenzien und Waschreagenzien vor der Verwendung visuell auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.
- **cobas omni** Lysis Reagent enthält 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®** HCV-Kits, **cobas omni** MGP Reagent und **cobas omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsstoff. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit 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 enthält Guanidinthiocyanat und darf nicht in Kontakt mit Natriumhypochlorit-Lösung (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®** HCV-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.

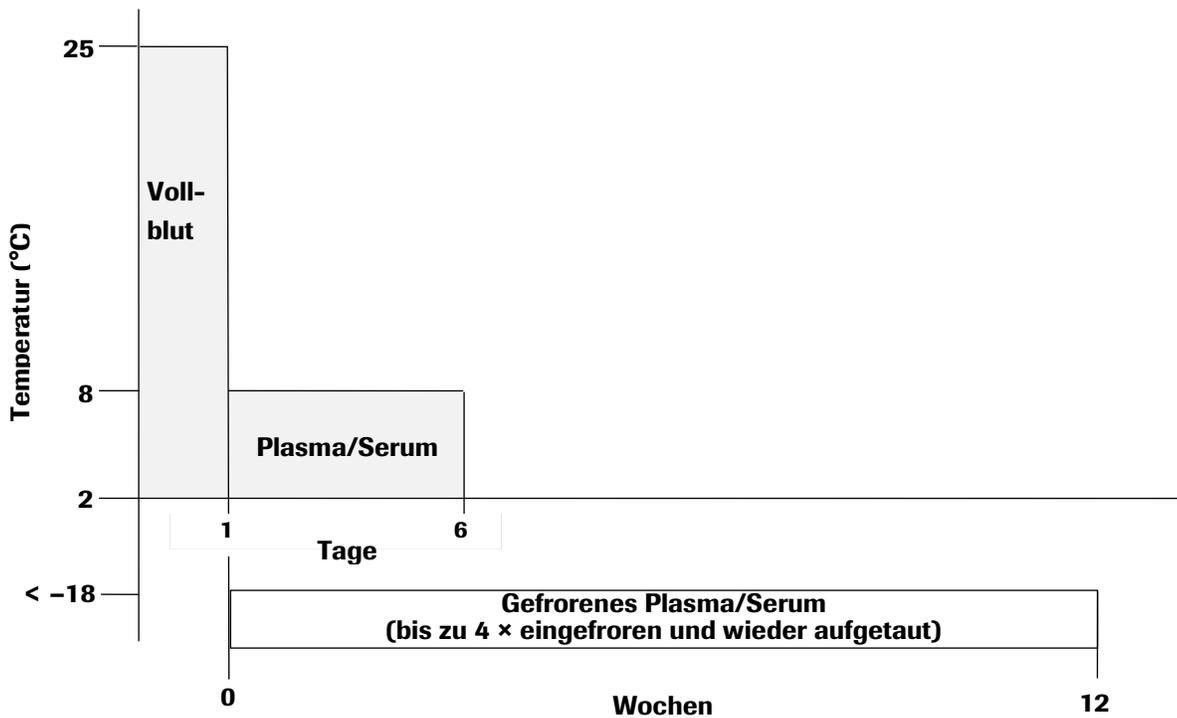
Bei Verwendung gefrorener Proben in Sekundärrohrchen die Proben bei Zimmertemperatur (15–30 °C) vollständig auftauen lassen, kurz mischen (z. B. 3 bis 5 Sekunden im Vortexer) und anschließend zentrifugieren, um das gesamte Probenvolumen am Röhrchenboden zu sammeln.

Proben

Das Blut 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 in Sekundärrohrchen bei 2–8 °C maximal 6 Tage oder bei ≤ -18 °C maximal 12 Wochen gelagert werden. Die Langzeitlagerung sollte bei ≤ -60 °C erfolgen.
- Plasma- und Serumproben dürfen viermal bei ≤ -18 °C eingefroren und wieder aufgetaut werden.
- Sicherstellen, dass ausreichend Vollblut gesammelt wird, um das bevorzugte Verarbeitungsvolumen von 500 μ l EDTA-Plasma oder Serum (bei einer Mindest-Gesamtprobenmenge von 650 μ l) verwenden zu können.
- 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.

Abbildung 1 Lagerbedingungen für Proben



Gebrauchsanweisung

Hinweise zum Verfahren

- Die **cobas®** HCV-Testreagenzien, das **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, das **cobas®** NHP Negative Control Kit und die **cobas omni** Reagenzien 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.

Durchführung des cobas® HCV-Tests auf dem cobas® 5800 System

Zur Durchführung des cobas® HCV-Tests ist ein Probenvolumen von 350 µl (beim Arbeitsablauf mit 200 µl Probe) bzw. 650 µl (beim Arbeitsablauf mit 500 µl Probe) erforderlich. Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch des cobas® 5800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 2 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

- **Hinweis: Den Workflow mit 200 µl Probe nicht verwenden, wenn zu erwarten ist, dass die Viruslast ≤ 100 IE/ml ist. Es sollte ausreichend Blut gesammelt werden, um das bevorzugte Verarbeitungsvolumen von 500 µl EDTA-Plasma oder Serum (bei einer Mindest-Gesamtprobenmenge von 650 µl) verwenden zu können.**

Abbildung 2 cobas® HCV-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® HCV-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems

Zur Durchführung des cobas® HCV-Tests ist ein Probenvolumen von 350 µl (beim Arbeitsablauf mit 200 µl Probe) bzw. 650 µl (beim Arbeitsablauf mit 500 µl Probe) erforderlich. Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung und/oder im Benutzerhandbuch der cobas® 6800/8800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 3 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

- **Hinweis: Den Workflow mit 200 µl Probe nicht verwenden, wenn zu erwarten ist, dass die Viruslast ≤ 100 IE/ml ist. Es sollte ausreichend Blut gesammelt werden, um das bevorzugte Verarbeitungsvolumen von 500 µl EDTA-Plasma oder Serum (bei einer Mindest-Gesamtprobenmenge von 650 µl) verwenden zu können.**

Abbildung 3 cobas® HCV-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. • Lyse-reagenz 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. 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 dienen zur automatischen Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration in Proben und Kontrollen. Die HCV-RNA-Konzentration wird in internationalen Einheiten pro Milliliter (IE/ml) angegeben.

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

- Mindestens alle 72 Stunden oder mit jeder neuen Kitcharge werden eine Negativkontrolle [(-) C] sowie zwei Positivkontrollen, eine niedrig positive [HCV L(+)C] und eine hoch positive [HCV H(+)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 Systemsoftware 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 wurden, d. h. weder für die Negativkontrolle noch für die beiden Positivkontrollen HCV L(+)C und HCV H(+)C. In der Ergebnisübersicht werden die Negativkontrolle als (-) C und die schwach und hoch positiven Kontrollen als HxV L(+)C bzw. HxV H(+)C dargestellt.

Die **cobas**® 5800 Software markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- und 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 auf den **cobas**® 6800/8800 Systems verarbeiteten Batch werden eine Negativkontrolle [(-) C] sowie zwei Positivkontrollen, eine niedrig positive [HCV L(+)C] und eine hoch positive [HCV H(+)C] mitgeführt.
- Die jeweilige **cobas**® 6800/8800 Systemsoftware und/oder die Berichte 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 wurden, d. h. weder für die Negativkontrolle noch für die beiden Positivkontrollen HCV L(+)C und HCV H(+)C. In der Ergebnisübersicht werden die Negativkontrolle als (-) C und die schwach und hoch positiven Kontrollen als HxV L(+)C bzw. HxV H(+)C dargestellt.

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

Kontroll-Flags auf den **cobas**® 6800/8800 Systems

Tabelle 11 Kontroll-Flags für Negativ- und Positivkontrollen

Negativkontrolle	Flag	Ergebnis	Interpretation
(-) C	Q02 (Kontrollbatch fehlerhaft)	Ungültig	Ungültiges Ergebnis oder der errechnete Titer für die Negativkontrolle ist nicht negativ.
Positivkontrolle	Flag	Ergebnis	Interpretation
HxV L(+)C	Q02 (Kontrollbatch fehlerhaft)	Ungültig	Ungültiges Ergebnis oder der errechnete Titerwert für die niedrig positive Kontrolle liegt nicht im Sollbereich.
HxV H(+)C	Q02 (Kontrollbatch fehlerhaft)	Ungültig	Ungültiges Ergebnis oder der errechnete Titerwert für die hoch positive Kontrolle liegt nicht im Sollbereich.

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

In der **cobas**® 6800/8800 Systemsoftware steht HxV L(+)C für die **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 niedrig positive Kontrolle und HxV H(+)C für die **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 hoch positive Kontrolle.

Interpretation der Ergebnisse

Bei gültigen Kontroll-Batches die einzelnen Proben in der Software des **cobas**® 5800 Systems und der **cobas**® 6800/8800 Systems und/oder in den Berichten auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Probenergebnisse enthalten.

Tabelle 12 Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Zielsequenzen

Ergebnisse	Interpretation
Target Not Detected	HCV-RNA nicht nachgewiesen. Ergebnisse als „HCV nicht nachgewiesen“ angeben.
< Titer Min	Der errechnete Titer liegt unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze des Tests. Ergebnisse als „HCV nachgewiesen, unter (Titer min)“ angeben. Titer min = 15 IE/ml (500 µl) Titer min = 40 IE/ml (200 µl)
Titer	Der errechnete Titer liegt innerhalb des linearen Bereichs des Tests, d. h. er ist größer oder gleich Titer Min und kleiner oder gleich Titer Max. Ergebnisse als „(Titer) von HCV nachgewiesen“ angeben.
> Titer Max ^a	Der errechnete Titer liegt über der oberen Quantifizierungsgrenze des Tests. Ergebnisse als „HCV nachgewiesen, über (Titer max)“ angeben. Titer max = 1,00E+08 IE/ml (500 µl und 200 µl)

^a Das Probenergebnis „> Titer Max“ bezieht sich auf HCV-positive Proben, bei denen HCV mit einem Titer über der oberen Quantifizierungsgrenze nachgewiesen wurde. Wenn quantitative Ergebnisse gewünscht werden, die ursprüngliche Probe je nach Probenmaterial mit HCV-negativem EDTA-Plasma oder Serum verdünnen und den Test wiederholen. Das dabei ermittelte Ergebnis mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren.

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 Software und/oder im Bericht auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- 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 12 oben 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.

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:

- Die Proben werden in der Spalte „Gültig“ mit „Ja“ gekennzeichnet, wenn für alle angeforderten Zielregionen gültige Ergebnisse erhalten wurden. Die Proben werden in der Spalte „Gültig“ mit „Nein“ gekennzeichnet, wenn ggf. zusätzliche Interpretationen und Maßnahmen erforderlich sind.
- Die Ergebniswerte zu den einzelnen Zielsequenzen einer Probe sind wie in Tabelle 12 oben dargestellt zu interpretieren.

Verfahrenseinschränkungen

- Der cobas® HCV-Test ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, cobas® NHP Negative Control Kit, cobas omni MGP Reagent, cobas omni Lysis Reagent, cobas omni Specimen Diluent und cobas omni Wash Reagent auf cobas® 5800/6800/8800 Systems validiert.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen von der sachgemäßen Gewinnung, Lagerung und Bearbeitung der Proben ab.
- Dieser Test wurde ausschließlich für die Verwendung mit EDTA-Plasma und Serum validiert. Wenn andere Probenmaterialien getestet werden, können falsche Ergebnisse erzielt werden.
- Die HCV-RNA-Quantifizierung hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Virenpartikel ab und kann durch das Probenentnahmeverfahren, patientenbezogene Faktoren (d. h. Alter, Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium beeinflusst werden.
- Mutationen in den hochkonservierten Regionen des viralen Genoms, das durch den cobas® HCV-Test abgedeckt wird, treten zwar selten auf, können jedoch die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Unterquantifizierung oder 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.
- Der cobas® HCV-Test ist nicht zur Verwendung als Screening-Test für das Vorliegen von HCV in Blut oder Blutprodukten vorgesehen.

Nichtklinische Leistungsmerkmale

Wichtige Leistungsmerkmale zu den cobas® 6800/8800 Systems

Nachweisgrenze (LoD)

Internationaler WHO-Standard

Die Nachweisgrenze des cobas® HCV-Tests wurde durch Analyse von Reihenverdünnungen des internationalen WHO-Standards für HCV-RNA für auf Nukleinsäure-Amplifikationstechniken basierende Tests (4th WHO International Standard) des Genotyps 1a (vom NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control) bereitgestellt) in HCV-negativem humanem EDTA-Plasma und Serum mit Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl und 200 µl bestimmt. Für die Verarbeitung auf cobas® 6800/8800 Systems waren mindestens 650 µl bzw. 350 µl Probe erforderlich. Panels mit sechs Konzentrationen plus Negativprobe für das Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl und sieben Konzentrationen für das

Probenverarbeitungsvolumen von 200 µl wurden mit drei Chargen von **cobas**® HCV-Testreagenzien an mehreren Tagen mit mehreren Läufen, Anwendern und Geräten getestet.

Die Ergebnisse für EDTA-Plasma und Serum aus beiden Probenverarbeitungsvolumen sind in Tabelle 13 bis Tabelle 16 dargestellt. Für das Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl wurde ermittelt, dass der **cobas**® HCV-Test HCV-RNA in EDTA-Plasma in einer Konzentration von 8,46 IE/ml mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 7,50–9,79 IE/ml und in Serum in einer Konzentration von 9,61 IE/ml mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 8,70–10,95 IE/ml nachweist. Für das Probenverarbeitungsvolumen von 200 µl wurde ermittelt, dass der **cobas**® HCV-Test HCV-RNA in EDTA-Plasma in einer Konzentration von 24,93 IE/ml mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 22,51–28,35 IE/ml und in Serum in einer Konzentration von 33,25 IE/ml mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 29,94–37,94 IE/ml nachweist. Die Differenz zwischen EDTA-Plasma und Serum bei Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl und 200 µl war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 13 Nachweisgrenze in EDTA-Plasma (500 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HCV-RNA, IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in %
30	189	189	100,00
20	188	186	98,94
15	189	187	98,94
10	189	183	96,83
8	188	182	96,81
5	188	155	82,45
0	189	1*	0,53
LoD gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote		8,46 IE/ml 95 %-Konfidenzintervall: 7,50–9,79 IE/ml	

* Durch andere Analysemethoden als negativ bestätigte Proben.

Tabelle 14 Nachweisgrenze in Serum (500 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HCV-RNA, IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in %
30	188	187	99,47
20	189	189	100,00
15	189	187	98,94
10	189	184	97,35
8	189	171	90,48
5	189	141	74,60
0	189	0	0,00
LoD gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote		9,61 IE/ml 95 %-Konfidenzintervall: 8,70–10,95 IE/ml	

Tabelle 15 Nachweisgrenze in EDTA-Plasma (200 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HCV-RNA, IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in %
80	189	189	100,00
60	189	189	100,00
50	188	187	99,47
40	189	185	97,88
25	189	179	94,71
20	189	177	93,65
12	188	136	72,34
0	189	1*	0,53
LoD gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote		24,93 IE/ml 95 %-Konfidenzintervall: 22,51–28,35 IE/ml	

* Durch andere Analysemethoden als negativ bestätigte Proben.

Tabelle 16 Nachweisgrenze in Serum (200 µl)

Ausgangstiterkonzentration (HCV-RNA, IE/ml)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in %
80	189	189	100,00
60	189	188	99,47
50	189	186	98,41
40	189	184	97,35
25	189	167	88,36
20	189	156	82,54
12	189	125	66,14
0	189	0	0,00
LoD gemäß PROBIT bei 95 % Trefferquote		33,25 IE/ml 95 %-Konfidenzintervall: 29,94–37,94 IE/ml	

Linearer Bereich

Die Linearitätsstudie zum **cobas® HCV-Test** wurde mit einer Verdünnungsreihe durchgeführt, deren 16 Panelproben den vorgesehenen linearen Bereich für den vorherrschenden Genotyp (GT 1) abdecken. Panelproben mit hohem Titer wurden aus einer Armored-RNA-Stammlösung (arRNA) mit hohem Titer hergestellt, während Panelproben mit niedrigem Titer aus klinischen Proben (KP) hergestellt wurden. Das Linearitäts-Panel war auf eine Titerüberlappung von ca. $2 \log_{10}$ zwischen den beiden Materialquellen ausgelegt. Der erwartete lineare Bereich des **cobas® HCV-Tests** reicht von der unteren Quantifizierungsgrenze (15 IE/ml bei 500 µl Verarbeitungsvolumen und 40 IE/ml bei 200 µl Verarbeitungsvolumen) bis zur oberen Quantifizierungsgrenze (1,00E+08 IE/ml bei beiden Verarbeitungsvolumen). Das Linearitäts-Panel war auf eine Spanne von 1 Konzentrationsstufe unter der unteren Quantifizierungsgrenze (z. B. 7,5 IE/ml) bis 1 Konzentrationsstufe über der oberen Quantifizierungsgrenze (z. B. 2,0E+08 IE/ml) und die Abdeckung medizinischer Entscheidungspunkte ausgelegt. Darüber hinaus war das Panel darauf ausgelegt, Schritte von $1,0 \log_{10}$ über den gesamten linearen Bereich teilweise zu unterstützen. Für jede Panelprobe wurde die Nennkonzentration in IE/ml sowie die Quelle der HCV-RNA angegeben.

Bei einem Verarbeitungsvolumen von 500 µl ist der **cobas® HCV-Test** für EDTA-Plasma und Serum im Bereich von 15 IE/ml bis 1,00E+08 IE/ml linear und zeigt eine absolute Abweichung von der nichtlinearen Regression von weniger als $\pm 0,24 \log_{10}$. Im gesamten linearen Bereich liegt die Genauigkeit des Tests innerhalb von $\pm 0,24 \log_{10}$.

Bei einem Verarbeitungsvolumen von 200 µl ist der **cobas® HCV-Test** für EDTA-Plasma und Serum im Bereich von 40 IE/ml bis 1,00E+08 IE/ml linear und zeigt eine absolute Abweichung von der nichtlinearen Regression von weniger als $\pm 0,24 \log_{10}$. Die Genauigkeit des Tests lag über den gesamten linearen Bereich innerhalb von $\pm 0,24 \log_{10}$ für Plasma und $\pm 0,27 \log_{10}$ für Serum.

Repräsentative Ergebnisse siehe Abbildung 4 bis Abbildung 7.

Abbildung 4 Linearität in EDTA-Plasma (500 µl)

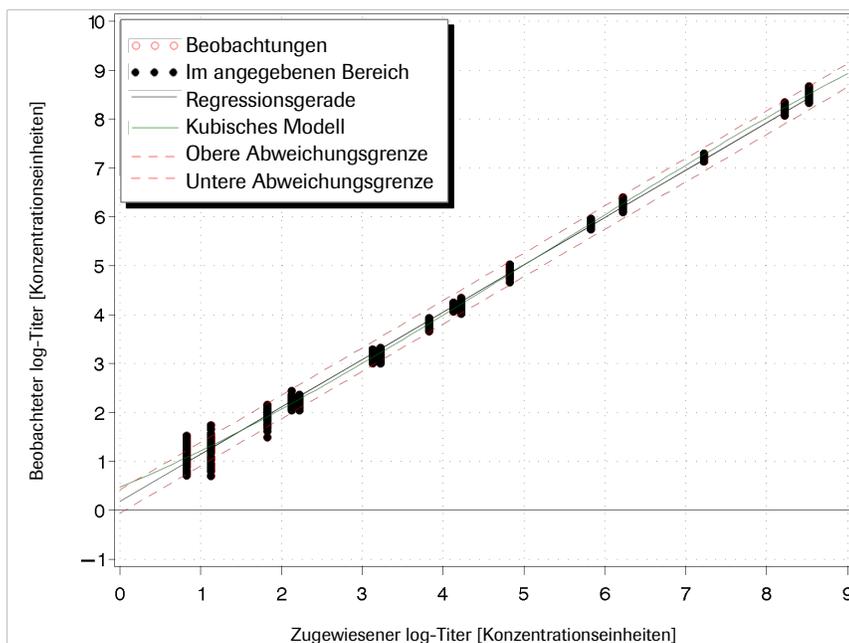


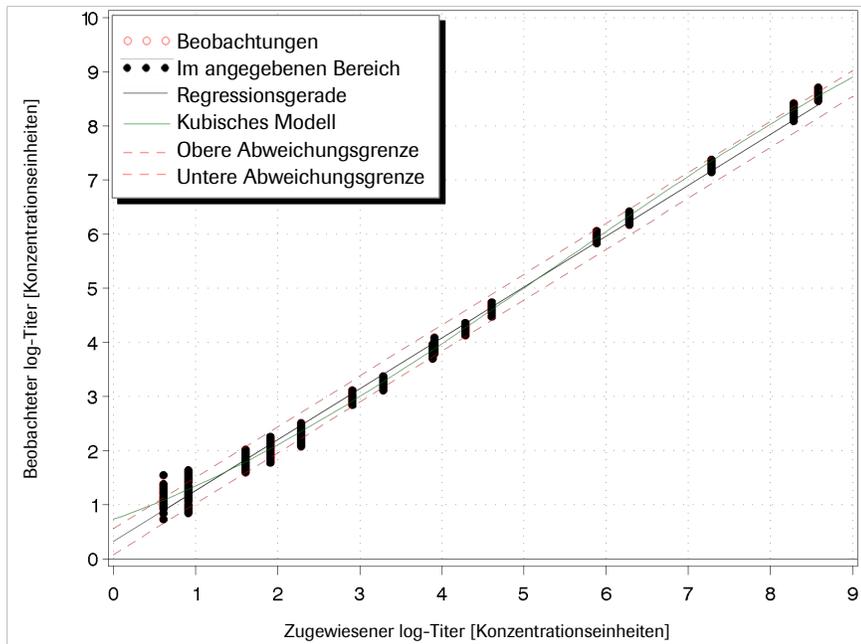
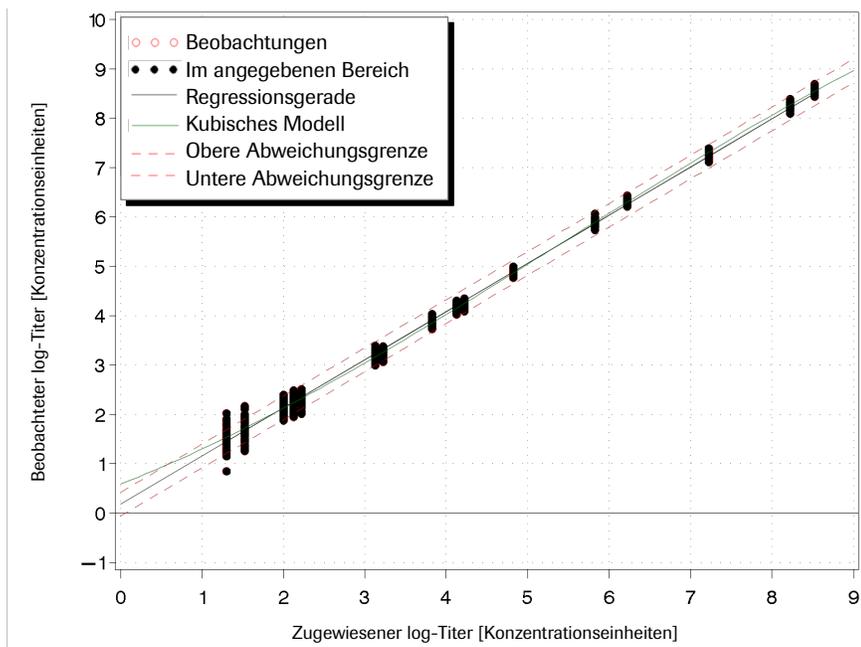
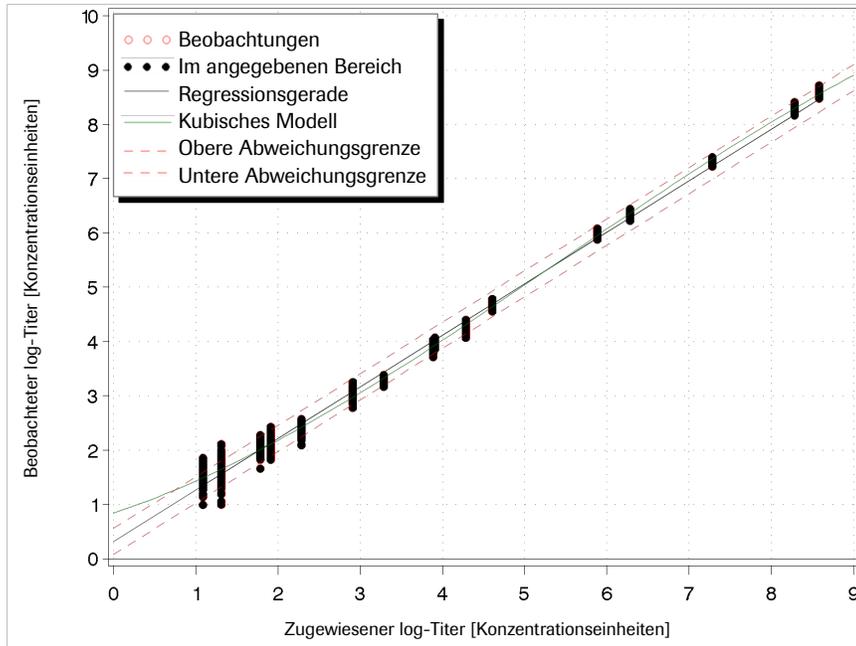
Abbildung 5 Linearität in Serum (500 µl)**Abbildung 6** Linearität in EDTA-Plasma (200 µl)

Abbildung 7 Linearität in Serum (200 µl)

Laborinterne Präzision

Zur Bestimmung der Präzision des **cobas**® HCV-Tests wurden serielle Verdünnungen von klinischen HCV-Proben (KP) des Genotyps 1 oder Armored-RNA-HCV in HCV-negativem EDTA-Plasma oder Serum analysiert. 13 Verdünnungsstufen in Plasma und 12 Verdünnungsstufen in Serum wurden in jeweils zwei Replikaten in zwei Läufen an 12 Tagen getestet, d. h. insgesamt 48 Replikate je Konzentration. Alle Proben durchliefen das gesamte **cobas**® HCV-Testverfahren auf vollautomatisierten **cobas**® 6800/8800 Systems. Die hier angegebene Präzision spiegelt daher alle Aspekte des Testverfahrens wider. Die Studie wurde mit drei Chargen von **cobas**® HCV-Testreagenzien durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 bis Tabelle 20 zusammengefasst.

Der **cobas**® HCV-Test zeigte eine hohe Präzision für drei getestete Reagenzchargen in einem Konzentrationsbereich von 1,00E+01 IE/ml bis 1,0E+07 IE/ml bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl und in einem Bereich von 2,50E+01 IE/ml bis 1,0E+07 IE/ml bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 200 µl.

Tabelle 17 Laborinterne Präzision des cobas® HCV-Tests (EDTA-Plasmaproben – 500 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	EDTA-Plasma			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,05	0,03	0,04
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,05	0,05	0,06	0,05
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,03	0,04	0,05	0,04
5,00E+04	6,69E+04	KP	0,08	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,04	0,05
1,00E+04	1,34E+04	KP	0,03	0,06	0,05	0,05
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+03	1,34E+03	KP	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,05	0,07	0,05	0,06
1,00E+02	1,34E+02	KP	0,06	0,09	0,05	0,07
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,06	0,06	0,08
5,00E+01	6,69E+01	KP	0,09	0,17	0,10	0,13
1,00E+01	1,34E+01	KP	0,26	0,21	0,13	0,21

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der log₁₀-Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Tabelle 18 Laborinterne Präzision des cobas® HCV-Tests (Serumproben – 500 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	Serum			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,03	0,07	0,04	0,05
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,03	0,07	0,03	0,05
5,00E+04	4,05E+04	KP	0,07	0,06	0,04	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,06	0,06	0,04	0,05
1,00E+04	8,11E+03	KP	0,05	0,06	0,04	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,08	0,04	0,06
1,00E+03	8,11E+02	KP	0,05	0,06	0,06	0,05
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,06	0,05	0,05	0,05
1,00E+02	8,11E+01	KP	0,10	0,18	0,10	0,13
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,07	0,08	0,09	0,08
5,00E+01	4,05E+01	KP	0,09	0,14	0,18	0,14

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der log₁₀-Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Tabelle 19 Laborinterne Präzision des cobas® HCV-Tests (EDTA-Plasma – 200 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	EDTA-Plasma			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,00E+07	1,67E+07	arRNA	0,04	0,06	0,05	0,05
1,00E+06	1,67E+06	arRNA	0,04	0,03	0,05	0,04
4,00E+05	6,69E+05	arRNA	0,04	0,06	0,03	0,04
5,00E+04	6,69E+04	KP	0,05	0,06	0,05	0,06
1,00E+04	1,67E+04	arRNA	0,05	0,05	0,05	0,05
1,00E+04	1,34E+04	KP	0,07	0,06	0,05	0,06
4,00E+03	6,69E+03	arRNA	0,05	0,06	0,05	0,05
1,00E+03	1,34E+03	KP	0,08	0,08	0,06	0,07
1,00E+03	1,67E+03	arRNA	0,04	0,07	0,05	0,05
1,00E+02	1,34E+02	KP	0,11	0,15	0,13	0,13
1,00E+02	1,67E+02	arRNA	0,10	0,10	0,13	0,11
7,50E+01	1,00E+02	KP	0,15	0,12	0,11	0,13
2,50E+01	3,34E+01	KP	0,19	0,20	0,22	0,21

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der log₁₀-Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Tabelle 20 Laborinterne Präzision des cobas® HCV-Tests (Serum – 200 µl Probenverarbeitungsvolumen)*

Nennkonzentration (IE/ml)	Zugewiesene Konzentration (IE/ml)	Ausgangsmaterial	Serum			
			Charge 1	Charge 2	Charge 3	Alle Chargen
			SD	SD	SD	SD gepoolt
1,00E+07	1,92E+07	arRNA	0,02	0,06	0,03	0,04
1,00E+06	1,92E+06	arRNA	0,03	0,06	0,04	0,04
4,00E+05	7,69E+05	arRNA	0,04	0,09	0,04	0,06
5,00E+04	4,05E+04	KP	0,05	0,06	0,06	0,06
1,00E+04	1,92E+04	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,06
1,00E+04	8,11E+03	KP	0,04	0,05	0,05	0,05
4,00E+03	7,69E+03	arRNA	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E+03	8,11E+02	KP	0,10	0,09	0,08	0,09
1,00E+03	1,92E+03	arRNA	0,05	0,07	0,04	0,05
1,00E+02	8,11E+01	KP	0,17	0,30	0,17	0,22
1,00E+02	1,92E+02	arRNA	0,13	0,13	0,09	0,12
7,50E+01	6,08E+01	KP	0,11	0,16	0,12	0,13

* Titerdaten werden als log-normalverteilt betrachtet und nach der log₁₀-Transformation analysiert. In den Spalten zur Standardabweichung (SD) sind die log-transformierten Gesamttiter für die drei Reagenzchargen angegeben.

Genotypverifizierung

Die Leistung des cobas® HCV-Tests für die verschiedenen HCV-Genotypen wurde wie folgt evaluiert:

- Bestimmung der Nachweisgrenze für die Genotypen 1b bis 6 bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl
- Bestimmung der Nachweisgrenze für die Genotypen 1b bis 6 bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 200 µl
- Verifizierung des linearen Bereichs für die Genotypen 2 bis 6

Nachweisgrenze für die Genotypen 1b bis 6

Zur Bestimmung der Nachweisgrenze des cobas® HCV-Tests für die Genotypen 1b bis 6 wurden serielle Verdünnungen jedes Genotyps in HCV-negativem humanem EDTA-Plasma und Serum jeweils mit einem Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl analysiert. Panels mit sechs Konzentrationen plus Negativprobe wurden mit drei Chargen von cobas® HCV-Testreagenzien an mehreren Tagen mit mehreren Läufen, Anwendern und Geräten getestet.

Die Ergebnisse für EDTA-Plasma und Serum bei einem Probenverarbeitungsvolumen von 500 µl sind in Tabelle 21 und Tabelle 22 dargestellt. Es wurde ermittelt, dass der cobas® HCV-Test alle HCV-Genotypen mit einer ähnlichen Nachweisgrenze wie derjenigen des HCV-Genotyps 1a nachweist.

Tabelle 21 Nachweisgrenze für HCV-RNA-Genotypen in EDTA-Plasma (500 µl)

Genotyp	LoD von 95 % durch Probit-Analyse	95 %-Konfidenzintervall
GT 1b	11,32 IE/ml	9,72–14,52 IE/ml
GT 2	9,10 IE/ml	7,83–11,80 IE/ml
GT 3	8,68 IE/ml	7,30–11,51 IE/ml
GT 4	12,78 IE/ml	10,69–17,20 IE/ml
GT 5	11,63 IE/ml	9,66–15,98 IE/ml
GT 6	12,58 IE/ml	9,78–20,10 IE/ml

Tabelle 22 Nachweisgrenze für HCV-RNA-Genotypen in Serum (500 µl)

Genotyp	LoD von 95 % durch Probit-Analyse	95 %-Konfidenzintervall
GT 1b	15,24 IE/ml	12,40–21,58 IE/ml
GT 2	12,51 IE/ml	10,25–17,63 IE/ml
GT 3	7,21 IE/ml	6,10–9,50 IE/ml
GT 4	11,62 IE/ml	9,92–15,02 IE/ml
GT 5	13,06 IE/ml	10,64–18,68 IE/ml
GT 6	11,15 IE/ml	9,54–14,40 IE/ml

Bestimmung der Nachweisgrenze für die Genotypen 1b bis 6

Klinische HCV-RNA-Proben für sechs verschiedene Genotypen (1b, 2, 3, 4, 5, 6) wurden in EDTA-Plasma und Serum auf drei verschiedene Konzentrationsstufen verdünnt. Die Trefferquote wurde mit 63 Replikaten je Konzentration bestimmt. Die Tests wurden mit drei Chargen von cobas® HCV-Reagenzien durchgeführt. Die Ergebnisse für 200 µl EDTA-Plasma und Serum sind in Tabelle 23 und Tabelle 24 dargestellt. Diese Ergebnisse belegen, dass der cobas® HCV-Test HCV-RNA der sechs verschiedenen Genotypen in Konzentrationen von 33 IE/ml mit einer Trefferquote von $\geq 90,5$ % nachweist, wobei das obere einseitige 95-%-Konfidenzintervall bei $\geq 95,8$ % liegt.

Tabelle 23 Verifizierung der Nachweisgrenze für HCV-RNA-Genotypen in EDTA-Plasma (200 µl)

Genotyp	17,5 IE/ml			33 IE/ml			50 IE/ml		
	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in % (95-%-KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in % (95-%-KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in % (95-%-KI*)
1b	63	50	79,4	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	51	81,0	63	62	98,4	63	62	98,4
3	63	56	89,0	63	58	92,1	63	63	100,0
4	63	54	85,7	63	57	90,5	63	63	100,0
5	63	57	90,5	63	61	96,8	63	63	100,0
6	63	47	74,6	63	57	90,5	63	62	98,4

* Oberes einseitiges 95-%-Konfidenzintervall

Tabelle 24 Verifizierung der Nachweisgrenze für HCV-RNA-Genotypen in Serum (200 µl)

Genotyp	17,5 IE/ml			33 IE/ml			50 IE/ml		
	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in % (95-%-KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in % (95-%-KI*)	Anzahl der gültigen Replikate	Anzahl positiver Replikate	Trefferquote in % (95-%-KI*)
1b	63	52	82,5	63	61	96,8	63	63	100,0
2	63	46	73,0	63	62	98,4	63	59	93,7
3	63	58	92,1	63	63	100,0	63	63	100,0
4	63	49	77,8	63	59	93,7	63	63	100,0
5	63	46	73,0	63	59	93,7	63	62	98,4
6	63	44	69,8	63	61	96,8	63	61	96,8

* Oberes einseitiges 95-%-Konfidenzintervall

Linearität für die Genotypen 2 bis 6

Die zur Verifizierung der Genotypenlinearität des **cobas**® HCV-Tests verwendete Verdünnungsreihe umfasst neun Panelproben, die den vorgesehenen linearen Bereich abdecken. Panelproben mit hohem Titer wurden aus einer arRNA-Stammlösung mit hohem Titer hergestellt, während Panel-Proben mit niedrigem Titer aus klinischen Proben (KP) mit hohem Titer hergestellt wurden. Das Linearitäts-Panel war auf eine Titerüberlappung von ca. $2 \log_{10}$ zwischen den beiden Materialquellen ausgelegt. Der lineare Bereich des **cobas**® HCV-Tests reichte von der unteren Quantifizierungsgrenze (15 IE/ml bei 500 µl Verarbeitungsvolumen und 40 IE/ml bei 200 µl Verarbeitungsvolumen) bis zur oberen Quantifizierungsgrenze ($1,00E+08$ IE/ml bei beiden Verarbeitungsvolumen) und umfasste mindestens einen medizinischen Entscheidungspunkt. Die Tests wurden mit drei Chargen der **cobas**® HCV-Reagenzien durchgeführt. Es wurden 15 Replikate je Konzentration in EDTA-Plasma getestet.

Die Linearität innerhalb des linearen Bereichs des **cobas**® HCV-Tests wurde für alle fünf Genotypen (2, 3, 4, 5 und 6) validiert. Die maximale Abweichung zwischen der linearen Regression und der nichtlinearen Regression war kleiner oder gleich $0,24 \log_{10}$.

Spezifität

Die Spezifität des **cobas**® HCV-Tests wurde durch Analyse von HCV-negativen EDTA-Plasmaproben und Serumproben von Einzelspendern bestimmt. 300 einzelne EDTA-Plasmaproben und 300 einzelne Serumproben (insgesamt 600 Ergebnisse) wurden mit zwei Chargen von **cobas**® HCV-Reagenzien getestet. Alle Proben wurden negativ auf HCV-RNA getestet. Im Test-Panel betrug die Spezifität des **cobas**® HCV-Tests 100 % (95%-Konfidenzgrenze: $\geq 99,5$ %).

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität des **cobas**® HCV-Tests wurde durch Verdünnung eines Panels von Mikroorganismen mit HCV-RNA-positivem und HCV-RNA-negativem EDTA-Plasma evaluiert. Die Mikroorganismen wurden virusnegativem EDTA-Humanplasma zugegeben und mit und ohne HCV-RNA getestet. Der **cobas**® HCV-Test lieferte bei allen Mikroorganismenproben ohne HCV-Zielsequenz negative Ergebnisse und bei allen Mikroorganismenproben mit HCV-Zielsequenz positive Ergebnisse. Darüber hinaus lag der mittlere \log_{10} -Titer bei allen HCV-positiven Proben, die potenziell zu Kreuzreaktivität führende Organismen enthielten, innerhalb von $\pm 0,3 \log_{10}$ Abstand zum mittleren \log_{10} -Titer der betreffenden Positivkontrolle.

Tabelle 25 Zur Bestimmung der Kreuzreaktivität getestete Mikroorganismen

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

Analytische Spezifität – Störsubstanzen

Es wurden Proben mit erhöhten Werten von Triglyzeriden (34,5 g/l), konjugiertem Bilirubin (0,25 g/l), unkonjugiertem Bilirubin (0,25 g/l), Albumin (58,7 g/l), Hämoglobin (2,9 g/l) und erhöhten Human-DNA-Werten (2 mg/l) mit und ohne HCV-RNA getestet. Die getesteten endogenen potenziellen Störsubstanzen haben nachweislich keinen störenden Einfluss auf die Leistung des **cobas**® HCV-Tests.

Darüber hinaus wurden Proben mit Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematosus (SLE), Rheumafaktor (RF) und antinukleären Antikörpern (ANA) getestet.

Im Hinblick auf die Sensitivität wurde bei Einzelproben von zwei SLE-Spendern, einem RF-Spender und vier ANA-Spendern ein störender Einfluss auf den **cobas**® HCV-Test festgestellt. Eine Ursachenermittlung ergab, dass die Testbeeinflussung bei den betroffenen SLE- und RF-Spendern nicht auftrat, wenn mit 75 IE/ml HCV-RNA getestet wurde.

Bei den vier ANA-Spendern, bei denen der **cobas**® HCV-Test beim Testen mit 50 IE/ml HCV-RNA beeinflusst wurde, trat der Störeinfluss auch bei 75 IE/ml HCV-RNA auf. Um zu beurteilen, ob der beobachtete störende Einfluss ANA- oder spenderspezifisch ist, wurden Proben von 15 weiteren ANA-Spendern mit 50 IE/ml und 75 IE/ml HCV-RNA getestet. Bei beiden getesteten Konzentrationen zeigte sich bei keinem der zusätzlichen Spender ein störender Einfluss auf die Sensitivität / quantitative Bestimmung des **cobas**® HCV-Tests.

Zusätzlich wurden die in Tabelle 26 aufgeführten Wirkstoffe in dreifacher C_{max} -Konzentration getestet. Keiner der getesteten Wirkstoffe hatte einen störenden Einfluss auf die Spezifität oder die quantitative Bestimmung von HCV-RNA mit dem **cobas**® HCV-Test.

Keine der potenziellen Störsubstanzen führte zu einer Störung der Testleistung. Der **cobas**® HCV-Test lieferte bei allen Proben ohne HCV-Zielsequenz negative Ergebnisse und bei allen Proben mit HCV-Zielsequenz positive Ergebnisse. Darüber hinaus lag der mittlere \log_{10} -Titer bei allen HCV-positiven Proben, die potenzielle Störsubstanzen enthielten, innerhalb von $\pm 0,3 \log_{10}$ Abstand zum mittleren \log_{10} -Titer der betreffenden Positivkontrolle.

Tabelle 26 Wirkstoffe, die auf einen möglichen störenden Einfluss auf die quantitative Bestimmung von HCV-RNA mit dem cobas® HCV-Test getestet wurden

Wirkstoffklasse	Freiname	
Immunmodulatoren	Peginterferon α -2a Peginterferon α -2b Ribavirin	
HIV-Entry-Inhibitor	Maraviroc	
HIV-Integrase-Inhibitor	Elvitegravir/Cobicistat	Raltegravir
Nicht-Nukleosid-HIV-Reverse-Transkriptase-Inhibitor	Efavirenz	Nevirapin
	Etravirin	Rilpivirin
HIV-Protease-Inhibitor	Atazanavir	Lopinavir
	Tipranavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Saquinavir
HCV-Protease-Inhibitor	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	
Reverse-Transkriptase- und DNA-Polymerase-Inhibitoren	Abacavir	Tenofovir
	Emtricitabin	Adefovir dipivoxil
	Entecavir	Zidovudin
	Foscarnet	Aciclovir
	Cidofovir	Valganciclovir
	Lamivudin	Ganciclovir
	Telbivudin	Sofosbuvir
Substanzen zur Behandlung von opportunistischen Infektionen	Azithromycin	Pyrazinamid
	Clarithromycin	Rifabutin
	Ethambutol	Rifampicin
	Fluconazol	Sulfamethoxazol
	Isoniazid	Trimethoprim

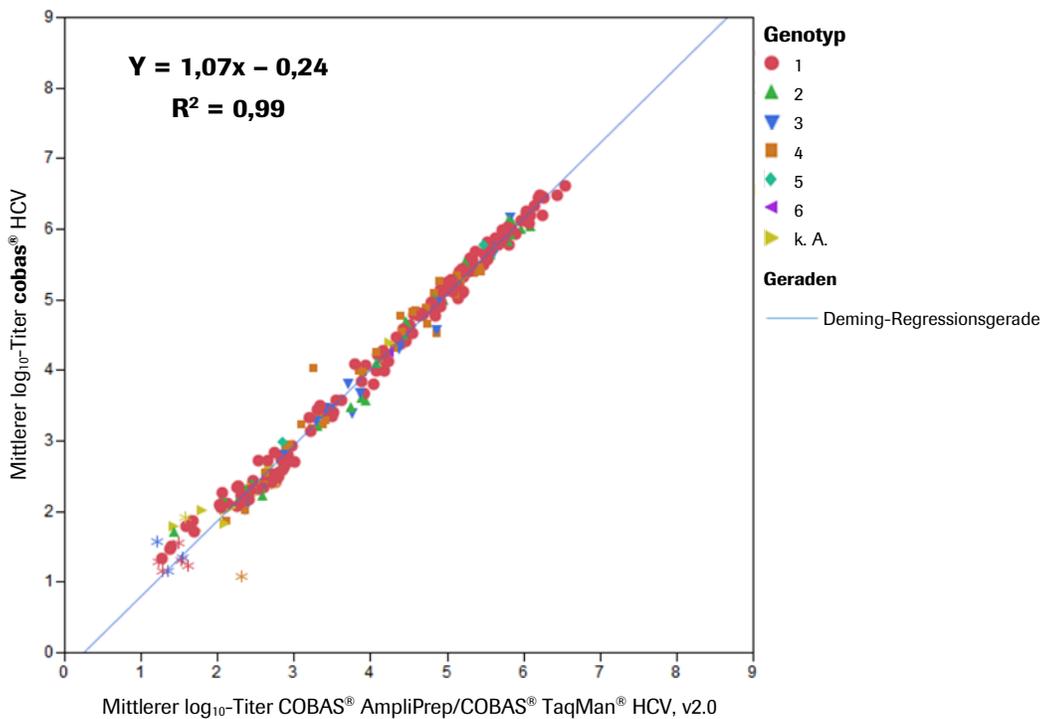
Korrelation der Methoden

Leistungsbewertung des cobas® HCV-Tests im Vergleich zum COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0

Zum Vergleich der Leistungsmerkmale des cobas® HCV-Tests und des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HCV-Test, v2.0) wurden Serum- und EDTA-Plasmaproben von HCV-infizierten Patienten analysiert. Die Ergebnisse von insgesamt 149 EDTA-Plasma- und 122 Serumproben aller HCV-Genotypen (in Doppelbestimmung analysiert) waren gültig und lagen bei beiden Tests innerhalb des Quantifizierungsbereichs. Es wurde eine Deming-Regressionsanalyse durchgeführt. Die mittlere Titerabweichung der mit den beiden Tests getesteten Proben betrug $0,02 \log_{10}$ (95-%-Konfidenzintervall: 0,00; 0,04).

Die Ergebnisse der Deming-Regression sind in Abbildung 8 dargestellt. Einfachbestimmungen sind in Abbildung 8 mit dem Symbol * gekennzeichnet.

Abbildung 8 Regressionsanalyse des cobas® HCV-Tests im Vergleich zum TaqMan® HCV-Test, v2.0; EDTA-Plasma- und Serumproben

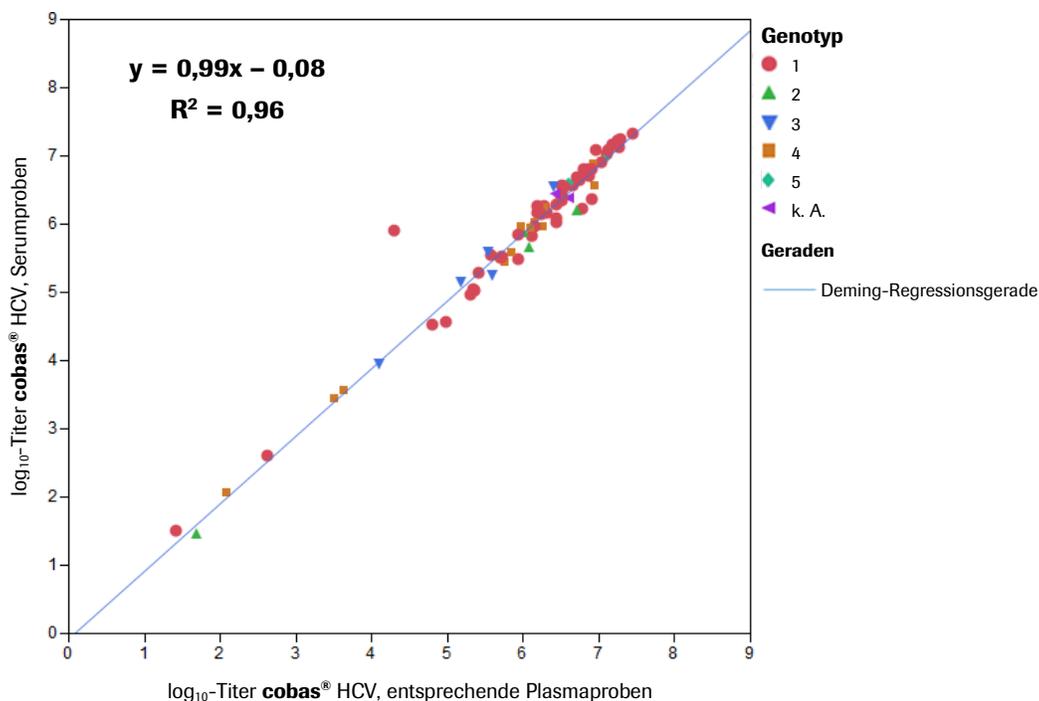


Äquivalenzerhebung: EDTA-Plasma gegen Serum

Es wurden 190 gepaarte EDTA-Plasma- und Serumproben in Bezug auf deren Gleichwertigkeit als Ausgangsmaterial hin analysiert. Von diesen gepaarten Proben waren 73 HCV-positiv. Die HCV-positiven Proben deckten die Genotypen 1 bis 4 über den gesamten linearen Bereich ab.

Die mittlere Titerabweichung der gepaarten EDTA-Plasma- und Serumproben betrug $-0,13 \log_{10}$ (95%-Konfidenzintervall: $-0,19$; $-0,07$) (Abbildung 9).

Abbildung 9 Matrixgleichwertigkeit von EDTA-Plasma und Serum



Gesamtsystemausfall

Zur Ermittlung der Gesamtsystemausfall-Rate für den cobas® HCV-Test wurden jeweils 100 Replikate von mit der HCV-Zielsequenz versetztem EDTA-Plasma bzw. Serum getestet. Diese Proben wurden mit einer Zielsequenzkonzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze getestet.

Die Studie ergab, dass alle Replikate gültig und HCV-positiv waren, was einer Gesamtsystemausfall-Rate von 0 % entspricht. Das exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervall betrug bei beiden Matrizen 0 % für die Untergrenze und 3,62 % für die Obergrenze [0 %: 3,62 %].

Kreuzkontamination

Zur Ermittlung der Kreuzkontaminationsrate des cobas® HCV-Tests wurden 240 Replikate einer normalen virusnegativen (HIV, HCV und HBV) EDTA-Humanplasma- sowie 225 Replikate einer Probe mit höherem HCV-Titer von $4,0E+07$ IE/ml getestet. Es wurden insgesamt fünf Läufe mit Positiv- und Negativproben in Schachbrettkonfiguration durchgeführt.

239 der 240 Replikate der Negativprobe waren gültig und negativ, was einer Kreuzkontaminationsrate von 0,42 % entspricht. Das exakte zweiseitige 95-%-Konfidenzintervall betrug 0,01 % für die Untergrenze und 2,3 % für die Obergrenze [0 %; 2,3 %].

Klinische Leistungsmerkmale

Charge-zu-Charge-Variabilität und Reproduzierbarkeit

Die Charge-zu-Charge-Variabilität und die Reproduzierbarkeit des **cobas**® HCV-Tests wurden in EDTA-Plasma mittels Mixed-Model-Analyse auf dem **cobas**® 6800 System evaluiert, um die Gesamtvarianz zu ermitteln.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen (Tabelle 27 bis Tabelle 30) zusammengefasst.

Charge-zu-Charge-Variabilität

Die Charge-zu-Charge-Variabilität für die Genotypen 1 bis 6 wurde mit drei Reagenzchargen an einem Standort ermittelt. Zwei Anwender an diesem Standort testeten jede Charge über einen Zeitraum von 6 Tagen. Pro Tag wurden zwei Läufe durchgeführt.

Die zuordenbaren Prozentsätze der Gesamtvarianz, die SDs der Gesamtpräzision und die lognormalen VKs sind in Tabelle 27 nach Genotyp und erwarteter \log_{10} HCV-RNA-Konzentration für das **cobas**® 6800 System aufgeführt.

Tabelle 27 Zuordenbarer Prozentsatz der Gesamtvarianz, Standardabweichung der Gesamtpräzision und lognormaler VK (%) der HCV-RNA-Konzentration (\log_{10} IE/ml) nach Genotyp und positiver Panelprobe auf dem **cobas**® 6800 System (Charge-zu-Charge)

Genotyp	Konzentration der HCV-RNA			Anz. Tests ^b	Prozentualer Anteil an der Gesamtvarianz (lognormaler VK in %)					Gesamtpräzision	
	Erwarteter Wert IE/ml	Erwarteter Wert \log_{10} IE/ml	Mittelwert ^a \log_{10} IE/ml		Charge	Anwender	Tag	Lauf	Intra-Lauf	SD ^c	Log-normaler VK (%) ^d
1	30	1,477	1,482	68	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (22,14)	75 % (39,26)	0,1899	45,91
	100	2,000	1,890	72	8 % (10,98)	1 % (3,68)	0 % (0,00)	10 % (12,12)	81 % (35,75)	0,1672	39,97
	5000	3,699	3,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	82 % (32,85)	18 % (14,84)	0,1531	36,38
	50.000	4,699	4,443	72	3 % (7,26)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	86 % (37,29)	11 % (12,88)	0,1693	40,51
	500.000	5,699	5,552	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (33,86)	17 % (14,96)	0,1570	37,36
	5.000.000	6,699	6,453	71	47 % (17,58)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,71)	28 % (13,35)	0,1100	25,74
	50.000.000	7,699	7,103	72	54 % (28,85)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (19,14)	22 % (18,00)	0,1670	39,92

Genotyp	Konzentration der HCV-RNA			Anz. Tests ^b	Prozentualer Anteil an der Gesamtvarianz (lognormaler VK in %)					Gesamtpräzision	
	Erwarteter Wert IE/ml	Erwarteter Wert log ₁₀ IE/ml	Mittelwert ^a log ₁₀ IE/ml		Charge	Anwen-der	Tag	Lauf	Intra-Lauf	SD ^c	Log-normaler VK (%) ^d
2	30	1,477	1,611	72	5 % (9,52)	0 % (0,00)	8 % (11,25)	0 % (0,00)	87 % (39,60)	0,1776	42,67
	100	2,000	2,125	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	25 % (12,12)	75 % (21,10)	0,1047	24,47
	5000	3,699	3,714	72	9 % (5,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	47 % (12,66)	44 % (12,17)	0,0798	18,53
	50.000	4,699	4,743	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	54 % (16,10)	46 % (14,97)	0,0949	22,12
	500.000	5,699	5,806	72	7 % (4,24)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	22 % (7,39)	71 % (13,32)	0,0684	15,85
	5.000.000	6,699	6,187	72	41 % (20,03)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (12,73)	42 % (20,44)	0,1348	31,80
	50.000.000	7,699	7,080	72	40 % (17,99)	1 % (2,73)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (21,87)	0,1223	28,73
3	30	1,477	1,474	72	0 % (0,00)	3 % (8,35)	0 % (0,00)	43 % (32,35)	54 % (36,31)	0,2084	50,89
	100	2,000	1,946	72	13 % (13,11)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (25,49)	38 % (22,49)	0,1562	37,16
	5000	3,699	3,636	72	14 % (6,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (9,30)	59 % (13,76)	0,0776	18,01
	50.000	4,699	4,597	72	0 % (1,38)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	52 % (14,95)	47 % (14,24)	0,0894	20,80
	500.000	5,699	5,504	72	0 % (0,00)	1 % (1,62)	0 % (0,00)	43 % (13,51)	57 % (15,54)	0,0893	20,77
	5.000.000	6,699	6,451	72	28 % (14,47)	0 % (0,00)	3 % (5,08)	0 % (0,00)	69 % (23,03)	0,1189	27,91
	50.000.000	7,699	7,149	71	21 % (18,47)	0 % (0,00)	8 % (11,62)	0 % (0,00)	71 % (34,88)	0,1747	41,90
4	30	1,477	1,358	69	7 % (14,37)	0 % (0,00)	1 % (5,44)	0 % (0,00)	91 % (53,25)	0,2269	56,03
	100	2,000	1,827	72	10 % (9,40)	0 % (0,00)	1 % (2,80)	8 % (8,35)	81 % (27,09)	0,1283	30,21
	5000	3,699	3,416	72	20 % (7,82)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	42 % (11,23)	38 % (10,61)	0,0750	17,40
	50.000	4,699	4,405	72	22 % (8,06)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	13 % (6,30)	65 % (14,06)	0,0752	17,46
	500.000	5,699	5,069	71	5 % (8,88)	0 % (0,00)	24 % (19,47)	13 % (14,23)	57 % (30,31)	0,1699	40,66
	5.000.000	6,699	6,070	72	27 % (23,68)	0 % (0,00)	12 % (15,28)	34 % (26,55)	27 % (23,52)	0,1940	47,00
	50.000.000	7,699	6,930	72	37 % (30,60)	0 % (0,00)	22 % (23,53)	11 % (16,70)	30 % (27,73)	0,2149	52,68

Genotyp	Konzentration der HCV-RNA			Anz. Tests ^b	Prozentualer Anteil an der Gesamtvarianz (lognormaler VK in %)					Gesamtpräzision	
	Erwarteter Wert IE/ml	Erwarteter Wert log ₁₀ IE/ml	Mittelwert ^a log ₁₀ IE/ml		Charge	Anwen-der	Tag	Lauf	Intra-Lauf	SD ^c	Log-normaler VK (%) ^d
5	30	1,477	1,575	72	5 % (8,30)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	10 % (11,53)	85 % (35,32)	0,1611	38,42
	100	2,000	2,049	72	9 % (7,51)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	91 % (24,38)	0,1093	25,57
	5000	3,699	3,606	72	4 % (3,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (14,11)	38 % (11,28)	0,0797	18,51
	50.000	4,699	4,616	72	20 % (8,86)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	37 % (12,19)	43 % (13,21)	0,0867	20,17
	500.000	5,699	5,678	72	7 % (4,63)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	33 % (10,36)	60 % (13,93)	0,0777	18,04
	5.000.000	6,699	6,505	71	54 % (19,49)	0 % (0,00)	19 % (11,53)	0 % (0,00)	27 % (13,77)	0,1143	26,79
	50.000.000	7,699	7,592	72	35 % (11,59)	1 % (2,25)	12 % (6,72)	4 % (3,94)	47 % (13,37)	0,0842	19,58
6	30	1,477	1,494	70	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	3 % (7,34)	97 % (47,65)	0,1990	48,33
	100	2,000	1,940	72	9 % (9,29)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	2 % (4,14)	90 % (30,32)	0,1361	32,13
	5000	3,699	3,417	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	81 % (37,28)	19 % (17,38)	0,1737	41,64
	50.000	4,699	4,541	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	70 % (26,40)	30 % (17,27)	0,1351	31,88
	500.000	5,699	5,611	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (22,82)	26 % (13,36)	0,1136	26,62
	5.000.000	6,699	6,414	72	49 % (22,99)	0 % (0,00)	9 % (10,03)	16 % (12,88)	26 % (16,83)	0,1413	33,42
	50.000.000	7,699	7,529	71	48 % (19,63)	1 % (2,67)	2 % (4,25)	22 % (13,15)	28 % (14,96)	0,1225	28,78

Hinweis: Die Tabelle enthält nur Ergebnisse mit nachweisbarer Viruslast.

^a Mittels SAS-MIXED-Verfahren berechnet.

^b Anzahl der gültigen Tests mit nachweisbarer Viruslast.

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

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

VK (%) = prozentualer Variationskoeffizient; HCV = Hepatitis-C-Virus; Anz. = Anzahl; RNA = Ribonukleinsäure; SD = Standardabweichung; sqrt = Quadratwurzel.

Wie aus Tabelle 28 ersichtlich, betrug die negative prozentuale Übereinstimmung (NPA, Negative Percent Agreement) für das cobas® 6800 System unter Einbeziehung der Tests der negativen Panelprobe 99,54 %.

Tabelle 28 Negative prozentuale Übereinstimmung bei der negativen Panelprobe auf dem cobas® 6800 System (Charge-zu-Charge)

Erwartete HCV-RNA-Konzentration	Anz. Tests	Positive Ergebnisse	Negative Ergebnisse	Negative prozentuale Übereinstimmung ^a	95-%-KI ^b
Negativ	216	1	215	99,54	(97,45, 99,99)

^a Negative prozentuale Übereinstimmung = (Anzahl der negativen Ergebnisse ÷ Gesamtanzahl der gültigen Tests für die negative Panelprobe) × 100.

^b Mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet (exaktes Konfidenzintervall für die Erfolgswahrscheinlichkeit der Binomialverteilung).

KI = Konfidenzintervall.; HCV = Hepatitis-C-Virus; Anz. = Anzahl; RNA = Ribonukleinsäure.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit für die Genotypen 1 bis 3 wurde mit einer Reagenzcharge an drei Standorten ermittelt. Zwei Anwender an jedem Standort testeten die Charge über einen Zeitraum von 6 Tagen. Pro Tag wurden zwei Läufe durchgeführt.

Die zuordenbaren Prozentsätze der Gesamtvarianz, die SDs der Gesamtpräzision und die lognormalen VKs sind in Tabelle 29 nach Genotyp und erwarteter log₁₀ HCV-RNA-Konzentration für das cobas® 6800 System aufgeführt.

Tabelle 29 Zuordenbarer Prozentsatz der Gesamtvarianz, Standardabweichung der Gesamtpräzision und lognormaler VK (%) der HCV-RNA-Konzentration (log₁₀ IE/ml) nach Genotyp und positiver Panelprobe auf dem cobas® 6800 System (Reproduzierbarkeit)

Genotyp	Konzentration der HCV-RNA			Anz. Tests ^b	Prozentualer Anteil an der Gesamtvarianz (lognormaler VK in %)					Gesamtpräzision	
	Erwarteter Wert IE/ml	Erwarteter Wert log ₁₀ IE/ml	Mittelwert ^a log ₁₀ IE/ml		Zentrum, Labor	Anwender	Tag	Lauf	Intra-Lauf	SD ^c	Log-normaler VK (%) ^d
1	30	1,477	1,373	68	1 % (6,43)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	20 % (25,63)	78 % (52,96)	0,2437	60,84
	100	2,000	1,866	72	4 % (7,25)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	17 % (15,81)	79 % (34,64)	0,1644	39,24
	5000	3,699	3,466	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,77)	17 % (13,35)	0,1391	32,87
	50.000	4,699	4,444	72	7 % (10,74)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (37,40)	9 % (12,16)	0,1721	41,24
	500.000	5,699	5,579	72	4 % (6,84)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	74 % (30,53)	22 % (16,27)	0,1504	35,70
	5.000.000	6,699	6,439	72	52 % (16,35)	9 % (6,91)	0 % (0,00)	9 % (6,74)	30 % (12,36)	0,0979	22,84
	50.000.000	7,699	7,091	72	76 % (45,80)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	7 % (12,87)	17 % (20,92)	0,2170	53,25

2	30	1,477	1,631	72	10 % (11,41)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	90 % (35,77)	0,1586	37,77
	100	2,000	2,096	72	2 % (3,71)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	35 % (14,49)	63 % (19,44)	0,1057	24,70
	5000	3,699	3,699	72	4 % (3,47)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	49 % (11,99)	47 % (11,76)	0,0742	17,22
	50.000	4,699	4,745	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	59 % (17,39)	41 % (14,45)	0,0975	22,75
	500.000	5,699	5,824	72	19 % (7,91)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	24 % (8,99)	57 % (13,89)	0,0794	18,43
	5.000.000	6,699	6,177	72	51 % (20,74)	0 % (1,59)	0 % (0,00)	9 % (8,47)	40 % (18,27)	0,1246	29,30
	50.000.000	7,699	7,069	72	17 % (13,08)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	83 % (29,26)	0,1367	32,28
3	30	1,477	1,457	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	34 % (24,33)	66 % (34,06)	0,1776	42,67
	100	2,000	1,911	72	16 % (13,76)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	27 % (18,01)	58 % (26,79)	0,1504	35,70
	5000	3,699	3,628	72	10 % (6,12)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	18 % (8,09)	71 % (16,06)	0,0821	19,07
	50.000	4,699	4,587	72	2 % (2,23)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	55 % (13,21)	44 % (11,85)	0,0774	17,96
	500.000	5,699	5,524	72	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	44 % (12,53)	56 % (14,30)	0,0822	19,10
	5.000.000	6,699	6,442	71	22 % (11,89)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	0 % (0,00)	78 % (22,66)	0,1100	25,73
	50.000.000	7,699	7,109	71	10 % (13,36)	0 % (0,00)	21 % (19,65)	0 % (0,00)	69 % (35,94)	0,1827	44,01

Hinweis: Die Tabelle enthält nur Ergebnisse mit nachweisbarer Viruslast.

^a Mittels SAS-MIXED-Verfahren berechnet.

^b Anzahl der gültigen Tests mit nachweisbarer Viruslast.

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

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

VK (%) = prozentualer Variationskoeffizient; HCV = Hepatitis-C-Virus; Anz. = Anzahl; RNA = Ribonukleinsäure; SD = Standardabweichung; sqrt = Quadratwurzel.

Die NPA betrug bei Tests mit negativen Panelproben auf dem **cobas**® 6800 System 100 % (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30 Negative prozentuale Übereinstimmung bei negativen Panelproben (Reproduzierbarkeit) auf dem **cobas**® 6800 System

Erwartete HCV-RNA-Konzentration	Anz. Tests	Positive Ergebnisse	Negative Ergebnisse	Negative prozentuale Übereinstimmung ^a	95-%-KI ^b
Negativ	108	0	108	100,00	(96,64, 100,00)

^a Negative prozentuale Übereinstimmung = (Anzahl der negativen Ergebnisse ÷ Gesamtanzahl der gültigen Tests für die negative Panelprobe) × 100.

^b Mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet (exaktes Konfidenzintervall für die Erfolgswahrscheinlichkeit der Binomialverteilung).

KI = Konfidenzintervall.; HCV = Hepatitis-C-Virus; Anz. = Anzahl; RNA = Ribonukleinsäure.

Vergleich zwischen dem cobas® 6800 und dem cobas® 8800 System – Charge-zu-Charge-Variabilität und Reproduzierbarkeit

Zur Ermittlung der Charge-zu-Charge-Variabilität und Reproduzierbarkeit des cobas® HCV-Tests auf dem cobas® 8800 System wurden zwei identische Proben-Panels getestet. Die Leistung der beiden Systeme ist vergleichbar. In Tabelle 31 ist die in dieser Studie im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit über den linearen Bereich des cobas® HCV-Tests erzielte Präzision für das cobas® 6800 und das cobas® 8800 System zu entnehmen.

Tabelle 31 Vergleich der Standardabweichung der Präzision der HCV-RNA-Konzentration (\log_{10} IE/ml) für die Genotypen 1–3 auf den cobas® 6800 und cobas® 8800 Systems (Reproduzierbarkeit)

Konzentration (IE/ml)	Standardabweichung der Präzision ^a (Anzahl Tests ^b)					
	cobas® 6800 System			cobas® 8800 System		
	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
$1,0E+01 \leq X < 1,0E+02$	0,24 (68) 0,16 (72)	0,16 (72)	0,18 (72) 0,15 (72)	0,23 (47) 0,15 (47)	0,14 (48)	0,17 (47) 0,17 (48)
$1,0E+02 \leq X < 1,0E+03$	-	0,11 (72)	-	-	0,12 (48)	-
$1,0E+03 \leq X < 1,0E+04$	0,14 (72)	0,07 (72)	0,08 (72)	0,13 (48)	0,07 (48)	0,08 (48)
$1,0E+04 \leq X < 1,0E+05$	0,17 (72)	0,10 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,06 (48)	0,08 (48)
$1,0E+05 \leq X < 1,0E+06$	0,15 (72)	0,08 (72)	0,08 (72)	0,11 (48)	0,07 (47)	0,10 (48)
$1,0E+06 \leq X < 1,0E+07$	0,10 (72)	0,12 (72)	0,11 (71)	0,09 (48)	0,13 (48)	0,11 (48)
$1,0E+07 \leq X < 1,0E+08$	0,22 (72)	0,14 (72)	0,18 (71)	0,16 (48)	0,10 (48)	0,19 (48)

Hinweis: Die Gruppierung der beobachteten Präzisionen in Konzentrationsstufen basiert auf dem Median der Testergebnisse auf der nicht transformierten Skala (IE/ml). Die Tabelle enthält nur Ergebnisse mit nachweisbarer Viruslast. SD = Standardabweichung.

„-“ bedeutet, dass für diese Konzentrationsstufe keine anwendbaren Ergebnisse vorliegen.

^a Standardabweichung der Präzision in \log_{10} -Einheiten

^b Anzahl der gültigen Tests mit nachweisbarer Viruslast.

Klinischer Nutzen

Mit der Studie sollte die Fähigkeit des Tests zur Vorhersage des klinischen Verlaufs bewertet werden.

Behandlungsplan 1 umfasste vier Behandlungsschemata mit einer Kombination aus DAA-Wirkstoffen mit oder ohne pegIFN/RBV. Die Studienteilnehmer waren mit dem HCV-Genotyp 1 infiziert und sprachen auf eine vorherige pegIFN/RBV-Kombinationstherapie nur teilweise oder gar nicht an.

Behandlungsplan 2 umfasste Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3, die bislang nicht behandelt wurden und nun eine pegIFN/RBV-Kombinationstherapie erhielten.

Die Untersuchungen mit dem cobas® HCV-Test wurden an vier Standorten durchgeführt. An drei Standorten war ein cobas® 6800 System vorhanden. An zwei Standorten war ein cobas® 8800 System vorhanden. An einem Standort wurde sowohl mit dem cobas® 6800 als auch mit dem 8800 System getestet. In der Studie wurden drei Reagenzkit-Chargen verwendet und jede Probe wurde mit einer Kit-Charge getestet.

In Tabelle 32 finden Sie die demografischen und Baseline-Eigenschaften der Studienteilnehmer, deren Proben auf dem cobas® 6800 und dem cobas® 8800 System getestet wurden. Die meisten Studienteilnehmer waren männlich, über 40 Jahre

alt und mit HCV-Genotyp 1 infiziert. Es wurden Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2 bzw. 3 in die Studie aufgenommen. HCV-Infektionen vom Genotyp 4, 5 oder 6 treten in den USA nur selten auf.

Tabelle 32 Demografische und Baseline-Eigenschaften der Studienteilnehmer für die cobas® 6800 und cobas® 8800 Systems

Eigenschaften	cobas® 6800 System		cobas® 8800 System	
	Statistik	Studienteilnehmer	Statistik	Studienteilnehmer
Gesamt	N	401	N	353
Behandlungsplan				
1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Altersgruppe (in Jahren)				
< 40	n (%)	90 (22,4 %)	n (%)	81 (22,9 %)
≥ 40	n (%)	311 (77,6 %)	n (%)	272 (77,1 %)
Alter (in Jahren)				
	Mittelwert ± SD	49 ±11,1	Mittelwert ± SD	49 ±11,2
	Median	52	Median	52
	Bereich	20–76	Bereich	20–71
Geschlecht				
Männlich	n (%)	276 (68,8 %)	n (%)	245 (69,4 %)
Weiblich	n (%)	125 (31,2 %)	n (%)	108 (30,6 %)
Population / ethnische Zugehörigkeit				
Asiaten	n (%)	3 (0,7 %)	n (%)	2 (0,6 %)
Afroamerikaner	n (%)	13 (3,2 %)	n (%)	12 (3,4 %)
Weißer	n (%)	357 (89,0 %)	n (%)	318 (90,1 %)
Andere	n (%)	28 (7,0 %)	n (%)	21 (5,9 %)
Genotyp				
1A	n (%)	174 (43,4 %)	n (%)	159 (45,0 %)
1B	n (%)	133 (33,2 %)	n (%)	128 (36,3 %)
Gesamt Genotyp 1	n (%)	307 (76,6 %)	n (%)	287 (81,3 %)
2	n (%)	31 (7,7 %)	n (%)	22 (6,2 %)
3	n (%)	63 (15,7 %)	n (%)	44 (12,5 %)
Gesamt anderer Genotyp	n (%)	94 (23,4 %)	n (%)	66 (18,7 %)
Baseline HCV-RNA (log₁₀ IE/ml)				
	Mittelwert ± SD	6,32 ±0,58	Mittelwert ± SD	6,33 ±0,56
	Median	6,41	Median	6,41
	Bereich	2,57–7,52	Bereich	2,77–7,52
HCV-RNA-Einordnung bei Baseline				
< 400.000 IE/ml	n (%)	36 (9,0 %)	n (%)	32 (9,1 %)
≥ 400.000 IE/ml	n (%)	363 (90,5 %)	n (%)	304 (86,1 %)
Fehlt	n (%)	2 (0,5 %)	n (%)	17 (4,8 %)

HCV = Hepatitis-C-Virus; RNA = Ribonukleinsäure; SD = Standardabweichung.

Vorhersage des Ansprechens auf die antivirale Therapie

Die Leistungsmerkmale des Tests wurden nur für Personen mit bestimmten Formen einer DAA-Therapie ermittelt. Bezüglich der Anwendung anderer DAA-Kombinationstherapien liegen keine Informationen über den prädiktiven Wert des Tests vor.

Definitionen:

- Viruslast (VL) in Woche 2 = HCV-RNA < untere Quantifizierungsgrenze = LoD = 15 IE/ml in Woche 2 der antiviralen Therapie
- VL in Woche 2: HCV-RNA < LoD = untere Quantifizierungsgrenze von 15 IE/ml
- VL in Woche 4: HCV-RNA < untere Quantifizierungsgrenze in Woche 4 der antiviralen Therapie
- VL in Woche 8: HCV-RNA < untere Quantifizierungsgrenze in Woche 8 der antiviralen Therapie
- VL in Woche 12: mindestens ein Abfall von $2 \log_{10}$ der HCV-RNA-Konzentration im Vergleich zur Baseline oder HCV-RNA < untere Quantifizierungsgrenze in Woche 12 der antiviralen Therapie
- VL in Woche 24 (Behandlungsende): HCV-RNA < untere Quantifizierungsgrenze in Woche 24 der antiviralen Therapie.
- Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12): HCV-RNA < untere Quantifizierungsgrenze in Woche 12 nach Abschluss der antiviralen Therapie, ermittelt durch einen unabhängigen HCV-RNA-Test.

Prädiktiver Wert des virologischen Ansprechens für den Erfolg einer antiviralen Therapie

In dieser Studie betrug der positive prädiktive Wert (PPV, positive predictive value) für die VL in Woche 4 zur Vorhersage eines anhaltenden virologischen Ansprechens in Woche 12 (SVR12) bei Studienteilnehmern mit Genotyp 1 78,1 % (95%-KI: 72,7–82,8 %) und bei Studienteilnehmern eines anderen Genotyps 84,7 % (95%-KI: 73,5–91,8 %) (siehe Tabelle 33). Daher war das mit dem **cobas**® HCV-Test ermittelte virologische Ansprechen (VR, Virological Response) in Woche 4 ein aussagekräftiger Prädiktor für das SVR in Woche 12.

Für Behandlungsplan 1 (DAA-Therapie) ist die mit dem **cobas**® HCV-Test ermittelte VL in Woche 12 oder Woche 24 prädiktiv für ein SVR12 bei Patienten mit Genotyp 1, mit einem PPV von 77,0 % bzw. 78,6 %. Die Abwesenheit einer VL in Woche 12 oder Woche 24 ist prädiktiv für ein fehlendes Ansprechen, mit einem negativen prädiktiven Wert (NPV, negative predictive value) von 87,5 % bzw. 100 % (siehe Tabelle 33). Eine zusätzliche Auswertung der VL in Woche 2 zur Vorhersage des SVR12 zeigt einen PPV von 79,4 %, mit 29,9 % jedoch einen geringen NPV.

Für Behandlungsplan 2 war die mit dem **cobas**® HCV-Test ermittelte VL in Woche 12 bei Genotyp 2 und 3 prädiktiv für das SVR12 (PPV von 75,3 %). Da ein virologisches Ansprechen nur selten ausbleibt, ist die Abwesenheit der VL in Woche 12 kein aussagekräftiger Indikator für das Outcome in dieser Population. Der NPV betrug 50 % und die Anzahl der Studienteilnehmer ohne virologisches Ansprechen war in dieser Studie gering (siehe Tabelle 33).

In dieser Studie konnten somit der klinische Nutzen des **cobas**® HCV-Tests und die Bedeutung der Beurteilung der HCV-RNA-Werte in Woche 4, Woche 12 und Woche 24 bei Patienten, die aufgrund einer chronischen HCV-Infektion behandelt werden, bewiesen werden.

Tabelle 33 Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR12) bei virologischem Ansprechen (< 15 IE/ml) in einer bestimmten Behandlungswoche (cobas® 6800 System)

Behandlungsplan	Genotyp	Vorstellung während der Behandlung	Geeignete Studienteilnehmer	PPV (%)		NPV (%)		OR
				Ermittelter Wert (95%-KI)	n/N	Ermittelter Wert (95%-KI)	n/N	Ermittelter Wert (95%-KI)
1	1	Woche 2	290	79,4 (71,5, 85,5)	100/126	29,9 (23,4, 37,3)	49/164	1,64 (0,95, 2,83)
		Woche 4	290	78,1 (72,7, 82,8)	200/256	50,0 (34,1, 65,9)	17/34	3,57 (1,71, 7,45)
		Woche 8	285	76,8 (71,5, 81,4)	212/276	66,7 (35,4, 87,9)	6/9	6,63 (1,61, 27,24)
		Woche 12	286	77,0 (71,7, 81,5)	214/278	87,5 (52,9, 97,8)	7/8	23,41 (2,83, 193,80)
		Woche 24	282	78,6 (73,4, 83,0)	217/276	100,0 (61,0, 100,0)	6/6	47,52 (2,64, 855,66)
2	Anderer Genotyp	Woche 4	82	84,7 (73,5, 91,8)	50/59	47,8 (29,2, 67,0)	11/23	5,09 (1,72, 15,04)
		Woche 12	83	75,3 (64,9, 83,4)	61/81	50,0 (9,5, 90,5)	1/2	3,05 (0,18, 51,04)

Anmerkungen: Positiver prädiktiver Wert (PPV) = $RP \div (RP + FP)$ oder die Wahrscheinlichkeit eines SVR12, wenn der Studienteilnehmer bei der Vorstellung ein virologisches Ansprechen zeigte. Ein SVR12 gilt als erreicht, wenn der Studienteilnehmer 12 Wochen nach Behandlungsende eine HCV-RNA-Konzentration von < 15 IE/ml aufweist.

Negativer prädiktiver Wert (NPV) = $RN \div (RN + FN)$ oder die Wahrscheinlichkeit keines SVR12, wenn der Studienteilnehmer bei der Vorstellung kein virologisches Ansprechen zeigte.

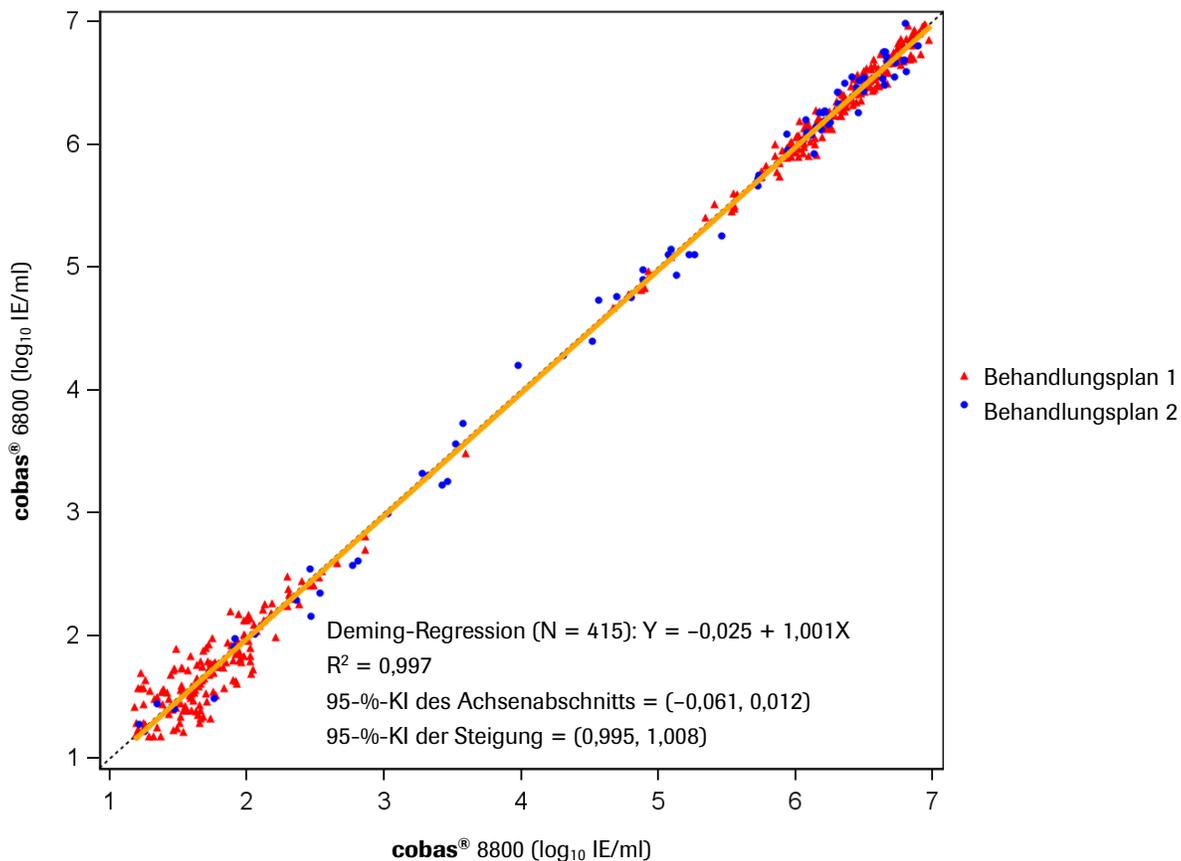
Quotenverhältnis (OR, Odds Ratio) = $(RP \times RN) \div (FP \times FN)$.

KI = Konfidenzintervall; FN = falsch-negativ; FP = falsch-positiv; HCV = Hepatitis-C-Virus; SVR12 = anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; RN = richtig-negativ; RP = richtig-positiv.

Vergleich zwischen dem cobas® 6800 und dem cobas® 8800 System – Klinischer Nutzen

Zur Ermittlung des klinischen Nutzens des cobas® HCV-Tests auf dem cobas® 8800 System wurden zwei identische Proben-Panels getestet. Die Leistung der Systeme korrelierte stark und es bestanden keine signifikanten Unterschiede. Abbildung 10 zeigt ein Diagramm der Deming-Regression der Viruslasten (\log_{10} IE/ml) von mehr als 15 IE/ml zu allen relevanten Zeitpunkten der Behandlung.

Abbildung 10 Diagramm der linearen Deming-Regression der Viruslasten (\log_{10} IE/ml) bei Baseline, Woche 2 und Woche 4 (cobas® 6800 System versus cobas® 8800 System)



KI = Konfidenzintervall.

Diagnostischer Nutzen

Mit der Studie sollte die Fähigkeit des Tests zur korrekten Ermittlung von Personen mit positivem Ergebnis für HCV-Antikörper mit aktiver HCV-Infektion beurteilt werden.

In Tabelle 34 finden Sie die demografischen und klinischen Eigenschaften der Studienteilnehmer, deren Proben auf dem cobas® 6800 System und dem cobas® 8800 System getestet wurden.

Tabelle 34 Demografische und klinische Eigenschaften nach System (Studienteilnehmer mit positivem Ergebnis für HCV-Antikörper)

Eigenschaften	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Gesamt, N	235	230
Klinisches Bild		
Positives Ergebnis für HCV-Antikörper^a, n (%)		
HCV-RNA-positiv	154 (65,5 %)	150 (65,2 %)
HCV-RNA-negativ	81 (34,5 %)	80 (34,8 %)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert ± SD	48 ±11,9	49 ±11,9
Median	50	50
Bereich	20–88	20–88
Geschlecht, n (%)		
Männlich	132 (56,2 %)	127 (55,2 %)
Weiblich	103 (43,8 %)	103 (44,8 %)
Population (Abstammung), n (%)		
Schwarze/Afroamerikaner	49 (20,9 %)	48 (20,9 %)
Weißer	183 (77,9 %)	179 (77,8 %)
Andere	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Risikofaktor, n (%)		
Nur Babyboomer (Geburtsjahrgang 1945–1965)	114 (48,5 %)	112 (48,7 %)
Nur IVD-Konsumenten	22 (9,4 %)	22 (9,6 %)
Babyboomer und IVD-Konsumenten	23 (9,8 %)	22 (9,6 %)
Nicht genannt, positives Ergebnis für HCV-Antikörper*	76 (32,3 %)	74 (32,2 %)

^a Der HCV-RNA-Status wurde mittels VERSANT HCV-Test ermittelt. Bei Studienteilnehmern, für die kein VERSANT HCV-Testergebnis vorlag, wurde das APTIMA HCV-Testergebnis verwendet. Lag weder ein VERSANT HCV-Testergebnis noch ein APTIMA HCV-Testergebnis vor, wurde das Ergebnis des COBAS® AMPLICOR® HCV-Tests (v2.0) verwendet.

* „Nicht genannt“ umfasst die Studienteilnehmer, bei denen für beide Risikofaktoren keine Angabe gemacht oder „Nein“ eingetragen wurde, oder bei denen für einen Risikofaktor keine Angabe gemacht wurde und für den anderen „Nein“ eingetragen wurde.

APTIMA = Aptima HCV RNA Qualitative-Test; HCV = Hepatitis-C-Virus; IVD = Intravenöse Drogen.

SD = Standardabweichung; VERSANT = VERSANT HCV RNA Qualitative-Test.

Die Sensitivität des **cobas**® HCV-Tests wurde für Studienteilnehmer mit vorheriger HCV-Exposition und positivem Ergebnis für HCV-Antikörper sowohl auf dem **cobas**® 6800 System als auch auf dem **cobas**® 8800 System ermittelt (siehe Tabelle 35). Die Übereinstimmung des **cobas**® HCV-Tests mit dem Infektionsstatus der Patienten wurde mit einem Cut-Off-Wert von < 25 IE/ml ermittelt, um die Abwesenheit einer aktiven HCV-Infektion zu bestimmen (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35 Übereinstimmung des **cobas**® HCV-Tests auf dem **cobas**® 6800 System und dem **cobas**® 8800 System mit dem Infektionsstatus der Patienten (Cut-Off-Wert: 25 IE/ml)

cobas ® HCV	Infektionsstatus der Patienten					
	cobas ® 6800 System			cobas ® 8800 System		
	HCV-positiv	HCV-negativ	Gesamt	HCV-positiv	HCV-negativ	Gesamt
Nachweis einer HCV-RNA-Konzentration von > 25 IE/ml	152	0	152	149	1	150
Kein Nachweis einer HCV-RNA-Konzentration oder HCV-RNA-Konzentration < 25 IE/ml	0	81	81	0	79	79
Gesamt	152	81	233	149	80	229
Positive prozentuale Übereinstimmung (95-%-KI)	100,0 % (97,5, 100,0)	k. A.	k. A.	100,0 % (97,5, 100,0)	k. A.	k. A.
Negative prozentuale Übereinstimmung (95-%-KI)	k. A.	100,0 % (95,5, 100,0)	k. A.	k. A.	98,8 % (93,3, 99,8)	k. A.

Hinweis: Diese Tabelle umfasst ausschließlich gültige **cobas**® HCV-Testergebnisse für Proben mit positivem Ergebnis für HCV-Antikörper.

KI = Konfidenzintervall; **cobas**® HCV-Test = **cobas**® HCV-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 6800/8800 Systems; HCV = Hepatitis-C-Virus; k. A. = keine Angabe.

Diese Studie zeigt den klinischen Nutzen des **cobas**® HCV-Tests für die korrekte Ermittlung von Studienteilnehmern mit bestehender, aktiver HCV-RNA-Infektion bzw. für die Unterscheidung von Personen mit inaktiven Infektionen in einer Population mit vorheriger HCV-Exposition (positiver serologischer Befund für HCV-Antikörper).

Kreuzreaktivität bei Studienteilnehmern mit einer nicht HCV-bedingten Lebererkrankung

Die Kreuzreaktivität des **cobas**® HCV-Tests wurde mit Proben von Personen ermittelt, deren Lebererkrankungen nicht auf eine aktive HCV-Infektion zurückzuführen war. Mit dem **cobas**® HCV-Test konnte eine aktive HCV-Infektion bei Studienteilnehmern mit unterschiedlichen Lebererkrankungen, die nicht auf eine HCV-Infektion zurückzuführen waren, ausgeschlossen werden (Tabelle 36, Tabelle 37 und Tabelle 38).

Tabelle 36 Demografische und klinische Eigenschaften nach System

Eigenschaften	cobas® 6800 System	cobas® 8800 System
Gesamt, N	247	181
Klinisches Bild		
HCV-RNA-negativ, n (%)		
Alkoholbedingte Lebererkrankung	33 (13,4 %)	20 (11,0 %)
Autoimmunhepatitis	37 (15,0 %)	32 (17,7 %)
Chronische HBV-Infektion	30 (12,1 %)	30 (16,6 %)
Hepatische Steatose	66 (26,7 %)	38 (21,0 %)
Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)	41 (16,6 %)	30 (16,6 %)
Unspezifische Leberzirrhose	6 (2,4 %)	3 (1,7 %)
Primär biliäre Cholangitis	33 (13,4 %)	28 (15,5 %)
Unbekannt ^a	1 (0,4 %)	
Alter (in Jahren)		
Mittelwert ± SD	54 ±13,1	54 ±13,5
Median	56	56
Bereich	20–81	20–81
Geschlecht, n (%)		
Männlich	71 (28,7 %)	44 (24,3 %)
Weiblich	104 (42,1 %)	74 (40,9 %)
Unbekannt	72 (29,1 %)	63 (34,8 %)
Population (Abstammung), n (%)		
Asiaten	11 (4,5 %)	1 (0,6 %)
Schwarze/Afroamerikaner	13 (5,3 %)	11 (6,1 %)
Weißer	70 (28,3 %)	48 (26,5 %)
Andere	7 (2,8 %)	1 (0,6 %)
Unbekannt	146 (59,1 %)	120 (66,3 %)
Babyboomer (Geburtsjahrgang 1945–1965), n (%)		
Ja	80 (32,4 %)	63 (34,8 %)
Nein	64 (25,9 %)	53 (29,3 %)
Nicht genannt	103 (41,7 %)	65 (35,9 %)

Tabelle 37 Anzahl der HCV-RNA-negativen Proben auf dem cobas® 6800 System bei nicht HCV-bedingten Lebererkrankungen innerhalb der Testergebniskategorien nach klinischem Bild

Klinisches Bild	Anzahl gültiger Tests					Gesamt	Spezifität ^a % (95%-KI) ^b
	Target Not Detected	< 1,50E+01 IE/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 IE/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 IE/ml	> 1,00E+08 IE/ml		
Alkoholbedingte Lebererkrankung	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Autoimmun-hepatitis	37	0	0	0	0	37	100,0 (90,5, 100,0)
Chronische HBV-Infektion	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Hepatische Steatose	66	0	0	0	0	66	100,0 (94,6, 100,0)
NASH	40	1*	0	0	0	41	97,6 (87,1, 99,9)
Unspezifische Leberzirrhose	6	0	0	0	0	6	100,0 (54,1, 100,0)
Primär biliäre Cholangitis	33	0	0	0	0	33	100,0 (89,4, 100,0)
Gesamt	245	1*	0	0	0	246	99,6 (97,8, 100,0)

Hinweis: Diese Tabelle umfasst ausschließlich gültige cobas® HCV-Testergebnisse für Proben mit negativem Ergebnis für HCV-Antikörper (nicht HCV-bedingte Lebererkrankung). Der einzige Studienteilnehmer mit Hepatischer Steatose wurde nicht berücksichtigt.

^a Klinische Spezifität: Prozentualer Anteil der Anzahl der RNA-negativen Ergebnisse an der Gesamtanzahl der Proben mit negativem Ergebnis für HCV-Antikörper unter den gültigen Testergebnissen.

^b 95%-KI: exaktes Konfidenzintervall von 95 %.

* Probe < untere Quantifizierungsgrenze, HCV-RNA-Konzentration von ca. 1,5 IE/ml.

KI = Konfidenzintervall; HBV = Hepatitis-B-Virus; HCV = Hepatitis-C-Virus; NASH = Nichtalkoholische Steatohepatitis.

Tabelle 38 Anzahl der HCV-RNA-negativen Proben auf dem **cobas® 8800** System bei nicht HCV-bedingten Lebererkrankungen innerhalb der Testergebniskategorien nach klinischem Bild

Klinisches Bild	Anzahl gültiger Tests					Gesamt	Spezifität ^a % (95-%-KI) ^b
	Target Not Detected	< 1,50E+01 IE/ml	1,50E+01 ≤ x < 2,50E+01 IE/ml	2,50E+01 ≤ x ≤ 1,00E+08 IE/ml	> 1,00E+08 IE/ml		
Alkoholbedingte Lebererkrankung	20	0	0	0	0	20	100,0 (83,2, 100,0)
Autoimmun- hepatitis	32	0	0	0	0	32	100,0 (89,1, 100,0)
Chronische HBV-Infektion	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Hepatische Steatose	38	0	0	0	0	38	100,0 (90,7, 100,0)
NASH	30	0	0	0	0	30	100,0 (88,4, 100,0)
Unspezifische Leberzirrhose	3	0	0	0	0	3	100,0 (29,2, 100,0)
Primär biliäre Cholangitis	28	0	0	0	0	28	100,0 (87,7, 100,0)
Gesamt	181	0	0	0	0	181	100,0 (98,0, 100,0)

Hinweis: Diese Tabelle umfasst ausschließlich gültige **cobas® HCV**-Testergebnisse für Proben mit negativem Ergebnis für HCV-Antikörper (nicht HCV-bedingte Lebererkrankung).

^a Klinische Spezifität: Prozentualer Anteil der Anzahl der RNA-negativen Ergebnisse an der Gesamtanzahl der Proben mit negativem Ergebnis für HCV-Antikörper unter den gültigen Testergebnissen.

^b 95-%-KI: exaktes Konfidenzintervall von 95 %.

KI = Konfidenzintervall; HBV = Hepatitis-B-Virus; HCV = Hepatitis-C-Virus; NASH = Nichtalkoholische Steatohepatitis.

Vergleich zwischen dem **cobas® 6800** und dem **cobas® 8800** System – Diagnose

Ein Teil der Proben wurde zur Bestätigung einer aktiven HCV-Infektion mit dem **cobas® HCV**-Test auf dem **cobas® 8800** System getestet. Bei unterschiedlichen Lebererkrankungen, die nicht auf eine aktive HCV-Infektion zurückzuführen waren, betrug die Spezifität des **cobas® HCV**-Tests ebenfalls 100 %. Die Übereinstimmung des **cobas® HCV**-Tests auf dem **cobas® 8800** System mit dem Infektionsstatus der Patienten wurde mit einem Cut-Off-Wert von < 25 IE/ml ermittelt, um die Abwesenheit einer aktiven HCV-Infektion zu bestimmen, und lag bei 99,6 %. Diese Ergebnisse zeigen, dass der **cobas® HCV**-Test zur Diagnose einer aktiven HCV-Infektion auf dem **cobas® 6800** System und dem **cobas® 8800** System gleichermaßen eingesetzt werden kann.

Schlussfolgerung

Mit dem **cobas® HCV**-Test kann die HCV-RNA-Konzentration quantitativ bestimmt werden, um das Ansprechen auf eine antivirale Therapie zu beurteilen und vorherzusagen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen den klinischen Nutzen des Tests für die Bestimmung eines frühen Ansprechens auf die Therapie bei der Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Infektion.

Außerdem dient der **cobas® HCV**-Test als Hilfsmittel zur Diagnose einer aktiven HCV-Infektion bei Personen mit positivem Ergebnis für HCV-Antikörper.

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
Erforderliche Probenmindestmenge	650 µl oder 350 µl
Probenverarbeitungsvolumen	500 µl oder 200 µl
Analytische Sensitivität	15 IE/ml (500 µl) 40 IE/ml (200 µl)
Linearer Bereich	500 µl: 15 IE/ml bis 1,0E+08 IE/ml 200 µl: 40 IE/ml bis 1,0E+08 IE/ml
Spezifität	100 % (einseitiges 95%-Konfidenzintervall: 99,5 %)
Nachweisbare Genotypen	HCV-Genotypen 1 bis 6

Symbole

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

Tabelle 39 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 <i>(Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)</i>	 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	 Patientename	 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 40 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. Farci P, Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome [Science 1989;244:359-362]. *J Hepatol.* 2002;36:582-5. PMID: 11983439.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144:705-14. PMID: 16702586.
3. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol.* 2007;42:513-21. PMID: 17653645.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52. PMID: 11439948.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92. PMID: 9819446.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1493-9. PMID: 9819447.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65. PMID: 11583749.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82. PMID: 12324553.
9. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55. PMID: 14996676.
10. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74. PMID: 19330875.
11. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:1433-44. PMID: 21898493.
12. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206. PMID: 21449783.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16. PMID: 21696307.
14. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17. PMID: 21449784.

15. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2417-28. PMID: 21696308.
16. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1878-87. PMID: 23607594.
17. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867-77. PMID: 23607593.
18. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2013;368:1907-17. PMID: 23675659.
19. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:118-23. PMID: 23710895.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res.* 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
25. 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.
26. 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

Auf der Titelseite sowie in Tabelle 2 und 3 wurden die Bestellnummern für die Kontrollkits hinzugefügt.
Der Abschnitt **Marken und Patente** einschließlich des darin enthaltenen Links wurde aktualisiert.
Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort.